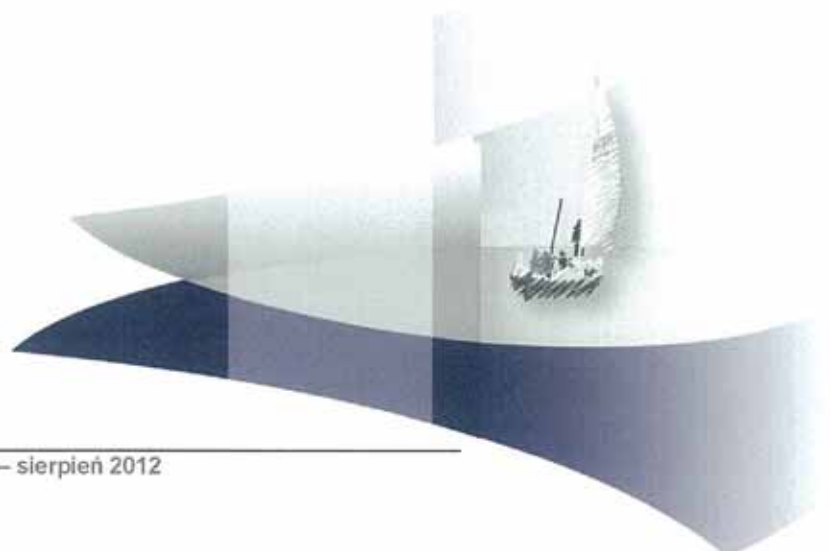


## ANALIZA EKONOMICZNA

### TRÓJTLENEK ARSENU (TRISENOX®) W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI PROMIELOCYTOWEJ

Wersja 1.0

Daria Szmurło  
Robert Drzał  
Jakub Rutkowski  
Robert Plisko



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## SPIS TREŚCI

<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Wstęp</b> .....	<b>8</b>
1.1. Cel .....	8
1.2. Problem zdrowotny .....	8
1.3. Oceniana interwencja .....	9
1.4. Uzasadnienie wyboru komparatora .....	10
1.5. Zasadność przeprowadzenia analizy opłacalności .....	11
<b>2. Metodyka</b> .....	<b>13</b>
2.1. Populacja docelowa .....	13
2.2. Porównywane interwencje .....	13
2.3. Perspektywa analizy .....	14
2.4. Horyzont czasowy analizy .....	15
2.5. Pomiar kosztów .....	15
2.6. Sposób przeprowadzenia analizy .....	15
2.7. Dyskontowanie .....	16
2.8. Analiza wrażliwości .....	16
<b>3. Dane źródłowe</b> .....	<b>17</b>
3.1. Charakterystyka pacjentów .....	17
3.2. Długość terapii .....	17
3.3. Efekty zdrowotne .....	18
3.4. Koszty leczenia .....	23
<b>4. Wyniki</b> .....	<b>27</b>
4.1. Wyniki kliniczne .....	27
4.2. Wyniki ekonomiczne .....	27
<b>5. Analiza wrażliwości</b> .....	<b>32</b>
<b>6. Podsumowanie i wnioski</b> .....	<b>35</b>
<b>7. Ograniczenia i dyskusja</b> .....	<b>37</b>
<b>8. Bibliografia</b> .....	<b>40</b>
<b>9. Spis tabel, wykresów i rysunków</b> .....	<b>43</b>

<b>10.Aneks</b> .....	<b>45</b>
10.1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	45

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AML</b>	Ostra białaczka szpikowa ( <i>Acute Myelocytic Leukaemia</i> )
<b>APL</b>	Ostra białaczka promielocytowa ( <i>Acute Promyelocytic Leukaemia</i> )
<b>ATO</b>	Trójtlenek arsenu ( <i>Arsenic Trioxide</i> )
<b>ATRA</b>	Kwas all–trans retynowy ( <i>All–trans Retinoic Acid</i> )
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	Całkowita remisja ( <i>Complete remission</i> )
<b>CT</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>rAPL</b>	Oporna lub nawrotowa ostra białaczka promielocytowa ( <i>Refractory or Relapsed Acute Promyelocytic Leukaemia</i> )

## STRESZCZENIE

**Cel** Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów i efektów stosowania trójtlenku arsenu (ATO) w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką promielocytową (rAPL) i porównanie ich z alternatywnymi schematami terapeutycznymi (chemioterapia skojarzona z kwasem all-trans retynowym, CT + ATRA).  
Ostra białaczka promielocytowa jest chorobą rzadką.

**Metodyka** Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, na etapie której dokonano także wyboru komparatorów dla trójtlenku arsenu. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy nie można wskazać aktywnego komparatora dla ATO, który mógłby stanowić alternatywę w terapii II rzutu ostrej białaczki promielocytowej. W literaturze spotyka się wprawdzie prace oceniające ATRA, CT, a także terapię skojarzoną CT + ATRA w tej populacji, przy czym żaden z powyższych schematów nie jest zalecany przez wytyczne z powodu braku odpowiednich danych o skuteczności [1–3]. Wytyczne *LeukemiaNet* wskazują, iż jako leczenie ratunkowe można wprawdzie stosować terapię skojarzoną CT + ATRA, jednak ATO pozostaje lekiem pierwszego wyboru w nawrocie choroby.

Z uwagi na charakter choroby i jednoznacznie niekorzystne rokowanie w przypadku zaniechania leczenia należy się spodziewać, że w przypadku nawrotu lub nieskuteczności ATRA oraz niedostępności ATO, podjęta zostanie próba uzyskania remisji za pomocą schematów stosowanych w pierwszej linii. Niemniej jednak – jak zaznaczono na wstępie – schematy te nie stanowią bezpośredniej alternatywy dla ATO. Uwzględniając powyższe ograniczenia doboru komparatorów, w analizie ekonomicznej porównano ATO z dwoma schematami CT + ATRA stosowanymi w terapii pierwszego rzutu APL: protokół *European APL Group* oraz protokół *PETHEMA* (na podstawie wytycznych *LeukemiaNet*).

Badania kliniczne oceniające ATO w rAPL cechują się niską jakością metodyczną, co jest pochodną częstości występowania choroby. ATO jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, wydaje się także być interwencją bardziej skuteczną od schematów opartych na ATRA i CT. Ograniczenia metodyczne badań (m.in. brak randomizacji, niekonsekwentny dobór pacjentów, historyczna grupa kontrolna) nie pozwalają na przeprowadzenie porównawczej analizy kosztów-efektywności, w której wyznacza się inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej wyznaczono koszty stosowania ATO oraz alternatywnych opcji, które zestawiono z efektami zdrowotnymi dla tych interwencji (lata życia, uzyskanie remisji całkowitej).

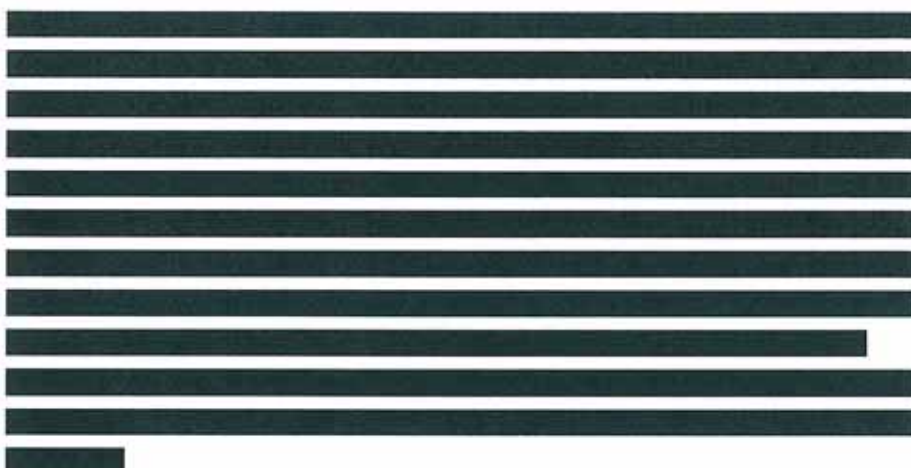
Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyznaczono koszty generowane w czasie indukcji oraz konsolidacji remisji, uwzględniając wydatki na leki oraz ich podanie (hospitalizację) w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym. W analizie nie uwzględniono leczenia po zakończeniu



konsolidacji remisji ze względu na fakt, iż trójtlenek arsenu nie jest wskazany w kolejnych etapach leczenia. Ze względu na sposób finansowania ATO i komparatorów oraz przyjęte założenia, wyniki dla obu perspektyw są identyczne. Uwzględniono efekty zdrowotne w postaci lat życia (LY) oraz odsetka pacjentów uzyskujących remisję całkowitą.

Wyniki analizy przedstawiono także w postaci współczynników kosztów-efektywności dla lat życia (CER).

**Wyniki**



**Wnioski**

Terapia trójtlenkiem arsenu jest 2-3-krotnie droższa od schematów CT + ATRA stosowanych w pierwszej linii leczenia. Ze względu na częstość występowania rAPL ( ), przeprowadzenie badań randomizowanych dla ATO jest trudne i może być dyskusyjne z etycznego punktu widzenia – wytyczne leczenia rAPL opracowane na podstawie dowodów naukowych jednoznacznie wskazują, iż ATO powinien być pierwszą opcją leczenia pacjentów z nawrotem APL. W zależności od przyjętego wariantu dotyczącego rozkładu zgonów w ciągu półrocznego cyklu otrzymano znacząco różne wyniki. Ze względu na niewielką liczbę dostępnych badań, słabej jakości wykres w jednej z publikacji i krótki horyzont obserwacji, uzyskane wyniki mają niską wiarygodność i znacznie się między sobą różnią w zależności od przyjętego wariantu obliczeń. Dlatego nie należy się na nich opierać przy analizie opłacalności ATO. Wyniki analizy ekonomicznej należy interpretować w kontekście jednostki chorobowej, liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii oraz dostępnych dowodów naukowych, które co prawda nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnej analizy kosztów-efektywności, jednak wskazują, iż ATO jest prawdopodobnie interwencją bardziej skuteczną od CT + ATRA.

## 1. WSTĘP

### 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów i efektów stosowania trójtlenku arsenu (ATO) w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką promielocytową (rAPL) i porównanie ich z alternatywnymi schematami terapeutycznymi (chemioterapia skojarzona z kwasem all-trans retynowym, CT + ATRA).

Ostra białaczka promielocytowa jest chorobą rzadką.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

**Populacja:** pacjenci z oporną lub nawrotową ostrą białaczką promielocytową (rAPL).

**Interwencja:** trójtlenek arsenu w monoterapii (ATO).

**Komparator:** chemioterapia skojarzona z kwasem all-trans retynowym (CT + ATRA).

**Wyniki:** koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN),

lata życia (LY),

odsetek pacjentów uzyskujących remisję całkowitą,

współczynniki kosztów-efektywności dla LY.

### 1.2. Problem zdrowotny

Ostra białaczka promielocytowa (APL) należy do grupy ostrych białaczek szpikowych (AML). Zachorowania na AML wynikają z nabytego uszkodzenia DNA komórek rozwijających się w szpiku kostnym. APL jest podtypem AML wyróżnionym w oparciu o stwierdzenie translokacji t(15:17) i/lub obecność PML/RARalfa (ang. *acute promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor-alpha*).

Leczenie ostrych białaczek, po ustaleniu rozpoznania i wyborze sposobu leczenia, składa się z następujących faz [4]:

- indukcja remisji, której celem jest uzyskanie remisji całkowitej,
- konsolidacja remisji (może również obejmować wczesną transplantację komórek krwiotwórczych),



- leczenie poremisyjne (autologiczny/allogeniczny przeszczep szpiku bądź macierzystych komórek lub leczenie podtrzymujące remisję albo obserwacja).

Indukcja remisji przeprowadzana jest podczas hospitalizacji trwającej najczęściej około miesiąca. Kolejnym krokiem jest leczenie konsolidujące, które rozpoczynane jest najczęściej tydzień po zakończeniu leczenia indukującego. Konsolidacja remisji obejmuje dwa lub trzy cykle chemioterapii mające na celu zniszczenie pozostałych komórek białaczkowych. Również na tym etapie leczenia najczęściej konieczna jest hospitalizacja.

W zależności od stanu pacjenta oraz istniejących przeciwwskazań, po zakończeniu konsolidacji rozpoczynany jest trzeci etap leczenia, w którym pacjent może mieć przeszczepiony szpik kostny/macierzyste komórki krwiotwórcze, bądź też kontynuować terapię w formie leczenia podtrzymującego, na które składa się 8 trzymiesięcznych cykli podawania leków (mercaptopurinum, tretinoinum, methotrexatum). W trakcie fazy podtrzymania remisji leki przyjmowane są w trybie ambulatoryjnym, konieczne są również wizyty mające na celu monitorowanie stanu pacjenta (w pierwszym roku po konsolidacji co miesiąc, później – co 3 miesiące). [1–3]

Rekomendacje dotyczące prowadzenia terapii pacjentów z APL określone zostały przez European *LeukemiaNet* [1]. Indukcja pierwszej remisji powinna obejmować podawanie ATRA skojarzonego z chemioterapią opartą na antracyklinach. Po osiągnięciu całkowitej remisji zaleca się zastosowanie leczenia konsolidującego składającego się z dwóch lub trzech cykli chemioterapii (antracykliny), pacjenci z grupy umiarkowanego i wysokiego ryzyka mogą odnieść korzyść z dołączenia ATRA. [1] Odsetek pacjentów z APL, który uzyskuje w ten sposób całkowitą remisję, wynosi 70-90% [5, 6], jednak mimo wysokiej skuteczności chemioterapii indukcyjnej i konsolidacji u około 25% pacjentów stwierdza się nawrót choroby, bądź też brak odpowiedzi na pierwotne leczenie [7]. Przed wprowadzeniem ATO leczenie pacjentów z oporną/nawrotową APL (rAPL) polegało na ponownym podaniu schematu CT + ATRA, a następnie kolejnych kursów chemioterapii i/lub przeszczepu szpiku. Obecnie w leczeniu rAPL zaleca się podawanie ATO. [1, 2] Wyniki analizy efektywności klinicznej dotyczące pacjentów z rAPL pozwalają przypuszczać, że trójtlenek arsenu stosowany w indukcji remisji jest lekiem skuteczniejszym od schematów alternatywnych (ATRA, CT + ATRA). W tej grupie chorych pozwalał uzyskać wyższy odsetek remisji całkowitych, mniejsze ryzyko zgonu i nawrotu choroby, przy podobnej częstości występowania działań niepożądanych (wnioski z badań nierandomizowanych z historyczną grupą kontrolną). [8]

### 1.3. Oceniana interwencja

Trójtlenek arsenu (Trisenox®) wskazany jest w indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej, charakteryzującej się translokacją t(15, 17) i/lub obecnością genu PML/RAR-alfa, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii. [9] Trójtlenek arsenu jest lekiem stosowanym w chorobie rzadkiej. [10]

Mechanizm działania ATO nie został jeszcze całkowicie poznany. Obejmuje on powstawanie zmian morfologicznych i fragmentację kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej NB4 *in vitro*. Ponadto trójtlenek arsenu powoduje uszkodzenie lub degradację białka fuzji białaczki promielocytowej/receptora kwasu retynowego (PML/RAR-alfa).

W schemacie leczenia indukującego remisję trójtlenek arsenu (ATO) należy podawać we wlewie dożylnym w stałej dawce 0,15 mg / kg masy ciała / dobę przez 1-2 godziny dziennie aż do osiągnięcia remisji w obrazie szpiku kostnego (poniżej 5% blastów obecnych w komórkowym szpiku kostnym bez śladów obecności komórek białaczkowych) [9]. W przypadku zaobserwowania reakcji naczynioruchowych czas trwania infuzji można wydłużyć do 4 godzin. Nie jest konieczne zakładanie cewnika do żyły centralnej. Pacjenci muszą być hospitalizowani podczas rozpoczęcia leczenia w związku z objawami choroby oraz w celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania. Remisja powinna być osiągnięta najpóźniej w 50 dniu leczenia, w przeciwnym wypadku należy przerwać podawanie. [9]

Leczenie konsolidujące należy rozpocząć od 3 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia indukującego. ATO należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg / kg masy ciała / dobę, 25 dawek (5 dni podania + 2 dni przerwy przez 5 tygodni) [9]. Podawanie ATO w konsolidacji nie wymaga ciągłej hospitalizacji. [3]

Procedura leczenia APL z zastosowaniem ATO obejmuje jedynie indukcję oraz konsolidację remisji. (Tabela 1)

Tabela 1.  
Schemat dawkowania trójtlenku arsenu

Etap leczenia	Droga podania	Dawka dobową	Liczba podań
Indukcja	dożylnie	0,15 mg/kg	do osiągnięcia remisji, max. 50 dni
Konsolidacja	dożylnie	0,15 mg/kg	25 (5 tygodni)

#### 1.4. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w analizie efektywności klinicznej [8], nie można wskazać aktywnego komparatora dla ATO, który mógłby stanowić alternatywę w terapii II rzutu ostrej białaczki promielocytowej. W literaturze spotyka się wprawdzie prace oceniające ATRA, CT (chemioterapia), a także terapię skojarzoną CT + ATRA w tej populacji, przy czym żaden z powyższych schematów nie jest zalecany przez wytyczne z powodu braku odpowiednich danych o skuteczności [1–3]. Z drugiej strony, z uwagi na charakter choroby i jednoznacznie niekorzystne rokowanie w przypadku zaniechania leczenia, należy się spodziewać, że w przypadku nawrotu lub nieskuteczności ATRA oraz niedostępności ATO, podjęta zostanie próba uzyskania remisji za pomocą schematów stosowanych w



pierwszej linii. Niemniej jednak – jak zaznaczono na wstępie – schematy te nie stanowią bezpośredniej alternatywy dla ATO.

Uwzględniając powyższe ograniczenia doboru komparatorów, w analizie ekonomicznej terapię ATO porównano z dwoma protokołami indukcji i konsolidacji remisji stosowanymi w pierwszej linii leczenia: *European APL Group* i *PETHEMA*, do których odwołują się wytyczne *LeukemiaNet*.

## 1.5. Zasadność przeprowadzenia analizy opłacalności

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [8], w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ATO w APL. Odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane oceniające ATO w rAPL, przy czym w badaniu tym dokonano porównania ATO vs. ATO + ATRA. Uwzględniono ponadto 7 badań z grupą kontrolną (w 4 porównano ATO z ATRA±CT (Hu 1999 [11], Hu 2000 [12], Thomas 2005 [13], Wang 2004 [14]) oraz 12 badań jednoramiennych.

Spośród badań nierandomizowanych, w których porównano ATO z ATRA±CT, jedynie badanie Thomas 2005 było konsekwentne (badanie retrospektywne). Wyniki zastosowania ATO u 25 pacjentów porównano z wynikami leczenia 50 pacjentów za pomocą schematu opartego na CT + ATRA. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odsetku pacjentów uzyskujących całkowitą remisję, jednak pacjenci leczeni ATO mieli istotnie wyższy odsetek całkowitego przeżycia po 2 latach, a także przeżycia wolnego od białaczki. Wśród pacjentów z badania Thomas 2005 leczonych CT + ATRA u 73% przeprowadzono przeszczep szpiku kostnego w ramach leczenia poremisyjnego w porównaniu do 57% pacjentów leczonych ATO. Autorzy publikacji zaznaczają, że w okresie kiedy stosowano CT + ATRA procedura przeszczepu szpiku wiązała się z wysoką śmiertelnością: 2 letnie przeżycie w grupie pacjentów po przeszczepie wynosiło 100% dla ATO i 61% dla CT + ATRA, tak więc różnice w OS na korzyść ATO wynikają w pewnej mierze z poprawy bezpieczeństwa związanego z procedurą przeszczepienia szpiku kostnego.

Ograniczenia metodyczne badań oceniających ATO i alternatywne schematy leczenia w rAPL wynikają przede wszystkim z epidemiologii jednostki chorobowej: szacuje się, że liczba pacjentów z rAPL w Polsce wynosi 6 osób rocznie [15] – przy tak nielicznej populacji pacjentów przeprowadzenie badania randomizowanego jest znacznie utrudnione. Dyskusyjną jest także etyczna kwestia projektowania badań, w których porównuje się terapię określaną przez wytyczne jako najlepszą dostępną opcję z innymi schematami ratunkowymi stosowanymi w przypadku braku dostępności ATO.

Rzadkość choroby wymusza odmienne podejście do analizy opłacalności niż w przypadku chorób populacyjnych, gdzie dostępność badań randomizowanych nie jest problemem. Ograniczenia metodyczne związane z badaniami nierandomizowanymi nie pozwalają na przeprowadzenie klasycznej analizy kosztów-efektywności, z wyznaczeniem inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności. O ile szacunki kosztów interwencji można przeprowadzić we względnie precyzyjny sposób, umożliwiając ich porównanie, o tyle estymacja efektów zdrowotnych związanych ze

stosowaniem porównywanych interwencji jest bardzo niepewna. Brak randomizacji, niekonsekwentny dobór pacjentów, historyczne grupy kontrolne (czyli leczenie prowadzone w różnych uwarunkowaniach technologicznych) przyczyniają się do występowania znaczących ograniczeń we wnioskowaniu o względnej skuteczności interwencji. W niniejszym opracowaniu oszacowano efekty zdrowotne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji, jednak nie odnoszono się do różnic między nimi przez wyznaczenie inkrementalnych współczynników kosztów efektywności. Ze względu na brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących oceniane interwencje wyniki analizy wyrażono jako współczynniki kosztów-efektywności, takie podejście jest zgodne z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 [16] oraz ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku [17]. Przy interpretacji wyników należy mieć na względzie rzadki charakter choroby.

## 2. METODYKA

### 2.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla trójtlenku arsenu zdefiniowano na podstawie wskazania rejestracyjnego jako dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową, charakteryzującą się translokacją t(15, 17) i/lub obecnością genu PML/RAR–alfa, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. [9]

### 2.2. Porównywane interwencje

Zgodnie z wytycznymi leczenia APL trójtlenek arsenu jest w chwili obecnej najlepszą dostępną opcją terapeutyczną. [1] Brak jest zaleceń dotyczących stosowania alternatywnych schematów w terapii rAPL. W związku z brakiem bezpośrednich komparatorów dla ATO, schemat leczenia z wykorzystaniem tej substancji czynnej porównano z schematami stosowanymi w indukcji i konsolidacji remisji w pierwszej linii leczenia APL. Schematy określono na podstawie wytycznych *European LeukemiaNet* [1]; uwzględniono dwa protokoły leczenia: *European APL Group* [18] oraz *PETHEMA* [19] (Tabela 2, Tabela 3). W analizie nie uwzględniono opcji stosowanych w fazie podtrzymania remisji (przeszczep bądź leczenie podtrzymujące), gdyż trójtlenek arsenu nie jest wskazany w tej fazie.

Tabela 2.  
Schematy indukcji remisji stosowane w pierwszej linii leczenia APL

Nazwa schematu – indukcja remisji	Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Jednostka	Liczba podań w indukcji remisji
European APL Group [18]	cytarabinum	i.v.	200	mg/m <sup>2</sup> /d	7
	daunorubicinum	i.v.	60	mg/m <sup>2</sup> /d	3
	tretinoinum	p.o.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	30–90 <sup>a</sup>
AIDA [19]	idarubicin	i.v.	12	mg/m <sup>2</sup> /d	4
	tretinoinum	p.o.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	30–90 <sup>a</sup>

a) do osiągnięcia remisji, min. 30 dni, max. 90 dni.



Tabela 3.  
Schematy konsolidacji remisji stosowane w pierwszej linii leczenia APL

Nazwa schematu	Numer cyklu	Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Jednostka	Liczba podań w jednym cyklu konsolidacji
European APL Group [18]	1	daunorubicinum	i.v.	60	mg/m <sup>2</sup> /d	3
		cytarabinum	i.v.	200	mg/m <sup>2</sup> /d	7
	2	daunorubicinum	i.v.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	3
		cytarabinum	i.v.	1000	mg/m <sup>2</sup> /12h	8
PETHEMA, grupa niskiego ryzyka [19]	1	idarubicin	i.v.	5	mg/m <sup>2</sup> /d	4
		tretinoinum	p.o.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	15
	2	mitoxantronum	i.v.	10	mg/m <sup>2</sup> /d	3
		tretinoinum	p.o.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	15
	3	idarubicin	i.v.	12	mg/m <sup>2</sup> /d	1
		tretinoinum	p.o.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	15
PETHEMA, grupa umiarkowanego ryzyka [19]	1	idarubicin	i.v.	7	mg/m <sup>2</sup> /d	4
		tretinoinum	p.o.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	15
	2	mitoxantronum	i.v.	10	mg/m <sup>2</sup> /d	3
		tretinoinum	p.o.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	15
	3	idarubicin	i.v.	12	mg/m <sup>2</sup> /d	2
		tretinoinum	p.o.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	15
PETHEMA, grupa wysokiego ryzyka [19]	1	idarubicin	i.v.	5	mg/m <sup>2</sup> /d	4
		cytarabinum	i.v.	1000	mg/m <sup>2</sup> /d	4
		tretinoinum	p.o.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	15
	2	mitoxantronum	i.v.	10	mg/m <sup>2</sup> /d	5
		tretinoinum	p.o.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	15
	3	idarubicin	i.v.	12	mg/m <sup>2</sup> /d	1
cytarabinum		i.v.	450	mg/m <sup>2</sup> /d	4	
		tretinoinum	p.o.	45	mg/m <sup>2</sup> /d	15

W badaniu grupy PETHEMA kolejno 22%, 53% i 25% pacjentów zakwalifikowano do grupy o niskim, umiarkowanym i wysokim ryzyku. Odsetki te wykorzystano do wyznaczenia średniego kosztu terapii wg protokołu PETHEMA.

### 2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Przy aktualnie obowiązujących zasadach finansowania terapii pacjenci nie ponoszą bezpośrednich kosztów związanych z leczeniem rAPL, wobec czego wyniki z obu perspektyw są identyczne.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę, w której porównano koszty indukcji remisji oraz konsolidacji, przeprowadzono w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym. Długość horyzontu wyznaczono na podstawie ocenianych schematów terapeutycznych i konsultacji z ekspertem, z których wynika, że całkowita długość leczenia indukującego i konsolidującego nie przekracza pół roku.

## 2.5. Pomiar kosztów

W analizie ekonomicznej zostały uwzględnione koszty ponoszone przez płatnika publicznego na substancje czynne stosowane w chemioterapii nowotworów, ATO, a także koszty podania leków. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

Źródła danych kosztowych niezbędnych do przeprowadzenia analizy kosztów zestawiono w Tabeli 4.

Tabela 4.  
Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie

Dane	Źródło
Koszt trójtlenku arsenu	Producent
Koszty komparatorów	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 roku [20]
Koszty podania leków	Zarządzenie nr 11/2012/DSOZ Prezesa NFZ [21]

## 2.6. Sposób przeprowadzenia analizy

W analizie wyznaczono koszt leczenia jednego pacjenta z rAPL dla poszczególnych protokołów opisanych w rozdziale 2.2 oraz dla terapii ATO. Na całkowity koszt leczenia składają się koszty leczenia indukującego oraz konsolidującego remisję (leki oraz podanie leków). Koszty generowane w poszczególnych scenariuszach wyznaczono przy założeniu, że pewien odsetek pacjentów umiera w trakcie indukcji remisji. Ze względu na bardzo małą liczebnie populację, śmiertelność z roku na rok może się znacząco różnić.

Wyznaczono ponadto efekty zdrowotne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji – lata życia (LY) oraz odsetek pacjentów uzyskujących remisję całkowitą. Ze względu na brak badań randomizowanych porównujących bezpośrednio oceniane interwencje, nie wyznaczano inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności, a jedynie współczynniki kosztów-efektywności (CER) [16, 17].

Nie wzięto pod uwagę ewentualnych dodatkowych kosztów lub oszczędności wynikających z różnic w skuteczności, czy bezpieczeństwie pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi – poza kosztami leków i podania – a także kosztów wynikających z monitorowania stanu zdrowia pacjentów po zakończeniu leczenia konsolidującego.

W analizie nie uwzględniono leczenia stosowanego po konsolidacji remisji (leczenia podtrzymującego) ze względu na to, iż trójtlenek arsenu wskazany jest jedynie w indukcji remisji i konsolidacji rAPL.

## 2.7. Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy (<1 rok) nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

## 2.8. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W związku z tym, w ramach analizy wrażliwości, zbadano wpływ następujących parametrów na końcowe wyniki analizy:

- liczba dni podania trójtlenku arsenu w indukcji remisji,
- liczba dni podania ATRA w indukcji remisji,
- śmiertelność w trakcie indukcji remisji i w okresie 6 miesięcy,
- średnia masa ciała pacjentów,
- średnia powierzchnia ciała pacjentów.

Wyniki analizy wrażliwości oraz opis rozważanych scenariuszy przedstawiono w rozdziale 5. Uzasadnienie zakresów zmienności przyjętych dla poszczególnych parametrów opisano w rozdziale 3.



### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka pacjentów

Dobowa dawka trójtlenku arsenu zależna jest od masy ciała pacjenta. W analizie przyjęto średnią masę ciała na poziomie 70 kg. Ponadto w analizie wrażliwości przyjęto zakres od 60 kg do 83 kg, który stanowi skrajne wartości uzyskane z badań uwzględnionych w analizie klinicznej.

Zużycie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii zależne jest od powierzchni ciała pacjentów. W analizie przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjenta na poziomie 1,73 m<sup>2</sup>.

Tabela 5.  
Masa ciała pacjentów w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej

Badanie	Liczba pacjentów	Masa ciała
Fox 2008 [22]	12	60 kg (średnia) 53 kg (mediana) <sup>a</sup>
Soignet 1998 [23]	12	83 kg (średnia) 87 kg (mediana) <sup>a</sup>

a) obliczenia własne na podstawie raportowanego zużycia leków

Zakres zmienności powierzchni ciała określono na podstawie zakresu zmienności masy ciała. Z dostępnych wzorów na obliczenie powierzchni ciała wynika, że jest ona proporcjonalna do pierwiastka z masy ciała (wzór Mostellera [24], wzór Gehana i George'a [25]). Zmienność masy ciała wynikająca z przedstawionych wcześniej danych wynosi  $\pm 10$ –13 kg, co przy uwzględnieniu proporcjonalności przekłada się na zmienność powierzchni ciała  $\pm 7$ –9%. Wobec powyższych zależności, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki dla  $\pm 10\%$  powierzchni ciała. W arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość dowolnej zmiany powyższych parametrów.

#### 3.2. Długość terapii

Leczenie indukujące z zastosowaniem ATO polega na podawaniu preparatu do wystąpienia remisji w obrazie szpiku kostnego, nie dłużej niż 50 dni (zgodnie z ChPL). Średni czas podawania ATO w indukcji wyznaczono na podstawie badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej [8]. Uwzględniono wyłącznie te badania, w których – zgodnie z ChPL – ATO podawany był do osiągnięcia remisji w obrazie szpiku kostnego (Tabela 6). Mediana czasu podawania ATO wynosiła 32–40 dni, a średni czas wynosił 35 dni i taką też wartość przyjęto w analizie.

Ze względu na zróżnicowanie czasu podawania ATO: zakres średnich od 29 do 42, w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla skrajnych wartości średniego czasu trwania terapii.

**Tabela 6.**  
Czas podawania ATO w indukcji remisji w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

Badanie	Liczba pacjentów	Czas podawania ATO w indukcji (dni)
Carmosino 2004 [26]	9	średnia 36, mediana 35
Lazo 2003 [27]	12	średnia 42, mediana 40
Leoni 2002 [28]	6	średnia 35, mediana 35
Soignet 1998 [23]	10	średnia 29, mediana 32 (12–39),
Soignet 2001 [29]	40	mediana 35 (20–85)
<b>Średnia</b>	-	<b>35</b>

W badaniu Soignet 2001 brało udział 5 pacjentów poniżej 18 roku życia. Pozostałe dane dotyczą dorosłych pacjentów u których osiągnięto remisję. Uwzględniono jedynie badania, w których ATO podawano do osiągnięcia remisji w obrazie szpiku kostnego.

ATRA w indukcji także podawana jest do wystąpienia remisji, co najmniej 30 i nie więcej niż 90 dni. Czas stosowania ATRA z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 6). W analizie ekonomicznej przyjętą średnią z wartości uzyskanych w dwóch badaniach, w których przedstawiono odpowiednie dane, tj. 44 dni.

W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla skrajnej przeciętnej liczby dni podania ATRA w indukcji (32 oraz 47 dni).

**Tabela 7.**  
Czas podawania ATRA w indukcji remisji w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

Badanie	Liczba pacjentów	Czas do wystąpienia remisji
Thomas 2005 [13]	50	mediana 47
Wang 2004 [14]	15	32 (28–39)
<b>Średnia</b>	-	<b>44</b>

Założono, że rozkład czasu do remisji jest symetryczny i wyznaczono średnią ważoną.

### 3.3. Efekty zdrowotne

#### 3.3.1. Całkowita remisja

Dane dotyczące odsetków pacjentów uzyskujących całkowitą remisję (CR), a także zgonów w trakcie lub przed indukcją remisji przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 8). Większość chorych na rAPL albo uzyskuje całkowitą remisję albo umiera w trakcie indukcji, u pojedynczych osób nie udaje się uzyskać remisji bądź też zostają utraceni z badania.



Tabela 8.  
Uzyskanie CR i zgony u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL

Badanie	Grupa badana			Grupa kontrolna			Czas zgonów w trakcie lub przed pierwszą indukcją (dni)
	Uzyskanie CR	Zgon w trakcie lub przed indukcją remisji	Czas do uzyskania CR (dni)	Uzyskanie CR	Zgon w trakcie lub przed indukcją remisji	Czas do uzyskania CR (dni)	
<b>ATO vs ATO + CT</b>							
Niu 1999	26/31 (84%)	4/47 (9%)	30 (17–36)	9/11 (82%)	4/47 (9%)	35 (25–63)	7; 8
<b>ATO vs CT + ATRA</b>							
Au 2003	21/21 (100%)	-	-	9/19 (47%)	10/19 (53%)	-	-
Hu 1999	29/32 (91%)	bd	-	1/14 (7%)	bd	-	-
Hu 2000	29/32 (91%)	bd	I: 30 (17–36) II: 35 (25–63)	2/8 (25%)	bd	39 (19–46)	-
Thomas 2005	21/25 (84%)	2/25 (8%)	49 (bd)	45/50 (90%)	bd	47 (bd)	-
<b>ATO vs ATRA</b>							
Wang 2004	14/25 (56%)	2/25 (8%)	43 (36–55)	3/15 (20%)	5/15 (33%)	32 (28–39) <sup>1</sup>	8-18
<b>ATO vs ATO + ATRA</b>							
Niu 1999	26/31 (84%)	4/47 (9%)	30 (17–36)	5/5 (100%)	-	39 (19–46)	7; 8
Raffoux 2003	8/10 (80%)	2/10 (20%)	42 (14–81)	8/10 (80%)	-	42 (28–86)	14; 16
Thirugnanam 2009	22/23 (96%)	-	-	13/14 (93%)	1/14 (7%)	-	-
Wang 2004	14/25 (56%)	2/25 (8%)	43 (36–55)	20/28 (71%)	3/28 (10%)	33 (25–42)	8-18
<b>ATO – badania jednoramienne</b>							
Alimoghaddam 2011	24/31 (77%)	4/31 (13%)	30	nd	nd	nd	-
Aribi 2006	8/8 (100%)	-	39 (21–56)	nd	nd	nd	-
Camacho 2000	23/26 (88%)	1/26 (4%)	47 (15–83)	nd	nd	nd	-
Carmosino 2004	8/11 (73%)	3/11 (3%)	37,5 (28–50)	nd	nd	nd	7, 15, 25
Fox 2008	11/13 (85%)	bd	20 (17–20)	nd	nd	nd	-
Huang 1998	4/7 (57%)	3/7 (43%)	-	nd	nd	nd	4, bd
Lazo 2003	12/12 (100%)	-	52 (27–75)	nd	nd	nd	-
Leoni 2002	6/7 (86%)	1/7 (14%)	bd (28–40)	nd	nd	nd	25
Shigeno 2005	31/34 (91%)	1/34 (3%)	46 (25–60)	nd	nd	nd	24
Soignet 2001	34/40 (85%)	2/40 (5%)	59 (28–85)	nd	nd	nd	-
Westervelt 2001	6/10 (60%)	3/10 (30%)	-	nd	nd	nd	9, 11, 15

W kolejnych dwóch tabelach (Tabela 9, Tabela 10) przedstawiono średnie odsetki pacjentów uzyskujących CR oraz odsetki zgonów w trakcie lub przed indukcją dla poszczególnych terapii. Podano dane dla różnych terapii, w tym również ATO oraz CT + ATRA, będących przedmiotem niniejszej analizy. Najwyższy odsetek pacjentów z CR zaobserwowano w grupie leczonej ATO, średni odsetek zgonów w trakcie lub przed indukcją jest znacząco wyższy dla terapii CT + ATRA niż dla ATO, jednak dla CT + ATRA odsetek wyznaczono na podstawie tylko jednego badania.

W badaniach dla ATO remisję całkowitą uzyskało przeciętnie 85% (zakres od 56% do 100%), a w badaniach oceniających CR + ATRA przeciętnie 63% (od 7% do 90%). Podczas indukcji remisji z wykorzystaniem ATO zmarło 9% chorych, w jedynym badaniu w którym podano takie informacje dla CT + ATRA zmarło 53% chorych.

**Tabela 9.**  
Średni odsetek pacjentów z remisją dla poszczególnych terapii

Terapia	Liczba badań	Liczba pacjentów N	Średni ważony odsetek pacjentów z remisją	Minimum	Maksimum
ATO	19	398	85%	56%	100%
ATO + CT	1	11	82%	82%	82%
CT + ATRA	4	91	63%	7%	90%
ATO + ATRA	4	57	81%	71%	100%
ATRA	1	15	20%	20%	20%

**Tabela 10.**  
Średni odsetek zgonów w trakcie lub przed indukcją dla poszczególnych terapii

Terapia	Liczba badań	Liczba pacjentów N	Średni odsetek zgonów w trakcie lub przed indukcją
ATO	11	226	9%
ATO + CT	1	47	9%
CT + ATRA	1	19	53%
ATO + ATRA	2	42	9%
ATRA	1	15	33%

### 3.3.2. Przeżycie całkowite

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy efektywności klinicznej odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane oceniające ATO w rAPL, przy czym w badaniu tym dokonano porównania ATO vs. ATO + ATRA. Uwzględniono ponadto 7 badań z grupą kontrolną (w 3 porównano ATO z ATRA ± CT) oraz 12 badań jednoramiennych. W dziesięciu badaniach zamieszczona została informacja na temat przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) szacowanego za pomocą metody Kaplana–Meiera, w jednym badaniu stosowano estymator aktuarialny (Au 2003).

OS jest parametrem, który określa odsetek pacjentów, którzy pozostaną żywi po upływie określonego czasu licząc od rozpoczęcia leczenia. Jest szacowane na podstawie danych dotyczących czasu od rozpoczęcia leczenia do zgonu lub do momentu utraty pacjenta z badania. Na podstawie powyższych badań i danych o przeżyciu (krzywe Kaplana-Meiera, odsetki OS) oszacowano LY (*life-years*) dla porównywanych interwencji. Uwzględniono dane z 10 spośród 24 badań z analizy efektywności klinicznej. Pozostałych badań nie uwzględniono ze względu na brak odpowiednich danych.

W niektórych badaniach brak jest informacji dotyczącej stosowanych schematów chemioterapii, w innych z kolei schematy różnią się od tych rozważanych w niniejszej analizie. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań opisujących komparatory zgodne z protokołami *European APL Group* i *PETHEMA*, efekty zdrowotne związane ze stosowaniem tych schematów oszacowano na podstawie dostępnych danych. Charakterystykę uwzględnionych badań pod kątem komparatorów przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.  
Interwencje oceniane w publikacjach

Badanie	Interwencja		Komparator	
	faza indukcji	faza konsolidacji	faza indukcji	faza konsolidacji
Au 2003 [30]	ATO + CT	CT	CT + ATRA	Konwencjonalna chemioterapia
Hu 1999 [11]	ATO	ATO ± CT	CT + ATRA (Mitoxantrone, lub Aclamycyn + Ara-C)	CT + ATRA (Mitoxantrone, lub Aclamycyn + Ara-C)
Thomas 2005 [13]	ATO	CT + ATRA	CT + ATRA (EMA: etoposide + mitoxantrone + cytarabine)	bd
Raffoux 2003 [31]	ATO	ATO	ATO + ATRA	ATO + ATRA
Alimoghaddam 2011 [32]	ATO	ATO		
Lazo 2003 [27]	ATO	ATO lub ATO + CT lub CT		
Leoni 2002 [28]	ATO	CT	Badania jednoramienne	
Shigeno 2005 [33]	ATO	ATO		
Soignet 2001 [29]	ATO	ATO		
Westervelt 2001 [34]	ATO	ATO		

Większość badań przedstawia wyniki dotyczące śmiertelności dla okresu 2 lat. Na podstawie krzywych przeżycia z poszczególnych badań odczytano OS w okresie 6, 12, 18 i 24 miesięcy, wyniki przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 12). Niemal wszystkie wyniki dla okresów krótszych niż 24 miesiące zostały odczytane z krzywych, co zaznaczone zostało w tabeli.



Tabela 12.  
Całkowite przeżycie z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

Badanie	ATO					CT + ATRA				
	N	0,5 roku	1 rok	1,5 roku	2 lata	N	0,5 roku	1 rok	1,5 roku	2 lata
Au 2003	-	-	-	-	-	19	42,0% <sup>a</sup>	35,0% <sup>a</sup>	35,2% <sup>a</sup>	23,0%
Hu 1999	32	99,6% <sup>a</sup>	82,0% <sup>a</sup>	65,5% <sup>a</sup>	52,8% <sup>a</sup>	14	17,8% <sup>a</sup>	0,0% <sup>a</sup>	0,0% <sup>a</sup>	0,0% <sup>a</sup>
Thomas 2005	25	87,7% <sup>a</sup>	77,0% <sup>a</sup>	77,0% <sup>a</sup>	77,0%	50	81,8% <sup>a</sup>	66,0% <sup>a</sup>	50,9% <sup>a</sup>	50,9%
Raffoux 2003	10	80,2% <sup>a</sup>	59,0% <sup>a</sup>	59,0% <sup>a</sup>	59,0%	-	-	-	-	-
Alimoghaddam 2011	31	91,0% <sup>a</sup>	86,8% <sup>a</sup>	87,0% <sup>a</sup>	81,1%	-	-	-	-	-
Lazo 2003	12	-	91,9% <sup>a</sup>	91,9% <sup>a</sup>	80,2%	-	-	-	-	-
Leoni 2002	7	86,6% <sup>a</sup>	71,0% <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-
Shigeno 2005	34	84,4% <sup>a</sup>	67,5% <sup>a</sup>	56,7% <sup>a</sup>	56,0%	-	-	-	-	-
Soignet 2001	40	85,2% <sup>a</sup>	70,1% <sup>a</sup>	66,0% <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
Westervelt 2001	10	70,0% <sup>a</sup>	50,0%	-	-	-	-	-	-	-
Średnia ważona		87,8%	74,8%	70,5%	66,6%		61,9%	47,8%	38,7%	36,0%
Minimum		70,0%	50,0%	56,7%	52,8%		17,8%	0,0%	0,0%	0,0%
Maksimum		99,6%	91,9%	91,9%	81,1%		81,8%	66,0%	50,9%	50,9%

a) dane odczytane z wykresów

Niniejsza analiza została przeprowadzona w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym, zatem ocena efektów zdrowotnych powinna zostać przeprowadzona w takim właśnie okresie. Na podstawie danych przedstawionych w poprzedniej tabeli (Tabela 12) oraz danych o śmiertelności w okresie indukcji remisji (Tabela 10) obliczono oczekiwaną długość życia chorych w horyzoncie 6 miesięcy (Tabela 13).

Założono – na podstawie obserwacji czasu zgonów w badaniach klinicznych (Tabela 10), że zgony w następują po 15 dniach terapii (w badaniach klinicznych zgony w trakcie indukcji występowały w dniach 4–25). Po tym okresie nie są naliczane dalsze koszty związane z leczeniem tej grupy pacjentów. Oczekiwaną długość życia w okresie 6 miesięcy wyznaczoną przy założeniu, że pewien odsetek pacjentów umiera po 15 dniach terapii (odpowiednio 12,2% i 38,1% dla ATO i CT + ARTA), a pozostali dożywają do końca horyzontu (6 miesięcy), przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 8).

Tabela 13.  
Oczekiwana długość życia w ciągu 6 miesięcy

Interwencja	Średnia (miesiące)	Minimum (miesiące)	Maksimum (miesiące)
ATO	5,3	4,4	6,0
CT + ATRA	3,9	1,5	5,0

### 3.4. Koszty leczenia

#### 3.4.1. Trójtlenek arsenu

[Redacted text]

Tabela 14.  
Cena trójtlenku arsenu

Preparat	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto	Cena hurtowa 2012 (7% marża)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### 3.4.2. Ceny substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów

[Redacted text]

Tabela 15.  
Koszty jednostkowe substancji czynnych sprowadzanych w ramach importu docelowego

Nazwa substancji czynnej	Cena [zł] – przetargi	Cena [zł] – katalog świadczeń dodatkowych
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Tabela 16.  
Koszty jednostkowe substancji czynnych, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia (aktualne na wrzesień 2012)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg <sup>a</sup>	Średnia cena za mg <sup>a</sup>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) ceny za mg wyznaczone na podstawie limitu finansowania; b) w analizie ekonomicznej nie uwzględniono preparatu DepoCyte, ze względu na fakt, że jest on wskazywany w dokanałowym leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu choroby [41]

### 3.4.3. Podanie leków i hospitalizacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 17.  
Koszty podania leków (sierpień 2012) [21, 42]

JGP	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Liczba punktów za jednostkę	Wycena 1 punktu	Koszt NFZ
I						
I						

JGP = Jednoodne Grupy Pacjentów

## 4. WYNIKI

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej porównującej terapię trójtlenkiem arsenu ze schematami stosowanymi w pierwszej linii leczenia, które potencjalnie – przy niedostępności ATO – mogą być stosowane w reindukcji remisji.

### 4.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana przeciętna długość życia w półrocznym horyzoncie czasowym wynosi 0,44 roku (5,3 miesiący) dla ATO oraz 0,33 roku (3,9 miesiąca) dla CT + ATRA.

Tabela 18.  
Oczekiwana długość życia i odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję w horyzoncie półrocznym

Rodzaj terapii	LY	Odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję
Trójtlenek arsenu	0,444 lat (5,3 miesiący)	85%
Protokół European APL Group	0,325 lat (3,9 miesiąca)	63%
Protokół PETHEMA	0,325 lat (3,9 miesiąca)	63%

### 4.2. Wyniki ekonomiczne

#### Perspektywa płatnika publicznego




**Tabela 19.**  
**Koszt terapii ATO oraz średnie, minimalne i maksymalne koszty CT/CT + ATRA –perspektywa płatnika publicznego**

Etap leczenia	Koszty leków	Koszty podania leków	Całkowite koszty
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**Wykres 1.**  
**Porównanie kosztów terapii –perspektywa płatnika publicznego**

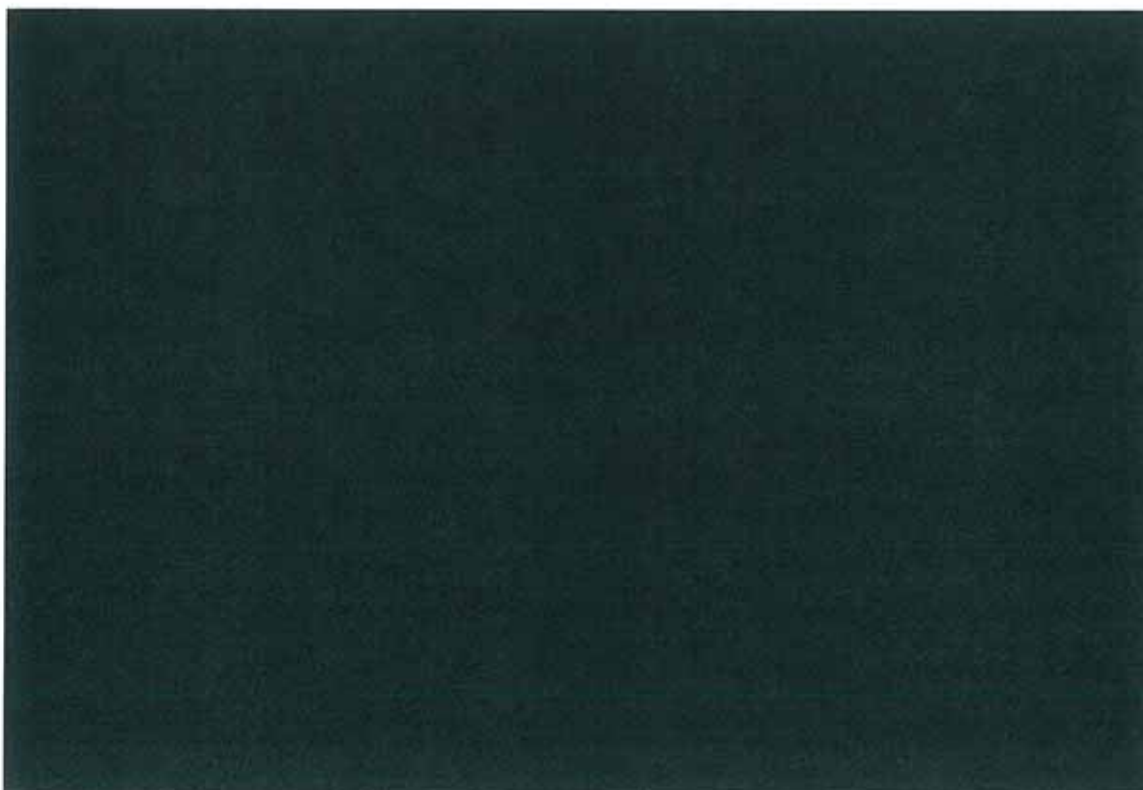


Tabela 20.  
Wyniki inkrementalne –perspektywa płatnika publicznego

Etap leczenia	Różnica w kosztach leków	Różnica w kosztach podania leków	Różnica w całkowitych kosztach terapii

Tabela 21.  
Współczynniki efektywności porównywanych interwencji –perspektywa płatnika publicznego

Rodzaj terapii	CER

W zależności od przyjętego wariantu dotyczącego rozkładu zgonów w ciągu półrocznego cyklu otrzymano znacząco różne wyniki. Ze względu na niewielką ilość dostępnych badań, słabej jakości wykres w jednej z publikacji i krótki horyzont obserwacji, uzyskane wyniki mają niską wiarygodność i znacznie się między sobą różnią w zależności od przyjętych założeń (por. analiza wrażliwości, rozdział 5). Dlatego nie należy się na nich opierać przy analizie opłacalności ATO.

Tabela 22.  
Ceny progowe (ceny zbytu netto) – perspektywa płatnika publicznego

Komparator	Cena progowa za 1 mg	Cena progowa za 1 op. (10 x 10 mg)

#### Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów




**Tabela 23.**  
Koszt terapii ATO oraz średnie, minimalne i maksymalne koszty CT/CT + ATRA –perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Etap leczenia	Koszty leków	Koszty podania leków	Całkowite koszty
<b>[Redacted]</b>			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>[Redacted]</b>			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>[Redacted]</b>			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**Wykres 2.**  
Porównanie kosztów terapii –perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

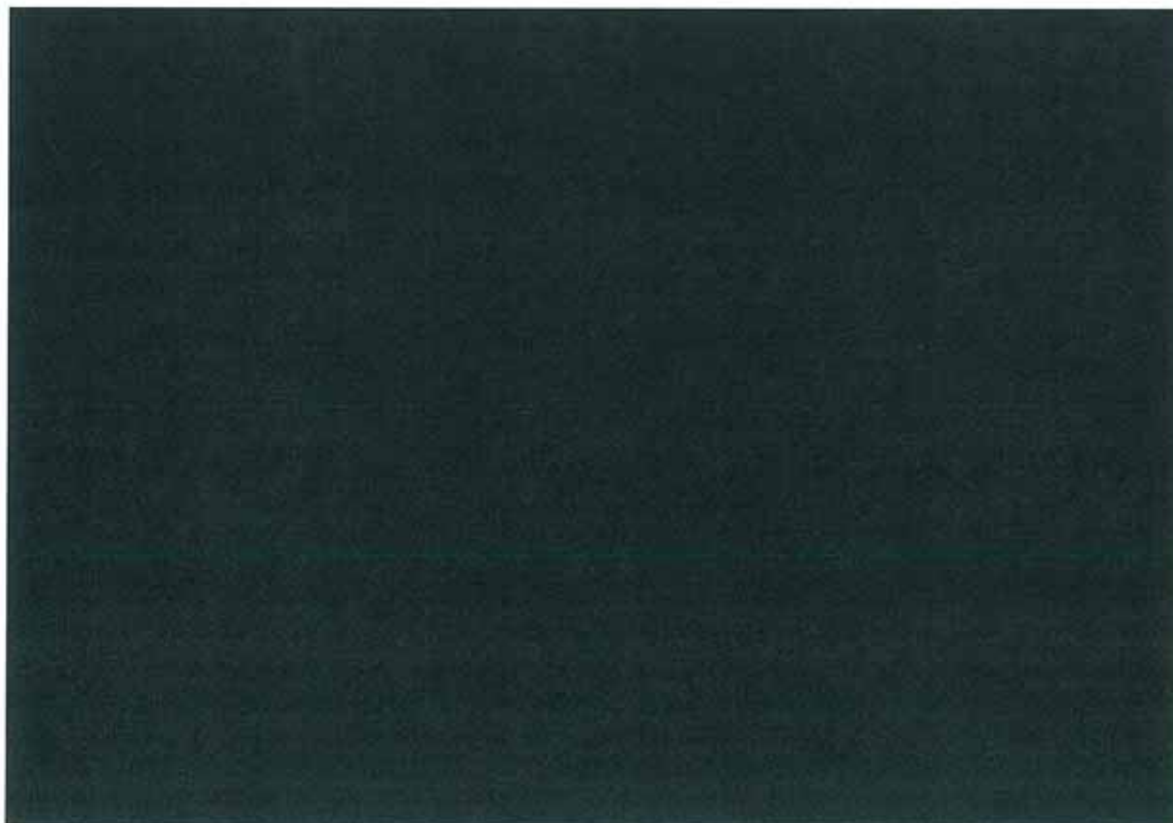




Tabela 24.  
Wyniki inkrementalne –perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Etap leczenia	Różnica w kosztach leków	Różnica w kosztach podania leków	Różnica w całkowitych kosztach terapii

Tabela 25.  
Współczynniki efektywności porównywanych interwencji –perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Rodzaj terapii	CER

W zależności od przyjętego wariantu dotyczącego rozkładu zgonów w ciągu półrocznego cyklu otrzymano znacząco różne wyniki. Ze względu na niewielką ilość dostępnych badań, słabej jakości wykres w jednej z publikacji i krótki horyzont obserwacji, uzyskane wyniki mają niską wiarygodność i znacznie się między sobą różnią w zależności od przyjętych założeń (por. analiza wrażliwości, rozdział 5). Dlatego nie należy się na nich opierać przy analizie opłacalności ATO.

Tabela 26.  
Ceny progowe (ceny zbytu netto)

Komparator	Cena progowa za 1 mg	Cena progowa za 1 op. (10 x 10 mg)

## 5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ następujących parametrów na końcowe wyniki analizy:

- liczba dni podania trójtlenku arsenu w indukcji remisji (zob. rozdział 3.2):
  - minimalna (29), (scenariusz 1a),
  - maksymalna (42), (scenariusz 1b)
- liczba dni podania ATRA w indukcji remisji (zob. rozdział 3.2):
  - minimalna (32), (scenariusz 2a),
  - maksymalna (47), (scenariusz 2b),
- średnia masa ciała pacjentów (zob. rozdział 3.1):
  - minimalna (60) (scenariusz 3a),
  - maksymalna (83) (scenariusz 3b),
- średnia powierzchnia ciała pacjentów (zob. rozdział 3.1):
  - -10% (scenariusz 4a),
  - +10% (scenariusz 4b);
- oczekiwana długość życia w ciągu 6 miesięcy (zob. rozdział 3.3.2):
  - minimalna (scenariusz 5a),
  - maksymalna (scenariusz 5b).

Uzasadnienie zakresów zmienności parametrów przedstawiono w rozdziale 3. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych tabelach (Tabela 27, Tabela 28).



Tabela 27.  
Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Podst.												
1a												
1b												
2a												
2b												
3a												
3b												
4a												
4b												
5a												
5b												

Tabela 28.  
Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Podst.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



## 6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Trójtlenek arsenu jest zarejestrowany w leczeniu nawrotowej/opornej ostrej białaczki promielocytowej. W rekomendacjach dotyczących terapii APL ATO wskazywany jest jako preferowana opcja leczenia tej grupy pacjentów [REDACTED]

Celem analizy ekonomicznej było wyznaczenie kosztów związanych z zastosowaniem trójtlenku arsenu w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Koszty terapii ATO porównano z kosztami indukcji i konsolidacji remisji przeprowadzonej zgodnie z protokołami stosowanymi w pierwszej linii leczenia APL: *European APL Group* oraz *PETHEMA*, które jednak w świetle wytycznych nie stanowią bezpośredniej alternatywy dla ATO.

Wyznaczono koszty związane ze zużyciem leków oraz ich podaniem (hospitalizacja) w indukcji oraz konsolidacji remisji, w horyzoncie 6-miesięcznym, a także efekty zdrowotne wyrażone jako lata życia i odsetek pacjentów uzyskujących remisję całkowitą. Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i perspektywy płatnika publicznego i pacjentów – wyniki są identyczne z obu perspektyw.

[REDACTED]

W jednokierunkowych analizach wrażliwości wykazano, że różnice w kosztach porównywanych opcji mogą ulegać zmianie w zależności od liczby dni podawania trójtlenku arsenu w indukcji remisji, liczby dni podawania ATRA, masy i powierzchni ciała pacjentów oraz założeń dotyczących śmiertelności.

[REDACTED]

W zależności od przyjętego wariantu dotyczącego rozkładu zgonów w ciągu półrocznego cyklu otrzymano znacząco różne wyniki. Ze względu na niewielką ilość dostępnych badań, słabej jakości wykres w jednej z publikacji i krótki horyzont obserwacji, uzyskane wyniki mają niską wiarygodność i

znacznie się między sobą różnią w zależności od przyjętych założeń. Dlatego nie należy się na nich opierać przy analizie opłacalności ATO

Ze względu na częstość występowania rAPL ( [REDACTED] ), przeprowadzenie badań randomizowanych dla ATO jest trudne i może być dyskusyjne z etycznego punktu widzenia – wytyczne leczenia rAPL opracowane na podstawie dowodów naukowych jednoznacznie wskazują, iż ATO powinien być pierwszą opcją leczenia pacjentów z nawrotem APL. Wyniki analizy ekonomicznej należy zatem interpretować w kontekście jednostki chorobowej, liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii oraz dostępnych dowodów naukowych – które co prawda nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnej analizy kosztów-efektywności – jednak wskazują, iż ATO jest prawdopodobnie interwencją bardziej skuteczną od CT + ATRA.

## 7. OGRANICZENIA I Dyskusja

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii ostrej białaczki promielocytowej z wykorzystaniem trójtlenkiem arsenu. Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zarówno dla zastosowania ATO w pierwszej jak i w kolejnych liniach leczenia. Ze względu na wskazanie rejestracyjne ATO, w analizie ekonomicznej ograniczono się do oceny opłacalności tej interwencji w opornej lub nawrotowej APL.

W ramach analizy efektywności klinicznej odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane oceniające ATO, przy czym w badaniu tym dokonano porównania ATO vs. ATO + ATRA. Uwzględniono ponadto 7 badań z grupą kontrolną i badania jednoramienne. Dostępne prace oceniające ATO w populacji rAPL cechują się niską jakością metodyczną oraz małą liczebnością próby, co utrudnia porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa. Jakość dowodów naukowych jest pochodną częstości występowania APL, która uznana jest za chorobę rzadką. Ograniczenia metodyczne badań klinicznych nie pozwalają na przeprowadzenie klasycznej oceny opłacalności w której wyznaczone zostają inkrementalne współczynniki kosztów efektywności. Ze względu na brak badań randomizowanych porównujących bezpośrednio oceniane interwencje, w niniejszej analizie wyznaczono koszty i efekty zdrowotne związane ze stosowaniem ATO oraz schematów CT + ATRA, a także wyznaczono współczynniki kosztów-efektywności.

Dyskusyjną kwestią pozostaje także dobór komparatorów: przed wprowadzeniem ATO do praktyki klinicznej w reindukcji remisji powszechnie stosowano schematy oparte na CT + ATRA, jednak zastosowanie ATO spowodowało odejście od poprzednich metod leczenia i w chwili obecnej trójtlenek arsenu traktowany jest jako najlepsza opcja terapeutyczna w rAPL. Ze względu na niekorzystne rokowania związane z brakiem leczenia po nawrocie APL lub w przypadku oporności można spodziewać się, że w sytuacji niedostępności ATO (brak finansowania) pacjentom zostanie zaoferowane leczenie bazujące na schematach stosowanych w pierwszej linii. W świetle obowiązujących wytycznych taka terapia nie będzie jednak optymalna i będzie raczej zastosowana jako alternatywa do braku leczenia niż jako terapia równorzędna ATO.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia związane z doбором komparatorów, koszty i efekty terapii trójtlenkiem arsenu porównano z kosztami i efektami dwóch protokołów stosowanych w pierwszej linii leczenia APL: *European APL Group* i *PETHEMA*. Dawkowanie i długość podawania leków w tych schematach różniły się pomiędzy poszczególnymi badaniami, w analizie uwzględniono protokoły opisane w najnowszych publikacjach, które oddają aktualną wiedzę na temat leczenia APL.

Porównanie kosztów opracowano w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym, jednak uwzględniono jedynie wydatki związane z indukcją oraz konsolidacją remisji. W rzeczywistości często chorzy poddawani są dalszemu leczeniu (leczenie podtrzymujące, przeszczep szpiku kostnego), a także



wymagają regularnego monitorowania. Koszty te uznano za koszty nieróżniące porównywane interwencje i w związku z tym nie uwzględniono ich w analizie. Uwzględnione efekty zdrowotne obejmują odsetek pacjentów uzyskujących remisję całkowitą oraz przeżycie po 6 miesiącach, tj. w okresie zgodnym z horyzontem czasowym analizy. Badania na podstawie których oszacowano efekty zdrowotne cechują się jednak niską wiarygodnością, uśrednianie wyników tych badań a tym bardziej wyciąganie na ich podstawie wniosków o względnej skuteczności interwencji jest obarczone znaczną niepewnością. Badania na podstawie których szacowano efekty zdrowotne posiadały najczęściej historyczną grupę kontrolną, odnoszenie wyników uzyskany w różnych okresach czasu może nie być miarodajne ze względu na nieustanny postęp techniczny i polepszające się warunki leczenia. O ile koszty terapii oszacowane są w sposób precyzyjny, o tyle szacunki efektów zdrowotnych – ze względu na jakość dostępnych dowodów naukowych wynikającą z rzadkości choroby – są bardzo niepewne. Wyniki analiz wrażliwości wskazują równocześnie, że brak precyzji oszacowań efektów zdrowotnych powoduje dużą zmienność wyników analizy (CER). W zależności od przyjętego wariantu dotyczącego rozkładu zgonów w ciągu półrocznego cyklu otrzymano znacząco różne wyniki. Ze względu na niewielką ilość dostępnych badań, słabej jakości wykres w jednej z publikacji i krótki horyzont obserwacji, uzyskane wyniki mają niską wiarygodność i znacznie się między sobą różnią w zależności od przyjętego wariantu. Dlatego nie należy się na nich opierać przy analizie opłacalności ATO.

Odnaleziono 3 zagraniczne badania, w których oceniano koszty i opłacalność terapii stosowanych w leczeniu APL, jednak tylko w jednej z odnalezionych publikacji (Phebra 2009) oceniono opłacalność ATO poprzez porównanie z CT + ATRA. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, *incremental cost-effectiveness ratio*) wyniósł mniej niż 15 tys. USD, przy czym wyniki analizy wrażliwości wykazały, że koszt ten w najgorszym możliwym scenariuszu może zawierać się w przedziale od 45 tys. do 75 tys. USD.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto w niniejszej analizie uwzględniono przeciętną śmiertelność pacjentów z rAPL, która w rzeczywistości – ze względu na małą precyzję danych o przeżyciu – może się znacząco różnić od średniego przeżycia w badaniach klinicznych.



Trudności z przeprowadzeniem wiarygodnych badań randomizowanych w jednostkach chorobowych, w których częstość występowania jest niewielka, wymuszają odmienne podejście do analizy opłacalności. Poza finansowymi aspektami oceny leków należy również przypisać dużą wagę aspektom społecznym. Świadomość, wiedza i doświadczenia w terapii chorób rzadkich są na znacznie niższym poziomie w porównaniu z chorobami populacyjnymi, co stawia pacjentów z chorobami rzadkimi na gorszej pozycji już w momencie diagnozy. Dodatkową kwestią jest fakt, że terapia chorób rzadkich wymaga wysokich nakładów finansowych, które znacznie przekraczają możliwości przeciętnego pacjenta.

Z ekonomicznego punktu widzenia koszty leków stosowanych w chorobach rzadkich nie mogą być bezpośrednio zestawiane z kosztami leków stosowanych w dużych populacjach chorych. Prosty rachunek kosztów uwzględniający z jednej strony nakłady ponoszone na badania nad nowymi technologiami, próby kliniczne niezbędne do zarejestrowania nowych cząsteczek, a z drugiej strony bardzo ograniczoną liczbę pacjentów dla której przeznaczony jest lek, wymusza często kalkulowanie cen na bardzo wysokim poziomie. [44] Finansowanie leków stosowanych w chorobach rzadkich z budżetu publicznego jest jedną z nielicznych metod zapewnienia chorym – których nie stać na samodzielne sfinansowanie terapii – dostępu do nowoczesnych metod leczenia.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009; 113(9):1875–1891.
2. Lo Coco F, Ammatuna E, Sanz MA. Current treatment of acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2007; 92(3):289–291.
3. European recommendation for salvage therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia (APL) including arsenic trioxide (ATO). <http://www.leukemia-net.org/content/e58/e480/e7392/e7396/e6479/infoboxContent6480/APLrelapserecommendation121207.pdf> (22.9.2011).
4. Praca zbiorowa pod red. M. Krzakowskiego. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych*.
5. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 341(14):1051–1062.
6. Tallman MS. Treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*. 2007; 20(1):57–65.
7. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23(1):120–126.
8. Wojciechowski P, Gomułka-Pilat A, Gawęska M, et al. Analiza kliniczna trójtlenku arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Przegląd systematyczny. HTA Consulting 2012.
9. Trisenox. Charakterystyka produktu leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000388/WC500042844.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000388/WC500042844.pdf) (18.8.2011).
10. Public summary of positive opinion for orphan designation of arsenic trioxide for the treatment of acute promyelocytic leukaemia. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005808.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005808.pdf) (21.9.2011).
11. Hu J, Shen ZX, Sun GL, et al. Long-term survival and prognostic study in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, chemotherapy, and As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: an experience of 120 patients at a single institution. *International Journal of Hematology*. 1999; 70(4):248–260.
12. Hu J, Shen Z, Sun H, et al. Long-term survey of outcome in acute promyelocytic leukemia. *Chinese Medical Journal*. 2000; 113(2):107–110.
13. Thomas X, Pigneux A, Raffoux E, et al. Superiority of an arsenic trioxide-based regimen over a historic control combining all-trans retinoic acid plus intensive chemotherapy in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2006; 91(7):996–997.
14. Wang G, Li W, Cui J, et al. An efficient therapeutic approach to patients with acute promyelocytic leukemia using a combination of arsenic trioxide with low-dose all-trans retinoic acid. *Hematological Oncology*. 2004; 22(2):63–71.
15. Szmurło D, Rutkowski J. Analiza wpływu na budżet publicznego płatnika decyzji o finansowaniu trójtlenku arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. HTA Consulting 2009.
16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf) (18.7.2012).
17. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>.
18. Adès L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010; 115(9):1690–1696.
19. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood*. 2010; 115(25):5137–5146.



20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=30664> (29.8.2012).
21. Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4811&szukana=11%2F2012%2FDSOZ%2B> (16.8.2012).
22. Fox E, Razzouk BI, Widemann BC, et al. Phase 1 trial and pharmacokinetic study of arsenic trioxide in children and adolescents with refractory or relapsed acute leukemia, including acute promyelocytic leukemia or lymphoma. *Blood*. 2007; 111:566–573.
23. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 339(19):1341–1348.
24. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine*. 1987; 317(17):1098.
25. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer chemotherapy reports. Part 1*. 1970; 54(4):225–235.
26. Carmosino I, Latagliata R, Avvisati G, et al. Arsenic trioxide in the treatment of advanced acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2004; 89(5):615–617.
27. Lazo G, Kantarjian H, Estey E, et al. Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: the M. D. Anderson experience. *Cancer*. 2003; 97(9):2218–2224.
28. Leoni F, Gianfaldoni G, Annunziata M, et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: a bridge to transplantation. *Haematologica*. 2002; 87(5):485–489.
29. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(18):3852–3860.
30. Au WY, Lie AKW, Chim CS, et al. Arsenic trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed acute promyelocytic leukaemia. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003; 14(5):752–757.
31. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined Treatment With Arsenic Trioxide and All-Trans- Retinoic Acid in Patients With Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(12):2326–2334.
32. Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Jahani M, et al. Treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia by arsenic trioxide in iran. *Archives of Iranian Medicine*. 2011; 14(3):167–169.
33. Shigeno K, Naito K, Sahara N, et al. Arsenic Trioxide Therapy in Relapsed or Refractory Japanese Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Updated Outcomes of the Phase II Study and Postremission Therapies. *International Journal of Hematology*. 2005; 82:224–229.
34. Westervelt P, Brown RA, Adkins DR, et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood*. 2001; 98(2):266–271.
35. Zarządzenie Nr 43/2012/DGL - Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5011&szukana=chemioterapii> (16.8.2012).
36. Zamówienie publiczne nr 02/PN/11 złożone przez Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o. <http://www.szpital.com.pl/index.php?co=przetargi&id=204> (19.8.2011).
37. Przetarg Dostawa produktów leczniczych - zamówienie publiczne nr 3820.34.2011 złożone przez Szpital Specjalistyczny Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny w Brzozowie. <http://www.powiat-brzozowski.info/przetargi/Dostawa-produktow-leczniczych,1120> (19.8.2011).
38. Zamówienie publiczne nr 3820.34.2011 złożone przez Szpital Specjalistyczny Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny w Brzozowie. [http://www.szpital-brzozow.pl/zam\\_pub/2011/ogloszenie/2011\\_34-oglosz-dostawa\\_prod\\_leczn.doc](http://www.szpital-brzozow.pl/zam_pub/2011/ogloszenie/2011_34-oglosz-dostawa_prod_leczn.doc) (19.8.2011).
39. Zamówienie publiczne nr 37/2010 złożone przez Wielkopolskie Centrum Onkologii. <http://www.wco.pl/pl/zamowienia/szczegoly/351> (19.8.2011).
40. Zamówienie publiczne nr 16/2011 złożone przez Wielkopolskie Centrum Onkologii. <http://www.wco.pl/pl/zamowienia/szczegoly/490> (19.8.2011).
41. Charakterystyka produktu leczniczego: DepoCyte 50mg. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000317/WC500035649.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000317/WC500035649.pdf) (13.7.2012).

42. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910> (13.7.2012).
43. Trójtlenek arsenu - leczenie indukacja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia - APL/ Retinoic-Acid Receptor - alpha - PML/RAR alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/AOTM-OT-431-7\\_Trisenox\\_APL.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/AOTM-OT-431-7_Trisenox_APL.pdf) (17.7.2012).
44. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, et al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007; 23(1):36–42.
45. Home - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (18.6.2012).
46. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. <http://www.ispor.org/> (18.6.2012).
47. Strona Główna | AOTM. <http://www.aotm.gov.pl/> (18.6.2012).
48. CEA Registry Website > Home - Blog. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (18.6.2012).
49. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (18.6.2012).
50. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (18.6.2012).
51. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (18.6.2012).
52. Department of Health and Ageing - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (18.6.2012).
53. Eardley AM, Heller G, Warrell RP. Morbidity and costs of remission induction therapy with all-trans retinoic acid compared with standard chemotherapy in acute promyelocytic leukemia.
54. Takeshita A, Sakamaki H, Miyawaki S, et al. Significant Reduction of Medical Costs by Differentiation Therapy with all-trans Retinoic Acid during Remission Induction of Newly Diagnosed Patients with Acute Promyelocytic Leukemia.
55. Arsensic trioxide Phebra PSD 5-1 2009-03 Final.pdf (Obiekt application/pdf). [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E1B33C621A5C299ACA2575D7007DA380/\\$File/Arsensic%20trioxide%20Phebra%20PSD%205-1%202009-03%20Final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E1B33C621A5C299ACA2575D7007DA380/$File/Arsensic%20trioxide%20Phebra%20PSD%205-1%202009-03%20Final.pdf) (18.6.2012).
56. RP\_6\_2012\_Trisenox.pdf (Obiekt application/pdf). [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/RP\\_6\\_2012\\_Trisenox.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/RP_6_2012_Trisenox.pdf) (18.6.2012).
57. Stanowisko\_RK\_AOTM\_6\_2012\_Trisenox\_APL\_PML-RAR-alfa.pdf (Obiekt application/pdf). [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_6\\_2012\\_Trisenox\\_APL\\_PML-RAR-alfa.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/Stanowisko_RK_AOTM_6_2012_Trisenox_APL_PML-RAR-alfa.pdf) (18.6.2012).



## 9. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Schemat dawkowania trójtlenku arsenu .....	10
Tabela 2.	Schematy indukcji remisji stosowane w pierwszej linii leczenia APL.....	13
Tabela 3.	Schematy konsolidacji remisji stosowane w pierwszej linii leczenia APL .....	14
Tabela 4.	Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie.....	15
Tabela 5.	Masa ciała pacjentów w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.....	17
Tabela 6.	Czas podawania ATO w indukcji remisji w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej.....	18
Tabela 7.	Czas podawania ATRA w indukcji remisji w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej.....	18
Tabela 8.	Uzyskanie CR i zgonu u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL.....	19
Tabela 9.	Średni odsetek pacjentów z remisją dla poszczególnych terapii.....	20
Tabela 10.	Średni odsetek zgonów w trakcie lub przed indukcją dla poszczególnych terapii .....	20
Tabela 11.	Interwencje oceniane w publikacjach .....	21
Tabela 12.	Całkowite przeżycie z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej.....	22
Tabela 13.	Oczekiwana długość życia w ciągu 6 miesięcy.....	22
Tabela 14.	Cena trójtlenku arsenu .....	23
Tabela 15.	Koszty jednostkowe substancji czynnych sprowadzanych w ramach importu docelowego .....	23
Tabela 16.	Koszty jednostkowe substancji czynnych, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia (aktualne na wrzesień 2012).....	24
Tabela 17.	Koszty podania leków (sierpień 2012) [21, 42].....	26
Tabela 18.	Oczekiwana długość życia i odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję w horyzoncie półrocznym.....	27
Tabela 19.	Koszt terapii ATO oraz średnie, minimalne i maksymalne koszty CT/CT + ATRA – perspektywa płatnika publicznego .....	28
Tabela 20.	Wyniki inkrementalne –perspektywa płatnika publicznego .....	29
Tabela 21.	Współczynniki efektywności porównywanych interwencji –perspektywa płatnika publicznego .....	29
Tabela 22.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – perspektywa płatnika publicznego.....	29
Tabela 23.	Koszt terapii ATO oraz średnie, minimalne i maksymalne koszty CT/CT + ATRA – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów .....	30
Tabela 24.	Wyniki inkrementalne –perspektywa płatnika publicznego i pacjentów .....	31
Tabela 25.	Współczynniki efektywności porównywanych interwencji –perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	31
Tabela 26.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) .....	31
Tabela 27.	Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.....	33
Tabela 28.	Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	34
Tabela 29.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE .....	45
Tabela 30.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie .....	46
Tabela 31.	Odnalezione dokumenty dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	48
Wykres 1.	Porównanie kosztów terapii –perspektywa płatnika publicznego .....	28
Wykres 2.	Porównanie kosztów terapii –perspektywa płatnika publicznego i pacjentów .....	30

Rysunek 1. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM..... 47

## 10. ANEKS

### 10.1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

#### 10.1.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano w sposób systematyczny następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed) [45],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [46],
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [47],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [48],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [49],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [50],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [51],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [52].

Przeszukanie wyżej wymienionych baz danych medycznych przeprowadzono w sposób systematyczny w dniach 4-6 czerwca 2012 roku za pomocą odpowiednich strategii wyszukiwania. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające jednostkę chorobową oraz rozważane interwencje. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono kolejno w poniższych tabelach (Tabela 29, Tabela 30).

**Tabela 29.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	acute myelocytic leukaemia OR acute promyelocytic leukaemia OR ((refractory OR relapsed) AND acute promyelocytic leukaemia) OR AML OR APL OR rAPL	61 195
#2	"arsenic trioxide" OR "arsenum trioxydatum" OR ATO OR Trisenox OR "all-trans retinoic acid" OR ATRA OR "arsenous anhydride" OR "diarsenic trioxide" OR "arsenic(III) oxide" OR naonobin OR Trixenox	11 099
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "economic review"	684 836
#4	#1 AND #2 AND #3	12
<b>Data przeszukania 4 lipca 2012</b>		



Tabela 30.  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wyniki							
		ISPOR <sup>a</sup>	AOTM	DARE	CEAR	NICE	CADTH	PBAC	Google
1	Trisenox	0	3	1	0	0	0	0	-
2	Arsenic Trioxide	0	0	7	0	0	0	75	-
3	All-trans Retinoic Acid	0	8	5	0	0	491	8	-
4	"Acute Myelocytic Leukaemia"	0	0	1	0	0	0	3	-
5	Acute Promyelocytic Leukaemia	0	197	6	0	1	148	57	-
6	„Refractory or Relapsed Acute Promyelocytic Leukaemia"	0	197	0	0	0	0	36	-
7	Ostra białaczka szpikowa analiza ekonomiczna trójtlenek arsenu	-	-	-	-	-	-	-	1
8	economic Arsenic Trioxide	-	-	-	-	-	-	-	1
<b>Data przeszukania</b>		<b>4 czerwca 2012</b>		<b>5 czerwca 2012</b>			<b>6 czerwca 2012</b>		

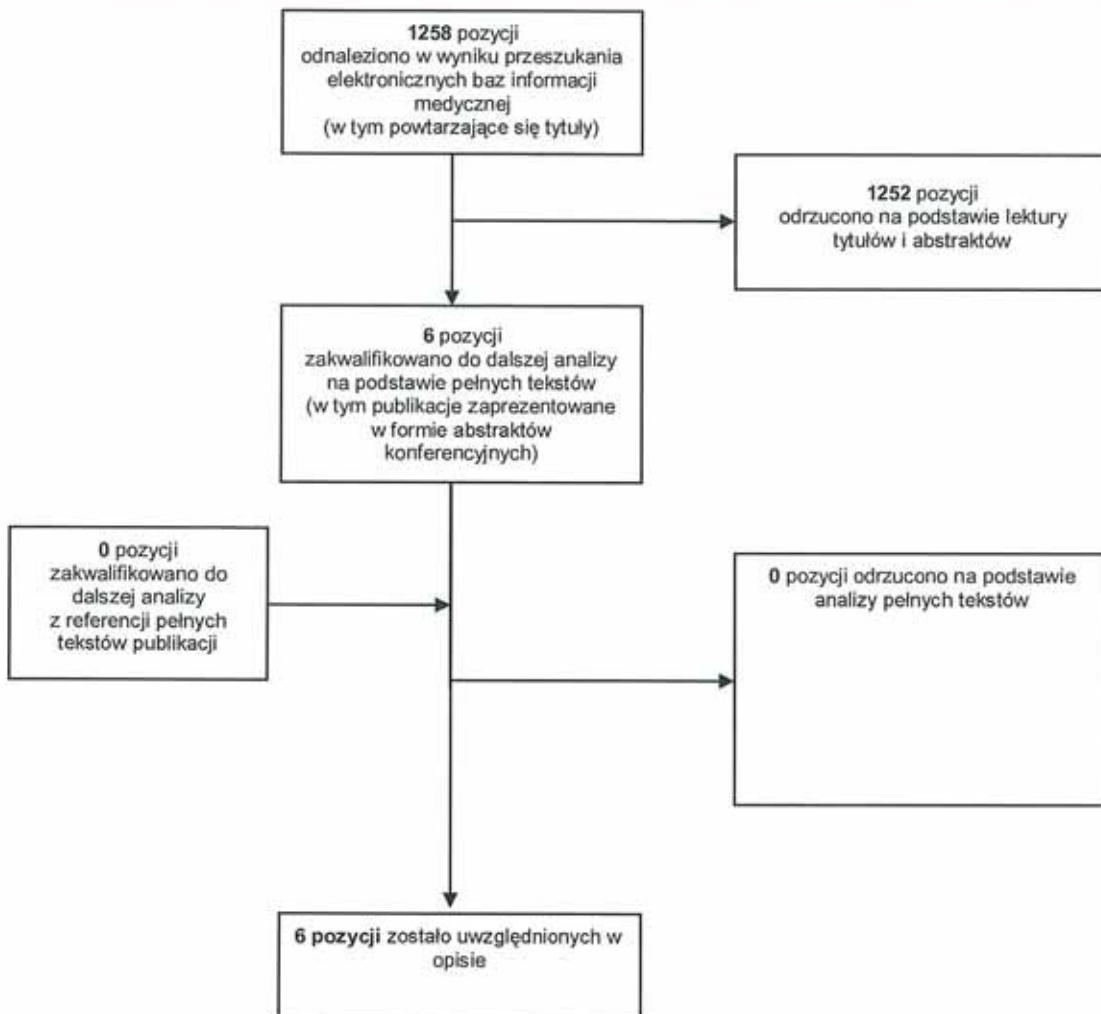
a) w bazie ISPOR przeszukiwano wg abstraktów.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono łącznie 1258 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie przeprowadzono również przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezionych we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 6 pozycji.

Ostatecznie uwzględniono wszystkie 6 prac, w tym 2 nie zawierające porównań z ATO. Wśród wybranych prac znajdował się przegląd [53], którego celem było zbadanie kosztów związanych ze stosowaniem ATRA w porównaniu z chemioterapią. Pod uwagę wzięto również pracę Takeshita 1995 [54], która jest wsparciem badań i zawiera informacje na temat kosztów ponoszonych przez pacjentów z APL poddanych leczeniu ATRA, ATRA z chemioterapią i samą chemioterapią. Ponadto dołączono dokumenty z AOTM, które ustosunkowują się do wcześniejszej wersji niniejszej analizy. Na etapie poszukiwań analiz ekonomicznych odnaleziono tylko jedną analizę kosztów-efektywności [55], w której porównano ATO z CT + ATRA. Jednak brak w tym dokumencie szczegółowych informacji na temat sposobu modelowania czy uwzględnianych efektów. Podsumowanie wyników odnalezionych analiz przedstawiono w rozdziale 10.1.2.



Rysunek 1.  
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM



### 10.1.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 31.  
Odnalezione analizy ekonomiczne

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Państwo, perspektywa analizy, horyzont czasowy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Takeshita 1995 [54]	Nowo zdiagnozowane APL	Chemioterapia konwencjonalna vs Tylko kwas all-trans retynowy (ATRA) vs ATRA połączone z niskimi dawkami chemioterapii	Japonia, Horyzont nie podany, koszty liczone w okresie 2 miesięcy	Całkowity koszt w Jenach w ciągu pierwszych 2. miesięcy Chemioterapia konwencjonalna: 4 164 026 Tylko ATRA: 2 552 830 ATRA + chemioterapia: 3 298 083	bd
Eardley 1994 [53]	APL	ATRA vs chemioterapia	USA, 2 lata	Średni koszt hospitalizacji dla wszystkich pacjentów z grupy ATRA: 61 756\$ (11 724\$ - 401 605\$), dla grupy z chemioterapią 97 944\$ (23 560\$ - 285 585\$). Zliczając tylko pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję koszt hospitalizacji dla ATRA 58 807\$, dla chemioterapii 97 944\$ (p=0,0004)	bd
					Nie dyskontowa o
Phebra 2009 [55]	APL u pacjentów, którzy albo przestali reagować albo pojawił się nawrót po leczeniu ze standardowej terapii pierwszego rzutu	ATO vs ATRA połączone z intensywną chemioterapią		Inkrementalny koszt za zyskane lata życia oszacowany we wniosku jest mniejszy niż 15 000\$. Analiza wrażliwości prezentuje również "najgorszy przypadek" inkrementalny koszt efektywności był szacowany między 45 000\$ – 75 000\$ za zyskany rok życia.	bd