



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Trisenox (arsenicum trioxidum)
we wskazaniu:

Indukcja remisji i konsolidacja u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA) charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4352.1.2017

Data ukończenia: 08.06.2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AIDA	schemat oparty na idarubicynie i kwasie all-trans-retynowym
AKL	analiza kliniczna
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukaemia)
APL	Ostra białaczka promielocytowa (ang. acute promyelocytic leukaemia)
AR	analiza racjonalizacyjna
ATO	trójtlenek arsenu (ang. arsenic trioxide)
ATRA	kwas all-trans-retynowy (ang. all-trans retinoic acid)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CT	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DIC	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnętrznego (ang. disseminated intravascular coagulation)
DS	zespołu różnicowania (ang. differentiation syndrome)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDA	Idarubicyna
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	41
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	60
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	62
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	68
6.4.	Komentarz Agencji	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
10.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	73
10.1.	Opinie ekspertów klinicznych	73
10.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	73
11.	Kluczowe informacje i wnioski	74
12.	Źródła.....	78
13.	Załączniki.....	80

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.04.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.297.2017.2.MR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Trisenox (arsenicum trioxidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10 ml, EAN 5909990016433;

- Wnioskowane wskazanie:

Indukcja remisji i konsolidacja u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA) charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandia

Wnioskodawca

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.04.2017, znak PLR.4600.297.2017.2.MR (data wpływu do AOTMiT 05.04.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trisenox (arsenicum trioxidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10 ml, EAN 5909990016433;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.04.2017, znak OT.4352.1.2017.TI.2.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, ██████████, Kraków, marzec 2017
- Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, ██████████, Kraków, marzec 2017
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, ██████████, Kraków, marzec 2017
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, ██████████, Kraków, marzec 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (ALP) z niskim lub pośrednim ryzykiem, ██████████, Kraków, marzec 2017
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Trisenox® (trójtlenek arsenu) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Prezesa AOTMiT, znak OT.4352.1.2017.TI.2

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Trisenox (arsenicum trioxidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10 ml, EAN 5909990016433
Kod ATC	L01XX27
Substancja czynna	inne leki przeciwnowotworowe
Wnioskowane wskazanie	Indukcja remisji i konsolidacja u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^9/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retinowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA) charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa)
Dawkowanie	Indukcja remisji: do osiągnięcia remisji w obszarze szpiku kostnego, maksymalnie 60 dni. Konsolidacja: 0,15 mg/kg mc./dobę, 5 dni w tygodniu przez 4 tyg., następnie 4 tyg. przerwy łącznie należy podać 4 cykle
Droga podania	wlew dożylny przez 1-2 godziny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mechanizm działania produktu TRISENOX nie został jeszcze całkowicie poznany. Trójtlenek arsenu powoduje zmiany morfologiczne i fragmentację kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej NB4 in vitro. Ponadto trójtlenek arsenu powoduje uszkodzenie lub degradację białka syntezy białaczki promielocytowej/receptora alfa kwasu retinowego (PML/RAR-alfa)

Źródło: ChPL Trisenox (data dostępu 10.04.2017)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 marca 2002 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 marca 2007
Zarejestrowane wskazania do stosowania	TRISENOX jest wskazany do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> • nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^9/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retinowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA), • nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (APL) (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii), charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa). Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na trójtlenek arsenu.
Status leku sierocego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Trisenox (data dostępu 10.04.2017)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2012 z 18 grudnia 2012 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Trisenox (trójtlenek arsenu) EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej) u dorosłych pacjentów, 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. Lek powinien być (...) dla pacjenta, w ramach (...).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Schematy zawierające trójtlenek arsenu, istotnie zwiększały odsetek całkowitych remisji u chorych ostrą białaczką promielocytową nawrotową lub oporną na leczenie. Stosowanie trójtlenku arsenu we wnioskowanym wskazaniu jest opcją rekomendowaną w wytycznych wielu towarzystw naukowych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 126/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trisenox (Arsenicum trioxidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej) u dorosłych pacjentów, 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</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za uzasadnione refundowanie ocenianej technologii medycznej. Dostępne dowody wskazują, iż schematy leczenia oparte o trójtlenek arsenu, istotnie statystycznie zwiększają odsetek całkowitych remisji u chorych na ostrą białaczkę promielocytową nawrotową lub oporną na leczenie.</p> <p>Ponadto wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie trójtlenku arsenu w leczeniu nawrotowej lub opornej postaci ostrej białaczki promielocytowej.</p> <p>Lek powinien być dostępny w ramach chemioterapii w odrębnej grupie limitowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 320/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Trisenox (arsenicum trioxidum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10ml., kod EAN: 5909990016433, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: C92.4 ostro białaczka promielocytowa w przypadku: pacjentów poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ostrej białaczce promielocytowej, która stanowi 5 - 10% przypadków dziecięcej ostrej białaczki szpikowej, pierwszą linią leczenia, wywołującą remisje całkowite w ponad 90% przypadków, jest podawanie kwasu całkowicie trans-retinowego (ATRA) i antracyklin. Po zastosowaniu tego leczenia u około ¼ pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, zazwyczaj po ponad 10 latach.</p> <p>W przypadkach opornych na leczenie pierwszej linii i nawrotowych, w których nie można już zastosować leków antracyklinowych ze względu na ich kumulatywną kardiotoxycywność, aktualne wytyczne międzynarodowe zalecają stosowanie trójtlenku arsenu jako skuteczne, chociaż niebagatelnie toksyczne, leczenie drugiej linii.</p> <p>Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że cena leku powinna ulec obniżeniu, m.in. ze względu na rozszerzeniu populacji leczonych chorych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	1109.0, Trójtlenek arsenu (przyjęto aktualnie istniejącą grupę)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Indukcja remisji i konsolidacja u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA) charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania refundacyjnego jest zgodna z wskazaniem zarejestrowanym oraz z kryteriami włączenia w badaniu rejestracyjnym APL0406.

Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną (lek dostępny bezpłatnie).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Trisenox obejmują finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej: 1109.0, Trójtlenek arsenu (grupa, w której lek jest obecnie refundowany, patrz rozdział „3.5.Refundowane technologie medyczne”).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowane instrumenty podziału ryzyka są możliwe do wprowadzenia w warunkach polskich.

3.2. Problem zdrowotny

Wskazanie określone we wniosku: dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).

Kod ICD-10: C92.4 – ostra białaczka promielocytowa

Definicja

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) jest szczególną postacią AML, w której blok różnicowania linii granulocytarnej nastąpił w stadium promielocyta. Morfologicznie odpowiada ona podtypowi M3 według dawnej skali FAB (*French-American-British*). W ponad 95% przypadków APL u podstaw patogenezy leży zrównoważona translokacja t(15;17)(q22,q21). W jej wyniku powstaje gen fuzyjny PML/RARalfa, złożony z genu białaczki promielocytowej (PML, *promyelocytic leukemia gene*) oraz genu dla receptora kwasu retinowego alfa (RARalfa, *retinoic acid recveptor alpha*). Powstałe w wyniku translokacji t(15;17)(q22,q21) białko PML/RARalfa, poprzez aktywację kompleksu kompresorów o aktywności deacetylazy histonowej, powoduje kondensację chromatyny i hamuje transkrypcję kluczowych dla regulacji cyklu komórkowego genów. W wyniku tych zmian PMR/RARalfa promuje samoodnowę komórek i hamuje ich różnicowanie. Istnieją również cztery wariantowe translokacje obejmujące gen RARalfa, które charakteryzuje brak lub słaba wrażliwość na kwas retinowy oraz gorsze rokowanie.

Epidemiologia

Ostra białaczka promielocytowa stanowi 5-10% wszystkich ostrych białaczek szpikowych. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (<http://85.128.14.124/krm/>) liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10 C92) w roku 2010 wyniosła 1 060, natomiast zgonów 1 197.

Diagnostyka

W obrazie morfologicznym, wyróżnia się dwie postaci APL: postać „typową” (hipergranularną) i „drobnoziarnistą” (hipogranularną). W postaci „typowej” w szpiku kostnym stwierdza się obecność nieprawidłowych morfologicznie promielocytów zawierających w cytoplazmie bardzo liczne, duże ziarnistości,

często układające się w pałeczki *Auera*. W morfologii krwi w „typowej” APL obserwuje się pancytopenię. Postać drobnoziarnistą charakteryzuje obecność ubogo- lub bezzziarnistych promielocytów o charakterystycznym dwupłatowym jądrze. W morfologii krwi zwykle obserwuje się wysoką leukocytozę z licznymi promielocytami w rozmazie.

Najszybszym sposobem potwierdzenia rozpoznania jest analiza obecności transkryptu PML/RARalfa za pomocą metody PCR. Można w tym celu również wykorzystać: metodę FISH, konwencjonalne badanie cytogenetyczne lub identyfikację białka PML w białaczkowych promielocytach za pomocą specyficznego barwienia z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych anty-PML.

Objawy kliniczne

Klinicznie APL cechuje się gwałtownym przebiegiem. Oprócz typowych dla ostrej białaczki objawów wynikających z niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii APL zwykle towarzyszą objawy kliniczne i/lub laboratoryjne zespołu DIC. Ze względu na wysokie ryzyko śmiertelnych powikłań krwotocznych APL jest uznawana za „stan nagły”, który wymaga pilnej diagnostyki i leczenia.

Źródło: Wierzbowska A. *Ostra białaczka szpikowa*. W: „Onkologia kliniczna. Tom 3.” pod red. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., Via Medica, Gdańsk, 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów z APL, przekazane przez NFZ pismem z dn. 02.06.2017.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C92.4 w latach 2012-2016

Rok	Liczba pacjentów w wieku < 18 rż.	Liczba pacjentów w wieku => 18 rż.
2012	5	144
2013	8	144
2014	12	140
2015	7	158
2016	6	164

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C92.4, którym zrefundowano lek Vesanoïd (tretinoïnum) w latach 2012-2016

Rok	Liczba pacjentów w wieku => 18 rż.
2012	37
2013	48
2014	52
2015	58
2016	62

Liczba pacjentów wg NFZ

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C92.4, którym zrefundowano lek Vesanoïd (tretinoïnum) stanowi maksymalną populację pacjentów mogących kwalifikować się do terapii lekiem Trisenox w indukcji remisji i konsolidacji w nowo zdiagnozowanej ostrej białaczce promielocytowej (APL). Liczba pacjentów, którym zrefundowano lek Vesanoïd (tretinoïnum) poza populacją docelową (tzn. dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim i pośrednim ryzykiem) zawiera także pacjentów z APL po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby oraz pacjentów nowo diagnozowanych z wysokim ryzykiem.

Liczba pacjentów wg ekspertów

Całkowita liczba pacjentów mających wskazania do leczenia arsenikiem nie powinna przekroczyć 100, natomiast liczba nowych zachorowań wynosi od 10 do 50 (na podstawie opinii KK i KW w dziedzinie hematologii).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>
- Guidelines International Network (GIN), <http://www.g-i-n.net/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), www.asco.org
- European Society for Medical Oncology (ESMO), www.esmo.org
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), www.ptok.pl
- Alberta Health Services (AHS), www.albertahealthservices.ca
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), www.sign.ac.uk
- National Guideline Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), www.nhmrc.gov.au
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), www.kce.fgov.be
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10-11 kwietnia 2017 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *acute promyelocytic leukemia, APL, AML, acute myeloid leukemia*.

W związku z faktem, że postać nawrotowa i oporna APL oraz nowo zdiagnozowani pacjenci wysokiego ryzyka APL nie są przedmiotem niniejszej AWA, informacje na ich temat nie zostały przedstawione.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla pacjentów nieleczonych z niskim i pośrednim ryzykiem APL

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ELNet 2009 European Leukemia Net, (Europa)</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia ostrej białaczki promielocytowej</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego</p>	<p>Indukcja – ATO powinno być wykorzystywane jako standardowe leczenie w krajach, gdzie farmaceutyczna jakość produkowanych lokalnie związków arsenu jest bardziej przystępna cenowo niż ATRA+chemioterapia (III-B).</p> <p>Konsolidacja – stosowanie ATO powinno być obecnie ograniczone do badań klinicznych lub do stosowania u pacjentów, u których nie można podać konwencjonalnej chemioterapii (IV-C).</p> <p><i>Poziom dowodów: IIa – przynajmniej jedno poprawnie zaprojektowane badanie kontrolne bez randomizacji, III – poprawnie zaprojektowane opisowe badania nieeksperymentalne, takie jak badania porównawcze (comparative studies), badania współzależności (correlation studies) i opisy przypadków (case studies), IV – raporty panelów ekspertów lub opinie i/lub doświadczenie kliniczne szanowanych autorytetów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji: B – wymagany dostęp do poprawnie zaprojektowanych badań, ale bez randomizowanych badań klinicznych w temacie rekomendacji, C – wymagane dowody z raportów panelów ekspertów lub opinii i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów. Wskazuje na brak badań klinicznych dobrej jakości, których wyniki mogłyby być bezpośrednio przełożone na rekomendację.</i></p>
<p>Pan Birmingham Cancer Network (Wielka Brytania) – 2011</p>	<p>Leczenie ostrej białaczki promielocytowej: Indukcja: ATRA (45 mg/m²/dzień) + chemioterapia antracyklinami (idarubicyna, daunorubicyna) Konsolidacja: ATRA (45 mg/m²/dzień) + chemioterapia</p> <p>Brak odniesienia do terapii ATRA+ATO, wskazano na możliwości włączenia do badania AML-17.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
DGHO (Niemcy) - 2012	<p>Podstawą leczenia APL jest skojarzenie chemioterapii opartej na antracyklinach z ATRA. Brak bezpośrednich porównań daunorubicyny z idarubicyną. Rola cytarabiny nie została ustalona, aczkolwiek dane sugerują że podanie cytarabiny w skojarzeniu z ATRA i antracyklinami poprawia rokowania u pacjentów z wysokim ryzykiem APL.</p> <p><u>Leczenie ostrej białaczki promielocytowej, 1 linia terapii:</u> <i>Indukcja:</i> ATRA + wysokie dawki antracyklin (daunorubicyno równoważne dawki w wysokości 650 – 750 mg/m², PETHEMA, GIMEMA); ATRA + standardowe dawki antracyklin + wysokie dawki cytarabiny (francuskie protokoły, AMLCG, AMLSG, OSHO); <i>Konsolidacja:</i> idarubicyna albo mitoksantron ± ATRA, albo alternatywny schemat opierający się na skojarzeniu antracyklin i cytarabiny.</p> <p>Rekomendacja wskazuje na możliwość zastosowania ATO w nawrotowej i odpornej postaci APL, brak rejestracji na zastosowanie w 1 linii.</p>
ESMO 2013 Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	<p>Indukcja: ATRA+ chemioterapia antracyklinami [I, A]. Zastosowanie ATRA+ATO w pierwszej linii APL jest obiecujące, ale brak długoterminowych badań, jeśli dotychczasowe wyniki terapii ATRA+ATO utrzymają się, schemat ten może stać się nowym standardem przynajmniej u pacjentów z niskim i pośrednim ryzykiem APL [II, C]</p> <p><i>Poziom dowódów: I (tzn. co najmniej 1 duże RCT o dobrej jakości metodologicznej, czyli z niskim ryzykiem błędu lub metaanaliza prawidłowo przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności); II 1 małe RCT albo duże randomizowane badanie z możliwością błędu (niskiej poprawności metodologicznej) albo meta-analiza z powyższych badań albo badań z wykazaną heterogenicznością;</i> <i>Stopień rekomendacji: A (silne dowody o skuteczności z istotną kliniczną korzyścią – silna rekomendacja]. C brak wystarczających dowodów na skuteczności ;</i></p>
Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (Polska) - 2013	<p>Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group) rekomenduje do leczenia APL protokół grupy PETHEMA/HOVON LPA2005: Indukcja: ATRA (45 mg/m²/dzień) + idarubicyna (12 mg/m²/dzień) Konsolidacja: ATRA (45 mg/m²/dzień) + idarubicyna (5 do 7 mg/m²/dzień)</p> <p>U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin IDA może być zastąpiona ATO, który w monoterapii w dawce 0,15 mg/kg i.v. do czasu uzyskania CR jest zarejestrowany w leczeniu nawrotów APL lub w przypadku nieskuteczności leczenia schematem AIDA (ATRA+ IDA). Brak informacji o możliwości zastosowania schematu z ATO w 1 linii APL.</p>
Anglia Cancer Network (Wielka Brytania) - 2013	<p>Pacjenci nowo zdiagnozowani z APL: Indukcja: ATRA (45 mg/m²/dzień) + chemioterapia oparta na antracyklinach (idarubicyna, daunorubicyna); Konsolidacja: ATRA (45 mg/m²/dzień) + chemioterapia; Brak odniesienia do terapii ATRA+ATO w 1 linii APL, wskazano na możliwości włączenia do badania AML-17 oraz na możliwość zastosowania schematu ATO+ATRA u pacjentów z oporną i nawrotową postacią APL.</p>
ABHH 2013 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular , (Brazylia) Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego	<p>W leczeniu indukcyjnym w APL: brak dowodów na wyższość leczenia ATO w porównaniu do leczenia ATRA w skojarzeniu z antracyklinami</p> <p>Brak dowodów na różnice pomiędzy antracyklinami stosowanymi w indukcji u pacjentów z APL. Daunorubicyna i idarubicyna mają udowodnioną skuteczność (CR, przeżycie) szczególnie w skojarzeniu z ATRA. Brak badań porównawczych oceniających późną toksyczność schematów.</p> <p><u>Uwagi:</u> nie wskazano siły dla poszczególnych zaleceń. Podano jedynie oznaczenie poziomu dowodów w tekście przytaczającym wyniki badań.</p>
Seftel 2014 (Kanada) - 2014	<p>Rekomendowany schemat dla pacjentów nieleczonych z niskim i pośrednim ryzykiem APL: Indukcja: ATRA (45 mg/m²/dzień) + ATO (0,15 mg/kg/dzień); Konsolidacja: ATRA (7 dwutygodniowych cykli) + ATO (4 czterotygodniowe cykle); Rekomendacja opiera się na wynikach randomizowanego badania Lo-Coco 2013</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2014 (wersja 2) National Comprehensive Cancer Network, (USA)</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia ostrej białaczki szp kowej, w tym ostrej białaczki promielocytowej</p>	<p><u>Leczenie ostrej białaczki promielocytowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów niskiego i średniego ryzyka (WBC <10 000/mcl): ATO może być stosowane z ATRA w leczeniu indukującym [siła zaleceń: 1] oraz w leczeniu konsolidującym [siła zaleceń: 1], także kiedy pacjent nie otrzymywał ATO w leczeniu indukującym [siła zaleceń: 2A], - leczenie pierwszych nawrotów APL: ATO stosowane u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali ATO, a także u pacjentów, u których wystąpiły nawroty przed upływem 6 miesięcy po leczeniu ATRA+ATO lub ATO+antracykliny [siła zaleceń: 2A]. W dodatkowym leczeniu ATO jest zalecane u pacjentów, u których wystąpiła druga remisja, przyjęli profilaktykę OUN, nie stwierdzono u nich białka PML/RARalfa i nie mogą być biorcami HSCT [siła zaleceń: 2A]. <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> 1 (zalecenie opiera się na dowodach najwyższej jakości; jednomyślny konsensus NCCS, w którym stwierdzono, że interwencja jest właściwa), 2A (zalecenie opiera się na niższym poziomie dowodów; jednomyślny konsensus NCCN, w którym stwierdzono, że interwencja jest właściwa).</p>
<p>Alberta Health Services (Kanada) - 2015</p>	<p><u>Leczenie u pacjentów z niskim i pośrednim ryzykiem APL:</u></p> <p>Protokół z badania Lo-Coco: Indukcja: ATRA (45 mg/m²/dzień) + ATO (0,15 mg/kg/dzień); Konsolidacja: 4 serie; ATRA + ATO;</p> <p>Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>
<p>LBMT/BCCA 2016 Leukemia Bone Marrow Transplant Program, BC Cancer Agency, (Kanada)</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia ostrej białaczki promielocytowej</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego BCCA</p>	<p><u>Leczenie APL u pacjentów, u których WCC wynosi <10x10⁹/l:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ATO podawane w leczeniu indukującym wg protokołu ULKATOATRA (ATO+ATRA). Następnie ocena stopnia remisji w dniach 35–40. - Jeżeli uzyskano CR – leczenie konsolidujące wg protokołu ULKATOATRA (ATRA+ATO) przez 28 tygodni. - Jeżeli nie uzyskano CR - kontynuacja leczenia indukującego maksymalnie do 70 dni. Jeżeli po tym czasie uzyskano CR, to prowadzi się leczenie konsolidujące wg protokołu ULKATOATRA. Jeżeli nie uzyskano CR, to przeprowadza się ponowną ocenę diagnozy. <p><u>Uwagi:</u> nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów. Protokoły leczenia zaproponowane przez BCCA.</p>
<p>NCCN 2016 National Comprehensive Cancer Network (USA) – 2016</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia ostrej białaczki szp kowej, w tym ostrej białaczki promielocytowej</p>	<p><u>Leczenie ostrej białaczki promielocytowej u pacjentów nowo zdiagnozowanych:</u></p> <p>u pacjentów niskiego i średniego ryzyka (WBC <10 000/mcl) [siła zaleceń: 1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - indukacja: ATO + ATRA (schemat z badania APL0406), konsolidacja: ATO + ATRA (schemat z badania APL0406 na podstawie publikacji Lo-Coco 2013) – <u>schemat preferowany</u> - indukacja: ATRA + daunorubicyna + cytarabina (schemat z badania C9710), konsolidacja: ATO + ATRA + daunorubicyna (schemat z badania C9710 na podstawie publikacji Powell 2010); - indukacja: ATRA + daunorubicyna + cytarabina (schemat z badania APL 2000), konsolidacja: daunorubicyna + cytarabina (schemat z badania APL 2000 na podstawie publikacji Adel 2006); - indukacja: ATRA + idarubicyna (schemat AIDA 2000), konsolidacja: ATRA + idarubicyna + mitoksantron; (schemat AIDA 2000 według GIMEMA na podstawie publikacji Lo-Coco F 2010) <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> 1 (zalecenie opiera się na dowodach najwyższej jakości; jednomyślny konsensus NCCS, w którym stwierdzono, że interwencja jest właściwa), 2A (zalecenie opiera się na niższym poziomie dowodów; jednomyślny konsensus NCCN, w którym stwierdzono, że interwencja jest właściwa).</p>

W przypadku podejrzenia APL należy pilnie podjąć trzy równoległe działania: 1. jak najszybciej włączyć kwas transretinowy (ATRA, *all-trans retinoic acid*); 2. wyrównać i kontrolować zaburzenia krzepnięcia (DIC) oraz 3. potwierdzić rozpoznanie APL na poziomie genetycznym.

Kwas transretinowy (ATRA) indukuje różnicowanie patologicznych promielocytów oraz ogranicza zaburzenia krzepnięcia. Leczenie ATRA należy rozpocząć z chwilą podejrzenia APL na podstawie obrazu klinicznego i morfologii komórek białaczkowych, bez oczekiwania na potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytogenetycznym i/lub molekularnym. Lek powinien być stosowany w standardowej dawce 45 mg/m²/dobę w dawkach podzielonych.

Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne, wskazują, że u pacjentów nowo zdiagnozowanych z niskim i pośrednim ryzykiem APL należy stosować schematy oparte na kwasie all-transretinowym (ATRA) w skojarzeniu z antracyklinami lub trójtlenkiem arsenu (ATO).

Część rekomendacji wydanych do 2013 (ELNet 2009, Anglia Cancer Network 2013, Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych 2013, Pan Birmingham Cancer Network 2011, DGHO 2012) w ogóle nie wymienia trójtlenku arsenu jako opcji w 1 linii leczenia. Rekomendują wtedy leczenie oparte na kwasie all-transretynowym (ATRA) w skojarzeniu z antracyklinami (idarubicyna, daunorubicyna).

Od roku 2014 (po publikacji wyników badania APL0406) schematy oparte na ATRA i trójtlenku arsenu są rekomendowane jako standardowe leczenie w 1 linii.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii	Dr hab. Marek Hus Konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii
Interwencje obecnie stosowane	Obecnie metodą leczenia pierwszorazowego tj. indukcji remisji jest skojarzenie kwasu transretinowego z idarubicyną (antybiotyk z grupy antracyklin). Dotyczy to praktycznie wszystkich chorych z tym rozpoznaniem. Natomiast w razie nawrotu jest wykorzystywany również arsenik.	Chemioterapia: Idarubicyna + ATRA (90%) Idarubicyna + ARA-C + ATRA (5%) Daunorubicyna + ARA-C + ATRA (5%)
Interwencje, które mogą zostać zastąpione	Powyższe technologia tj. skojarzenie kwasu transretinowego z idarubicyną, które jednak zapewne będzie stosowane nadal w przypadkach oporności na arsenik. Ponadto, to skojarzenie będzie nadal wykorzystywane w początkowej fazie leczenia indukcyjnego wtedy, kiedy chory ma leukocytozę powyżej 10 G/l (arsenik jest mniej skuteczny od idarubicyny w redukcji wyjściowej liczby komórek, co ma znaczenie w razie częstego w tej chorobie zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. W zasadzie wszyscy chorzy wymagają leczenia indukcyjnego.	Chemioterapia: Idarubicyna + ATRA (90%) Idarubicyna + ARA-C + ATRA (5%) Daunorubicyna + ARA-C + ATRA (5%)
Interwencje najtańsze	Nie wiem, jak będzie cena preparatu arsenu, który będzie wykorzystywany w tym leczeniu i czy będzie on droższy od idarubicyny. Cena drugiego leku tj. kwasu transretinowego w obydwu metodach	Chemioterapia: Idarubicyna + ATRA
Interwencje najskuteczniejsze	Obecnie uważa się, że skojarzenie kwasu transretinowego z arsenikiem jest co najmniej równie skuteczne, jak z idarubicyną, ale jest mniej toksyczne.	Chemioterapia wg protokołu PETHEMA 2005
Interwencje zalecane przez wytyczne	Obecne zalecenia były formułowane w warunkach niedostępności arsenu do leczenia pierwszorazowego (rok 2015) więc obejmują podawanie kwasu transretinowego z skojarzeniem z idarubicyną. Jednakże, już we wstępie do tych zaleceń podana jest informacja o tym, że lepsze wyniki uzyskuje się kojarząc tretinoinę z arsenikiem i, że jest to zaproponowane w innych zaleceniach jako nowy standard leczenia.	Chemioterapia PETHEMA 2005 lub HOVON 79 APL

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu ostra białaczka promielocytowa (ICD10 - C92.4), są następujące substancje czynne:

bleomycin sulphate, busulfanum, carboplatinum, cisplatinum, cladribinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyte, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, hydroxycarbamidum, idarubicin, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, isotretinoinum, mercaptopurinum, methotrexatum, mitoxantronum, pegaspargasum, tioguaninum, tretinoinum, vinblastinum, vincristinum w ramach załącznika C do obwieszczenia MZ – „leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

Ponadto w ramach chemioterapii, preparat Trisenox (ARSENICUM TRIOXIDUM) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w następujących subpopulacjach:

- indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów, 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;
- pacjentów poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa.

Szczegółowe dane dotyczące refundacji substancji czynnych wchodzących w skład protokołu LPA2005, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach chemioterapii

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO*	WDŚ [zł]
1039.0, Tretinoinum							
Vesanoid, kaps. miękkie, 10 mg	100 szt.	5909990668311	1 043,28	1 095,44	1 095,44		0
1022.0, Idarubicinum							
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990236114	410,40	430,92	430,92		0
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990236213	766,80	805,14	805,14		0
1141.0, Mitoxantronum							
Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991238872	259,20	272,16	272,16		0
Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909991238889	388,80	408,24	408,24		0
Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991238896	129,60	136,08	136,08		0
Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991018269	405,00	425,25	272,16		0
1027.0, Mercaptopurinum							
Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990186112	21,06	22,11	22,11		0
1028.3, Methotrexatum p.o							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	5909990453726	8,09	8,49	8,49		0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	16,99	16,99		0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	33,98		0
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (1 but.po 100 szt.)	5909990111619	16,19	17,00	16,99		0
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990730346	64,80	68,04	67,96		0

*PO- poziom odpłatności – bezpłatny;

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż Trisenox został zrefundowany u następującej liczby pacjentów:

- pacjenci poniżej 18 rż. – 1 pacjent w 2016 r.
- pacjenci powyżej 18 rż. – 2 pacjentów w 2014 r.; 3 pacjentów w 2015 r.; 2 pacjentów w 2016 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Protokół LPA2005*	<p>„Za wyborem tego komparatora przemawiają następujące argumenty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest powszechnie stosowany (bezpośrednio lub z modyfikacjami), w tym w Polsce, gdzie – zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych – protokół LPA 2005 stanowi obecnie standard terapeutyczny; • zgodnie z danymi zamieszczonymi w aktualnym obwieszczeniu (na dzień 1 marca 2017 r.) wszystkie stosowane leki wchodzące w skład poszczególnych rzutów terapii: idarubicyna (IDA), kwas all-trans-retynowy (ATRA), metotreksat, mitoksantron (MIT) i 6-merkaptopuryna są objęte refundacją ze środków płatnika publicznego; • jest dobrze opisany a jego efektywność kliniczna udokumentowana (pełny opis protokołu i publikacja podsumowująca wyniki badania); • randomizowane badania kliniczne ATO w terapii nowo zdiagnozowanych przypadków APL porównują protokoły oparte o ATRA+ATO z indukcją i konsolidacją według schematu opartego o LPA 2005, z nieznacznymi modyfikacjami dostępne są również systematyczne metaanalizy podsumowujące wyniki tych badań”. 	<p>Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).</p> <p>Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład protokołu LPA2005 są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu</p> <p>Ekspertki jak i rekomendacje kliniczne wskazują na możliwość zastosowania ATRA podawanego z chemioterapią opartą na antracyklinach (idarubicyna, daunorubicyna)</p>

* Opis protokołu grupy PETHEMA/HOVON LPA2005: Indukcja: Podawanie ATRA (standardowa dawka 45 mg/m²/dzień) rozpoczyna się, natychmiast po zgłoszeniu się pacjenta z objawami wskazującymi na APL, jeszcze przed potwierdzeniem diagnozy poprzez badania molekularne i jest kontynuowane aż do osiągnięcia remisji. Następnie włączana jest idarubicyna w dawce 12 mg/m²/dzień co 48h, standardowo podaje się cztery dawki, pacjentom starszym, którzy mogą gorzej znosić chemioterapię, jedynie 3.

Konsolidacja: Stosuje się trzy kolejne cykle leczenia, opierające się zawsze o podawanie ATRA w standardowej dawce 45 mg/m² przez 15 dni, w połączeniu z chemioterapią, która w zależności od grupy (niskiego lub pośredniego ryzyka) wygląda następująco:

- grupa niskiego ryzyka: cykl 1, ATRA + idarubicyna (5 mg/m²/dzień, przez 4 dni); cykl 2, ATRA + mitoksantron (10 mg/m²/dzień, 3 dni); cykl 3, ATRA + pojedyncza dawka idarubicyny – 12 mg/m²;
- grupa pośredniego ryzyka: cykl 1, ATRA + idarubicyna (7 mg/m²/dzień, 4 dni); cykl 2, ATRA + mitoksantron (10 mg/m²/dzień, 3 dni); cykl 3, ATRA + idarubicyna – 12 mg/m²/dzień, przez 2 dni.

Leczenie podtrzymujące: Po zakończeniu leczenia konsolidującego stosuje się, przez okres dwóch lat, leczenie podtrzymujące, na które składa się: ATRA 45 mg/m²/dzień przez 15 dni (co 3 miesiące), metotreksat 15 mg/m²/dzień (co tydzień), 6-merkaptopuryna 50 mg/m²/dzień.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populacja dorosłych pacjentów z: nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.	Populacja docelowa zgodna z wnioskiem refundacyjnym oraz z zarejestrowanym wskazaniem
Interwencja	Produkt leczniczy Trisenox (trójtlenek arsenu) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji + kwas all-trans-retynowy (ATRA)	Inna substancja czynna, inny schemat podawania	Ze względu na różne dawkowanie produktu Trisenox w badaniach klinicznych, należałoby doprecyzować czy interwencja ma być zgodna z chpl
Komparatory	Indukcja remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej poprzez podawanie chemioterapii atracyklinowej w ramach terapii łączonej z kwasem all-trans-retynowym (ATRA +chemioterapia)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej: inna substancja czynna, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej)	Uwagi do wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • całkowita remisja (CR; hematologiczna, molekularna); • przeżycie wolne od choroby, zdarzeń i nawrotów (odpowiednio DFS, EFS, RFS); • skumulowana częstość nawrotów choroby (CIR); • wystąpienie nawrotu (hematologicznego, molekularnego); • jakość życia pacjentów (QoL); <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony (ED); • zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs (w stopniu 3-4 nasilenia); • hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane; • utrata pacjentów z badania; • zespół różnicowania (DS); • wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej 	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	(AML) związanych z leczeniem; <ul style="list-style-type: none"> konieczność leczenia wspomagającego (podanie preparatów krwi, antybiotyków, czas pobytu w szpitalu). 		
Typ badań	Badania z randomizacją Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)	<ul style="list-style-type: none"> Krótki okres leczenia (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z krótkim okresem leczenia); Badania wtórne, Badania bez randomizacji, Badania przedkliniczne. Liczba pacjentów ≤ 25 (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne < 20 pacjentów);	Brak uwag
Inne kryteria	Badania opublikowane; Publikacja pełnotekstowa a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne; Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)	Badania nieopublikowane; Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe.	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination). Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono 14 marca 2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

Analitycy Agencji powtórzyli wyszukiwanie weryfikacyjne przeprowadzone przez Wnioskodawcę dnia 23.05.2017 r. w bazach MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwie randomizowane, próby kliniczne (podtyp II A), porównujące efektywność kliniczną stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA + chemioterapią w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem (badanie APL0406)
- zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim i pośrednim lub wysokim ryzykiem (badanie AML-17)

Badanie APL0406 to wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną typu open-label. Do badania włączono pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową potwierdzoną badaniami cytomorfologicznymi i genetycznymi (wystąpienie t(15;17) lub PML/RAR α w wyniku badania PCR z odwrotną transkryptazą lub badania oceniającego mikrorozproszenie białka PML w komórkach białaczkowych).

Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał maskowaniu. Do badania APL0406 zakwalifikowano pacjentów w wieku 18-71 lat z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem. W grupie pacjentów otrzymujących ATO+ATRA 43% (33/77) i 57% (44/77) stanowili odpowiednio pacjenci z niskim i pośrednim ryzykiem (Lo-Coco 2013). Natomiast w grupie pacjentów otrzymujących ATO+CT 34% (27/79) i 66% (52/79) stanowili odpowiednio pacjenci z niskim i pośrednim ryzykiem (Lo-Coco 2013).

W analizie przedstawiono wyniki badania APL0406:

- z publikacji ([Lo-Coco 2013](#)) - publikacja opisuje wyniki badania rozpoczętego w październiku 2007 i zakończonego w wrześniu 2010, analizę wyników przeprowadzono w listopadzie 2012, odnosząc się do okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 34,4 mies. (zakres: 0,5 do 55,8), do badania włączono 162 pacjentów, w ramach populacji ITT (definiowanej jako pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku po randomizacji) analizowano wyniki 156 pacjentów oraz w ramach populacji PP analizowano wyniki 138 pacjentów;
- z publikacji ([Lo-Coco 2016](#)) – publikacja odnosi się do populacji opisanej w Lo-Coco 2013, przedstawiając zaktualizowane wyniki (przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie całkowite) w dłuższym okresie obserwacji, wynoszącym 53 miesiące, publikacja została przedstawiona w NEJM w sekcji „Correspondence” jako „Letters to the Editor”;
- z publikacji ([Efficace 2014](#)) - publikacja odnosi się do populacji opisanej w Lo-Coco 2013, przedstawiając wyniki dotyczące jakości życia ocenianej według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (wersja 3), kwestionariusz EORTC QLQ-C30 otrzymało 150 pacjentów pod koniec terapii indukcyjnej i 142 pacjentów pod koniec trzeciego kursu w ramach konsolidacji, całkowity compliance wyniósł 80,1%, po indukcji otrzymano 115/150 kwestionariuszy (compliance 77%), natomiast po fazie konsolidacji otrzymano 119/142 kwestionariuszy (compliance 84%);
- z publikacji ([Platzbecker 2016](#)) - publikacja opisuje wyniki badania rozpoczętego w październiku 2007 i zakończonego w styczniu 2013, analizę wyników przeprowadzono w grudniu 2015, odnosząc się do okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 40,6 mies. (zakres: 0,1 do 83,6), do badania włączono 176 pacjentów, w ramach populacji ITT (definiowanej jako pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku po randomizacji) analizowano wyniki 266 pacjentów;

Badanie AML-17 to wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną typu open-label. Do badania włączono pacjentów z molekularnie potwierdzoną diagnozą ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego (MDS) wysokiego ryzyka w tym ostrej białaczki promielocytowej.

Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał maskowaniu. Do badania AML-17 zakwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 16 lat z zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim i pośrednim lub wysokim ryzykiem. W grupie pacjentów otrzymujących ATO+ATRA 74% (86/116) i 26% (30/116) stanowili odpowiednio pacjenci z niskim i pośrednim lub wysokim ryzykiem. Natomiast w grupie pacjentów otrzymujących ATO+CT 77% (92/119) i 23% (27/119) stanowili odpowiednio pacjenci z niskim i pośrednim lub wysokim ryzykiem. W analizie przedstawiono wyniki badania AML-17 z publikacji Burnett 2015.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli 13 przedstawiono charakterystykę wejściową pacjentów do badania APL0406 i AML-17.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
APL0406 Lo-Coco 2013 (publikacja główna), Lo-Coco 2016 (aktualizacja wyników), Efficace 2014, Platzbecker 2016 (rozszerzona populacja)	Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną typu open-label Typ hipotezy: noninferiority* Interwencja: ATO+ATRA ATO – w postaci 2-godzinnej infuzji, 1 raz na dobę; Indukcja: ATO podawano do uzyskania całkowitej remisji lub w ciągu maks. 60 dni, Konsolidacja: ATO podawano w ciągu	Kryteria włączenia: wiek 18 < 71 r.ż.; nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa potwierdzona badaniami cytomorfologicznymi i genetycznymi (wystąpienie t(15;17) lub PML/RAR α w wyniku badania PCR z odwrotną transkryptazą lub badania oceniającego mikrorozproszenie białka PML w komórkach białaczkowych); stan pacjenta 0-2 wg skali WHO; bilirubina całkowita w surowicy krwi \leq	Pierwszorzędowy: przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS), Pozostałe (wybrane): remisja całkowita (ang. complete remission, CR), przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), skumulowana częstość występowania nawrotów (ang. cumulative incidence of
<u>Źródło</u>			

<p>finansowania: Grant z Associazione Italiana contro le Leucemie and Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro i German Ministry of Education and Research</p>	<p>5 kolejnych dni/tydzień przez 4 tyg., następnie 4-tygodniowa przerwa w leczeniu. Łącznie podano 4 cykle. ATRA – doustnie w dwóch podzielonych dawkach/dobę Indukcja: ATRA podawano łącznie z ATO do uzyskania całkowitej remisji lub w ciągu maks. 60 dni Konsolidacja: ATRA podawano w ciągu 14 kolejnych dni (14 dni = 1 cykl), następnie 2 tygodnie przerwy w leczeniu. Łącznie podano 7 cykli.</p> <p>ATRA+CT Indukcja: ATRA – doustnie w dwóch podzielonych dawkach IDA – infuzje (w dniach 2, 4, 6 i 8 razem z ATRA) Konsolidacja: I cykl: IDA – infuzje (dni 1-4) i ATRA – doustnie (dni 1-15). II cykl: MTZ – infuzje (dni 1-5) i ATRA-doustnie (dni 1-15). III cykl: IDA – infuzja (dzień 1). i ATRA – doustnie (dni 1-15). Leczenie podtrzymujące: 6-MP – doustnie MTX – domięśniowo zamiennie z ATRA – (dni 1-15 co 3 miesiące).</p> <p>Okres obserwacji: 34,4 miesiący (mediana follow-up dla populacji podstawowej – Lo-Coco 2013); 40,6 miesiący (mediana follow-up dla rozszerzonej populacji – Platzbecker 2016); 53 miesiący (mediana follow-up dla populacji podstawowej – Lo-Coco 2016);</p>	<p>3,0 mg/dl ($\leq 51 \mu\text{mol/l}$); kreatynina w surowicy krwi $\leq 3,0 \text{ mg/dl}$ ($\leq 260 \mu\text{mol/l}$); leukocyty w momencie diagnozy $\leq 10 \times 10^9/l$; pisemna świadoma zgoda zgodnie IGH/EU/GCP i krajowymi przepisami lokalnymi;</p> <p><u>Liczba pacjentów, populacja ITT (Lo-Coco 2013)</u> Grupa ATO+ATRA: 79 Grupa ATO+CT: 77</p> <p><u>Liczba pacjentów, populacja ITT (Lo-Coco 2016)</u> Grupa ATO+ATRA: 129 Grupa ATO+CT: 137</p>	<p>relapse, CIR), kinetyka choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD), przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival, DFS), ocena jakości życia, bezpieczeństwo;</p>
<p>AML-17 Burnett 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Uniwersytet w Cardiff w Włochach Brytanii</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną typu open-label Typ hipotezy: superiority Interwencja: ATO+ATRA ATO 0,3 mg/kg (dni 1-5) a następnie 0,25 mg/kg (2 razy/tydzień aż do uzyskania CR lub przez 60 dni)+ ATRA 45 mg/m²/dzień aż do uzyskania CR lub przez 60 dni ATRA+CT ATRA 45 mg/m²/dzień + chemioterapia [(idarubicyna (IDA) 12 mg/m²/dzień w fazie indukcji; idarubicyna 5 lub 12 mg/m²/dzień i mitoksantron 10 mg/m²/dzień (MTZ) w fazie konsolidacji, brak leczenia podtrzymującego</p> <p>Indukcja: ATRA – doustnie w dwóch podzielonych dawkach IDA – infuzje (w dniach 2, 4, 6 i 8 razem z ATRA) Konsolidacja: I cykl: IDA – infuzje (dni 1-4) i ATRA – doustnie (dni 1-15). II cykl: MTZ – infuzje (dni 1-5) i ATRA – doustnie (dni 1-15).</p>	<p>Kryteria włączenia: wiek ≥ 16 r.ż.; molekularnie potwierdzona diagnoza ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego (MDS) wysokiego ryzyka w tym ostrej białaczki promielocytowej;</p> <p><u>Liczba pacjentów, populacja ITT:</u> Grupa ATO+ATRA: 116 Grupa ATO+CT: 119</p>	<p>Pierwszorzędowy: ocena jakości życia; Pozostałe (wybrane): przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS); przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); czas do wystąpienia całkowitej remisji molekularnej (mCR), wystąpienie nawrotu (morfologicznego i molekularnego); bezpieczeństwo;</p>

	III cykl: IDA – infuzja (dzień 1). i ATRA – doustnie (dni 1-15). Okres obserwacji: 30,5 miesięcy (mediana follow-up)		
--	--	--	--

* W badaniu przyjęto hipotezę noninferiority (różnica w odsetkach EFS w ciągu dwóch lat pomiędzy badanymi grupami nie mogła być większa niż 5%) dodatkowo dla punktu końcowego EFS testowano hipotezę superiority.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań wraz z charakterystyką pacjentów włączonych do badania APL0406 i AML-17 znajduje się w rozdziale „9.1.Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna” AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Definicje punktów końcowych w badaniu APL0406 i AML-17

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
2-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	Liczba i odsetek pacjentów, u których nie zanotowano niepowodzenia choroby definiowanego jako brak: całkowitej remisji hematologicznej w wyniku leczenia indukcyjnego, całkowitej remisji molekularnej po 3 cyklach konsolidacji, nawrotu choroby (potwierzonego molekularnie oraz hematologicznie) lub zgonu. Oceniane po 2 latach od momentu diagnozy choroby.	Lo-Coco 2013
Remisja całkowita (CR) hematologiczna (morfologiczna)	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja choroby definiowana jako: brak komórek białaczkowych ocenianych morfologicznie (<5% w próbce szpku oraz ≥ 200 komórek z jądrem komórkowym; brak blastów oraz utrzymywania się choroby poza szpikiem (np. w obrębie OUN, białaczkowego naciekania skóry itp.) oraz bezwzględna liczba neutrofilów $>1000/\mu\text{l}$ i płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.	Lo-Coco 2013
Remisja całkowita (CR) molekularna	Liczba i odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono obecności PMLRT-PCR w próbce szpiku kostnego zebranego na końcu 3 cyklu konsolidacji (dotyczy obu ramion), stosując test RT-PCR z wrażliwością w zakresie pomiędzy 10 ⁻³ i 10 ⁻⁴ .	Lo-Coco 2013
Całkowita remisja (CR)	Liczba i odsetek pacjentów u których zanotowano całkowitą remisję choroby	Burnett 2015
Czas do wystąpienia całkowitej remisji molekularnej (mCR)	Czas do wystąpienia całkowitej remisji choroby, potwierdzonej badaniem molekularnym.	Burnett 2015
2-letnie przeżycie całkowite (OS)	Liczba i odsetek pacjentów, którzy przeżyli w ciągu 2 lat od momentu postawienia diagnozy.	Lo-Coco 2013
4-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	Odsetek pacjentów, u których nie zanotowano zdarzeń w 4-letnim okresie obserwacji.	Burnett 2015
4-letnie przeżycie całkowite (OS)	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli w ciągu 4 lat od momentu postawienia diagnozy.	Burnett 2015
4-letnie przeżycie wolne od nawrotu (RFS)	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez nawrotu, potwierdzone morfologicznie oraz molekularnie (wyniki podano odrębnie).	Burnett 2015
4-letnia skumulowana liczba zgonów w okresie remisji	Skumulowany odsetek zgonów w okresie remisji.	Burnett 2015
4-letnia skumulowana liczba MDS i AML związanych z leczeniem	Skumulowany odsetek wystąpienia zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej związanych z leczeniem.	Burnett 2015
2-letnia skumulowana częstość występowania nawrotów (CIR)	Skumulowany odsetek pacjentów, u których w ciągu 2 lat osiągnięto nawrót choroby zdefiniowany jako czas od osiągnięcia całkowitej remisji hematologicznej do nawrotu (molekularnego lub hematologicznego), utrzymywanej po trzecim cyklu konsolidacji lub do daty ostatniej obserwacji dla pacjentów będących w trakcie pierwszej remisji molekularnej.	Lo-Coco 2013
2-letnie przeżycie bez objawów choroby (DFS)	Liczba i odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez objawów choroby, tj od momentu wystąpienia całkowitej remisji hematologicznej do nawrotu (molekularnego lub hematologicznego), wystąpienia PCR-positive po fazie konsolidacji lub zgonu. Dane dotyczące pacjentów, którzy przeżyli i mieli całkowitą remisję molekularną byli cenzorowani do daty ostatniej obserwacji.	Lo-Coco 2013
Kinetyka choroby resztkowej (MRD)	Prospektywne monitorowanie wystąpienia minimalnej choroby resztkowej przeprowadzono za pomocą testu RT-PCR, po indukcji i po III cyklu konsolidacji i przedstawiono jako zlogarytmowaną redukcję transkryptów PML/RARA.	Lo-Coco 2013

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Ocena jakości życia	Do oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. health related quality of life, HRQoL) zastosowano kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30). Ten zwalidowany kwestionariusz zawiera 30 pytań pogrupowanych w 5 skalach funkcyjnych: funkcjonowanie fizyczne (5 pytań), funkcjonowanie w rolach życiowych (2 pytania), funkcjonowanie emocjonalne (4 pytania), funkcjonowanie poznawcze (2 pytania) i funkcjonowanie społeczne (2 pytania). Zawiera także 3 skale objawowe: zmęczenie (3 pytania), nudności i wymioty (2 pytania) i ból (2 pytania) oraz 6 pojedynczych pytań oceniających natężenie następujących objawów: duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunki i trudności finansowe. Dwa ostatnie pytania dotyczą globalnej oceny stanu zdrowia. Oceny trudności finansowych nie analizowano. Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w skali 4-stopniowej („nigdy” (1), „czasami” (2), „często” (3), „bardzo często”(4)) oceniającej stopień nasilenia analizowanych parametrów. Sumę liczby punktów uznaje się za wynik końcowy (maksymalny wynik to 100 punktów). Oceny przeprowadzono po indukcji i po III cyklu konsolidacji.	Lo-Coco 2013
Ocena jakości życia	Oceny jakości życia dokonano w oparciu o kwestionariusze: EORTC QLQ-C30 (skala 100-punktowa) + moduł specyficzny dla białaczki oraz HADS (ang. Hospital anxiety and Depression Scale) (skala 21-punktowa).	Burnett 2015
Częstość wystąpienia zgonów i przyczyny ich wystąpienia Wczesne zgony (ang. early death, ED)	Liczba i odsetek przypadków wystąpienia zgonów w czasie konsolidacji ogółem oraz z podaniem przyczyny zgonu. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli na wczesnym etapie leczenia.	Lo-Coco 2013
Wczesne zgony ogółem	Częstość wystąpienia wczesnego zgonu, tj. w ciągu pierwszych 30 dni leczenia. Częstość wystąpienia wczesnego zgonu, tj. w ciągu pierwszych 60 dni leczenia.	Burnett 2015
Przyczyny zgonów po 60 dniach	Liczba i odsetki pacjentów, u których odnotowano zgon wraz z podaniem przyczyny po 60 dniach od rozpoczęcia leczenia.	Burnett 2015
Zdarzenia poremisyjne	Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano zdarzenia w okresie po wystąpieniu remisji, tj. nawroty i zgony.	Lo-Coco 2013
	Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano wystąpienia zdarzeń po remisji w postaci zgonów.	Burnett 2015
Częstość wystąpienia zespołu różnicowania (ang. differentiation syndrome, DS)	Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano wystąpienie w okresie leczenia zespołu różnicowania.	Lo-Coco 2013
Leukocytoza w czasie indukcji	Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie zwiększonej liczby leukocytów ($WBC > 10 \times 10^9/l$) w czasie indukcji.	Lo-Coco 2013
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane	Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych niehematologicznych, tj. wydłużenie QTc, AEs wątrobowe w 3-4 stopniu nasilenia, AEs żołądkowo-jelitowe w 3-4 stopniu nasilenia, AEs w obrębie jamy ustnej w 3-4 stopniu nasilenia, zaburzenia pracy serca w stopniu 3-4, neurotoksyczność (wszystkie stopnie nasilenia), hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia, w podziale na poszczególne fazy leczenia (indukcja, poszczególne cykle konsolidacji).	Lo-Coco 2013
Hematologiczne zdarzenia niepożądane (trombocytopenia, neutropenia)	Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano zdarzenia niepożądane hematologiczne w 3-4 stopniu nasilenia, utrzymujące się >15 dni (trombocytopenia, neutropenia).	Lo-Coco 2013
Wystąpienie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związanych z leczeniem	Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienia zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związanych z leczeniem	Lo-Coco 2013
		Burnett 2015
Utrata pacjentów z badania ogółem i z powodu zdarzeń niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych	Lo-Coco 2013
Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia Poważne zdarzenia niepożądane ogółem	Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia, w czasie 1-2 cyklu leczenia. Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano poważne zdarzenia ogółem w okresie leczenia.	Burnett 2015

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia	Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano wystąpienie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 i 4. stopniu nasilenia.	Burnett 2015
Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia	Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia, w czasie 1-2 cyklu leczenia.	Burnett 2015
Utrata pacjentów z badania ogółem	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem.	Burnett 2015
Konieczność leczenia wspomagającego: podanie preparatów krwi podanie płytek krwi podanie antybiotyków czas pobytu w szpitalu	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiła konieczność podania preparatów krwi.	Burnett 2015
	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiła konieczność podania płytek krwi.	
	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiła konieczność podania antybiotyków.	
	Liczba dni, w czasie których pacjent przebywał w szpitalu.	

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania APL0406 i AML-17 zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. W klasyfikacji AOTMiT badania te należą do kategorii IIA. Badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w domenach (*selection bias, attrition bias, reporting bias, other bias*) oraz wysokim ryzykiem błędu systematycznego w domenach (*performance bias, detection bias*). Wysokie ryzyko błędu wynikało z braku zaślepienia, analizowane badania były eksperymentami typu open-label. Wnioskodawca nie przeprowadził oceny w skali Jadad.

Tabela 15. Wyniki oceny jakości badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej Trisenox według narzędzia „risk of bias” Cochrane Collaboration według autorów AKL wnioskodawcy.

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
		APL0406	AML-17
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	niskie	niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	niskie	niskie
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	wysokie	wysokie
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	wysokie	wysokie
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	niskie	niskie
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	niskie	niskie
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej, nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz (uzasadniony wyjątek stanowi Lo-Coco 2016, będącym źródłem danych na temat zaktualizowanych wyników badania APL0406, niosącym uzupełniające informacje na temat skuteczności ocenianej interwencji w dłuższym okresie obserwacji). Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań). W ramach analizy efektywności praktycznej w związku z brakiem opracowań pełnotekstowych uwzględniono dane konferencyjne w postaci Platzbecker 2016_abstrakt”;
- „Do próby klinicznej AML-17 opublikowanej jako Burnett 2015, zakwalifikowano pacjentów z nowo zdiagnozowaną postacią ostrej białaczki promielocytowej z uwzględnieniem wszystkich grup ryzyka, tj. niskiego, pośredniego i wysokiego, przy czym należy podkreślić, iż chorzy z APL wysokiego ryzyka stanowili ~20% ogółu populacji, a część wyników zarówno z zakresu skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianych terapii analizowano także w podziale na grupy ryzyka, a dokładniej z wyszczególnieniem subpopulacji pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem. Niemniej jednak, podczas wnioskowania opartego o wyniki badania AML-17 należy pamiętać o możliwym niedoszacowaniu parametrów skuteczności i/lub przeszacowaniu na niekorzyść ATO+ATRA punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, związanym z faktem, iż większość analizowanych rezultatów obejmowała pacjentów ogółem”.
- „Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu wykazała, iż oba główne badania, tj. APL0406 oraz AML-17 cechowały się niskim ryzykiem błędu (próby kliniczne o wysokiej wiarygodności) mimo braku zaślepienia (badania typu open-label). Może się ono bowiem wiązać z wystąpieniem ryzyka błędu wykonania procedur przez badaczy oraz błędem pomiaru (przez badaczy lub pacjentów) w przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych. Jednakże brak zaślepienia w tych badaniach nie powinien mieć wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, takich jak: przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie całkowite, remisja całkowita, wystąpienie zgonu, poważnych zdarzeń niepożądanych czy hematologicznych AEs o ciężkim nasileniu (jak trombocytopenia czy neutropenia w stopniu 3-4) itp.”.
- „W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (wartość przybliżeń)”;
- „Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu)”;
- „Jedynym badaniem, pragmatycznym, oceniającym efektywność stosowania ATO+ATRA o zalecanym schemacie dawkowania w analizowanej populacji pacjentów był rejestr NAPOLEON, którego wstępne wyniki zaprezentowano w abstrakcie Platzbecker 2016. Istotnym ograniczeniem tych doniesień jest fakt, iż mamy w tym przypadku do czynienia z danymi nieporównawczymi - badanie jednoramienne. Mając jednak na uwadze brak dostępu do innych, tj. porównawczych danych z zakresu efektywności praktycznej, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia w postaci adekwatnej populacji pacjentów oraz interwencji, autorzy niniejszego przeglądu podjęli decyzję o zamieszczeniu wyników z tego rejestru w ramach ww. rozdziału”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak różnicy istotnej statystycznie pomiędzy ATO+ATRA i ATO+CT w ocenie jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla większości domen.
- W badaniu APL0406 (Lo-Coco 2013) obserwuje się duże dysproporcje pomiędzy ramionami badania ATRA+CT i ATO+ATRA w odsetkach pacjentów z niskim i pośrednim poziomem ryzyka. W grupie pacjentów otrzymujących ATO+ATRA 43% (33/77) i 57% (44/77) stanowili odpowiednio pacjenci z niskim i pośrednim ryzykiem (Lo-Coco 2013). Natomiast w grupie pacjentów otrzymujących ATO+CT 34% (27/79) i 66% (52/79) stanowili odpowiednio pacjenci z niskim i pośrednim poziomem ryzyka.

- Skuteczność praktyczną oceniono jedynie na podstawie danych z abstraktu konferencyjnego (Platzbecker 2016).
- W badaniach APL0406 (Lo-Coco 2013, Lo-Coco 2016, Platzbecker 2016) i AML 17 (Burnett 2015) nie analizowano częstości występowania zaburzeń krzepnięcia w postaci zespołu rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC, ang. disseminated intravascular coagulation). DIC jest częstym i poważnym zaburzeniem krzepnięcia w APL. Analiza występowania DIC została przeprowadzona jedynie w badaniu Wang 2004 i zamieszczona przez wnioskodawcę w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych dwóch kluczowych badań włączonych do analizy głównej, tj. APL0406 oraz AML-17. Uwzględnienie w ramach metaanalizy statystycznej, wyników z badań o odmiennej metodologii oraz charakterystyce klinicznej populacji niesie, bowiem za sobą wysokie ryzyko błędnego wnioskowania. Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna polegała na: 1) zakwalifikowaniu do udziału w badaniu oprócz chorych na ostrą białaczkę promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem także pacjentów z APL z wysokim ryzykiem – AML-17, w przeciwieństwie do kryteriów włączenia do badania APL0406, jasno definiujących populację pacjentów jako APL z niskim lub pośrednim ryzykiem; 2) przyjęciu odmiennej hipotezy badawczej, tj. noninferiority w badaniu APL0406 oraz superiority w próbie klinicznej AML-17; 3) różnicach w schemacie podawania ATO: w badaniu APL0406 trójtlenek arsenu aplikowano w dawce 0,15 mg/kg/dzień zarówno w fazie indukcji jak i konsolidacji (a więc w sposób zgodny z zapisami zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego), natomiast w próbie klinicznej AML-17, ATO podawano w dawce 0,3 mg/kg/dzień (w dniach 1-5) oraz 0,25 mg/kg/dzień (2 razy na tydzień aż do uzyskania całkowitej remisji); 4) sposobie przedstawienia wyników: część wyników w badaniu AML-17 ujęto z wyszczególnieniem populacji pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem leczoną w ramach pierwszej linii terapii (tj. 4-letnie przeżycie wolne od zdarzeń, 4-letnie przeżycie całkowite ogółem oraz bez uwzględnienia wczesnej śmiertelności, zespół różnicowania). Wszystkie wyniki analizowane w ramach badania APL0406 dotyczyły wnioskowanej populacji pacjentów, tj. z nowo zdiagnozowaną APL niskiego lub pośredniego ryzyka. Punkty końcowe, które z definicji były zbieżne w obu próbach klinicznych i dotyczyły wnioskowanej populacji pacjentów, oceniano dla odmiennych okresów obserwacji (EFS oraz OS w badaniu APL0406 analizowano dla 24 i 50 miesięcy, natomiast w próbie klinicznej AML-17 dla 4 lat; DS – 34,4 oraz 40,6 miesięcy w badaniu APL0406 oraz 30,5 miesięcy w AML-17). Pozostałe parametry analizowane w ramach oceny skuteczności i oraz profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji w próbie klinicznej, której wyniki opublikowano w Burnett 2015 (AML-17), przedstawiono dla populacji ogółem (~20% pacjentów w obu grupach, z APL wysokiego ryzyka)”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w ekstrakcji czy szacowaniach analizy wnioskodawcy.

Dodatkowe uwagi analityków:

W AKL wnioskodawcy ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych dwóch badań włączonych do analizy tj. APL0406 oraz AML-17. Z uwagi na niezgodność kryteriów włączenia do badania AML-17 oceniającego skuteczność ATO+ATRA z populacją wnioskowaną, w niniejszej analizie odstępiono od prezentacji wyników badania AML-17.

Należy podkreślić, że tylko w badaniu APL0406 populacja oraz interwencja była zgodna odpowiednio z wskazaniem refundacyjnym oraz CHPL produktu Trisenox. Niezgodność badania AML-17 z ChPL i wskazaniem refundacyjnym została opisana w tabeli poniżej.

	Badanie AML-17	Wskazanie refundacyjne/ Opis ChPL	Uwagi
Populacja	Indukcja remisji i konsolidacja u pacjentów \geq 16 r.ż. z molekularnie potwierdzoną diagnozą ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego (MDS)	Indukcja remisji i konsolidacja u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba	W badaniu AML-17 26% (30/116) i 23% (27/119) stanowili pacjenci z wysokim ryzykiem odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących

	wysokiego ryzyka w tym ostrej białaczki promielocytowej <u>Pacjenci z niskim i pośrednim lub wysokim ryzykiem</u>	białych krwinek $\leq 10 \times 10^9/\mu\text{l}$) charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa)	ATO+ATRA i ATO+CT; W kryteriach włączenia do badania AML-17 brak parametru odnoszącego się do liczby białych krwinek; Wskazanie refundacyjne nie uwzględnia populacji pacjentów z wysokim ryzykiem;
Interwencja	<u>Indukcja</u> ATO należy podawać dożylnie w dawce 0,3 i 0,25 mg/kg mc. na dobę do uzyskania całkowitej remisji. Jeśli nie uzyskano całkowitej remisji do 60. dnia leczenia, należy przerwać podawanie. ATO należy podawać w dawce 0,3 mg/kg mc. (dni 1-5) a następnie 0,25 mg/kg (2 razy/tydzień aż do uzyskania CR lub przez 60 dni) <u>Konsolidacja</u> TRISENOX należy podawać w dawce 0,3 mg/kg mc. (dni 1-5) a następnie 0,25 mg/kg (2 razy/tydzień) w 4 cyklach Cykl 2-4: 1 tydzień cyklu ATO w dawce 0,3 mg/kg mc. (dni 1-5), 2-4 tydzień ATO w dawce 0,25 mg/kg (2 razy/tydzień) <u>Podtrzymanie</u> brak	<u>Indukcja</u> ATO należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę do uzyskania całkowitej remisji. Jeśli nie uzyskano całkowitej remisji do 60. dnia leczenia, należy przerwać podawanie. <u>Konsolidacja</u> ATO należy podawać w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu. Leczenie należy kontynuować przez 4 tygodnie, a następnie należy je przerwać na 4 tygodnie. Łącznie należy podać 4 cykle <u>Podtrzymanie</u> Tylko schemat ATRA+CT	Istotne różnice w schematach leczenia pomiędzy badaniem AML-17 a CHPL Trisenox; W badaniu AML-17 dawka ATO na kg mc podawana w ramach indukcji stanowiła 55% dawki ATO podawanej w ramach indukcji w badaniu APL0406, pomimo że w 1 tygodniu cyklu dawka ATO była dwukrotnie wyższa od dziennej dawki zarejestrowanej i zgodnej z badaniem APL0406; W ramieniu ATRA+CT nie zastosowano leczenia podtrzymującego;

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach oceny skuteczności klinicznej stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA podawanego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, przedstawiono wyniki badania klinicznego APL0406.

Ze względu na duże rozbieżności między innymi dotyczące populacji oraz interwencji nie przedstawiono wyników badania AML-17. W AKL wnioskodawcy w rozdziale „3.2. Skuteczność kliniczna” znajdują się wyniki badania AML-17 (Burnett 2015).

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki dotyczące oceny skuteczności ATO + ATRA w porównaniu z ATRA + chemioterapia (CT) w wnioskowanym wskazaniu na podstawie badania APL0406 (Lo-Coco 2013, Lo-Coco 2016, Platzbecker 2016, Efficace 2014).

Opis pozostałych punktów końcowych (kinetyka choroby resztkowej, czas do wystąpienia remisji całkowitej, przeżycia wolne od choroby) przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „3.2. Skuteczność kliniczna”.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna dla porównania ATO+ATRA vs ATRA+CT (badanie APL0406)

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n(%) / (95% CI)	HR / MD (95% CI)	Wartość p
Przeżycie całkowite (OS) – 24 miesięczne	Populacja podstawowa (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	77	99% (96; 100)	Brak możliwości oszacowania HR	0,02
		ATRA+CT	79	91% (85; 97)		
	Populacja rozszerzona (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	127	99,2% (97,7; 100)		0,0073
		ATRA+CT	136	94,8% (91,1; 98,6)		
Przeżycie całkowite (OS) – 50 miesięczne	Populacja podstawowa (Lo-Coco 2016)	ATO+ATRA	77	99% (96-100)	Brak możliwości oszacowania HR	0,006
		ATRA+CT	79	88% (81-96)		
	Populacja rozszerzona (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	127	99,2% (97,7; 100)		0,0073
		ATRA+CT	136	92,6% (87,9; 97,5)		
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – 24 miesięczne	Populacja podstawowa (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	77	72 (97%)	11% (2; 22)	0,02*
		ATRA+CT	79	65 (86%)		
	Populacja podstawowa*** (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	66***	64 (97%)	12% (2; 23)	<0,001**
		ATRA+CT	72***	61 (85%)		
	Populacja rozszerzona (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	127	98,3% (95,9; 100)	Brak możliwości oszacowania HR	<0,001
		ATRA+CT	136	86,8% (81,1; 92,8)		
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – 50 miesięczne	Populacja podstawowa (Lo-Coco 2016)	ATO+ATRA	77	96% (92; 100)	Brak możliwości oszacowania HR	0,003
		ATRA+CT	79	81% (73; 91)		
	Populacja rozszerzona (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	127	97,3% (94,3; 100)		<0,001
		ATRA+CT	136	80,0% (72,9; 88)		

Wyboldowano wyniki istotne statystycznie; *wyniki dla hipotezy superiority; **wynik dla hipotezy noninferiority; wyniki dla populacji per protocol (PP); MD - mean difference liczono dla przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS);

Przeżycie całkowite (OS)

Po **24 miesiącach** prawdopodobieństwo **przeżycia całkowitego (OS)** w populacji podstawowej wynosiło 99% i 91% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT, natomiast **OS** w populacji rozszerzonej wynosiło 99,2% i 94,8% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT. Po **50 miesiącach** prawdopodobieństwo **OS** w populacji podstawowej wynosiło 99% i 88% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT, natomiast **OS** w populacji rozszerzonej wynosiło 99,2% i 92,6% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT. Wykazane różnice są istotne statystycznie.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Po **24 miesiącach** prawdopodobieństwo **przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)** w populacji podstawowej wynosiło 97% i 86% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT, wykazana różnica była istotna statystycznie dla hipotezy superiority. Natomiast **EFS** w populacji rozszerzonej wynosiło 98,3% i 86,8% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT. Po **50 miesiącach** prawdopodobieństwo **EFS** w populacji podstawowej wynosiło 96% i 81% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT, natomiast **EFS** w populacji rozszerzonej wynosiło 97,3% i 80% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT. Wykazane różnice są istotne statystycznie.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna dla porównania ATO+ATRA vs ATRA+CT (badanie APL0406)

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%) / % (95% CI)	OR (95% CI)	Wartość p
Remisja całkowita (CR)	Populacja podstawowa (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	77	77 (100%)	9,37 (0,49; 180,04)	0,18
		ATRA+CT	79	75 (95%)		
	Populacja rozszerzona (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	127	127 (100%)	9,0 (0,46; 176,71)	0,15
		ATRA+CT	136	132 (97%)		
Skumulowana częstość nawrotów (CIR) – 24 miesięczne	Populacja podstawowa (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	76	1% (0; 4)	Brak możliwości oszacowania HR	0,24
		ATRA+CT	73	6% (0; 11)		0,0013
	Populacja rozszerzona (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	127	0,9% (0,0; 2,7)		
		ATRA+CT	136	8,2% (3,3; 13,2)		
Skumulowana częstość nawrotów (CIR) – 50 miesięczne	Populacja rozszerzona (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	127	1,9% (0,0; 4,5)	Brak możliwości oszacowania HR	0,0013
		ATRA+CT	136	13,9% (7,1; 20,6)		

Wyboldowano wyniki istotne statystycznie;

Remisja całkowita (CR)

W populacji podstawowej **remisja całkowita (CR)** wyniosła 100% i 95% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT, natomiast **CR** w populacji rozszerzonej wyniosła 100% i 97% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT, różnice między grupami były nie istotne statystycznie.

Skumulowana częstość nawrotów (CIR)

Po 24 miesiącach **skumulowana częstość nawrotów (CIR)** w populacji podstawowej wyniosła 1% i 6% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT, natomiast **CIR** w populacji rozszerzonej wyniosła 0,9% i 8,2% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT. Jedynie w populacji rozszerzonej różnica między grupami była istotna statystycznie. Po 50 miesiącach wartość **CIR** w populacji rozszerzonej wyniosła 1,9% i 13,9% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT, różnica między grupami była istotna statystycznie.

Ocena jakości życia

Statystycznie istotnych różnic dla porównania ATO+ATRA i ATRA+CT nie odnotowano dla większości analizowanych w badaniu APL0406 parametrów oceny jakości życia: ogólny stan zdrowia/QOL (po indukcji, po 3. cyklu konsolidacji), funkcjonowanie fizyczne (po indukcji, po 3. cyklu konsolidacji), funkcjonowanie w rolach życiowych (po indukcji, po 3. cyklu konsolidacji), funkcjonowanie emocjonalne (po indukcji, po 3. cyklu konsolidacji), funkcjonowanie poznawcze (po indukcji, po 3. cyklu konsolidacji), funkcjonowanie społeczne (po indukcji, po 3. cyklu konsolidacji), zmęczenie (po 3. cyklu konsolidacji), nudności/ wymioty (po 3. cyklu konsolidacji), ból (po indukcji, po 3. cyklu konsolidacji), duszność (po indukcji, po 3. cyklu konsolidacji), bezsenność (po indukcji, po 3. cyklu konsolidacji), utrata apetytu (po indukcji, po 3. cyklu konsolidacji), zaparcia (po indukcji, po 3. cyklu konsolidacji), biegunka (po indukcji). Różnice istotne statystycznie odnotowano w przypadku trzech parametrów oceny jakości życia:

- biegunka (po 3. cyklu konsolidacji) – MD 5,50% (95%CI: 0,20; 10,80), p=0,04;
- zmęczenie (po indukcji) – MD -9,30% (95%CI:-17,92; -0,68), p=0,03;
- nudności/ wymioty (po indukcji) – MD -5,2% (95%CI:-9,86; -0,54), p=0,03.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA podawanego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL), uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne: badanie *APL0406* (*Lo-Coco 2013*, *Platzbecker 2016*) oraz badanie *AML-17* (*Burnett 2015*).

Tabela 18. Ocena bezpieczeństwa dla porównania ATO+ATRA vs ATRA+CT (badanie APL0406, AML-17)

Punkt końcowy		Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*/ HR	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*
Zespół różnicowania, n (%)	Ogółem	AML-17 (podgrupa <i>low-intermediate risk</i>)	ATO+ATRA	86**	23 (26,7%)*	1,87 (0,90; 3,89)	nd	0,09
			ATRA+CT	92**	15 (16,3%)*			
	Ogółem	Populacja podstawowa - APL0406# (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	77	15 (19%)	1,23 (0,54; 2,79)	nd	0,62
			ATRA+CT	79	13 (16%)			
	Umiarkowany st. nasilenia	Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	123*	16 (13)	1,99 (0,85; 4,70)	nd	0,12
			ATRA+CT	129*	9 (7)			
	Ciężki stopień nasilenia	Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	125*	5 (4)	0,65 (0,21; 2,05)	nd	0,46
			ATRA+CT	133*	8 (6)			
	nieokreślony	Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	129	4 (3)*	1,06 (0,26; 4,37)	nd	0,93
			ATRA+CT	137	4 (3)*			
	Prowadzący do zgonu	Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	129	0 (0)	Peto 0,14 (0,01; 2,29)	nd	0,17
			ATRA+CT	137	2 (1)*			
Leukocytoza (WBC > 10x10 ⁹ /l) w czasie indukcji^^		Populacja podstawowa - APL0406 (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	74	35 (47%)	2,83 (1,42; 5,64)	5 (3; 13)	0,003
			ATRA+CT	79	19 (24%)			
		Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	129	56 (43)	205,23 (13,01; 3236,47)	3 (2; 3)	<0,001
			ATRA+CT	137	0 (0)			
Wczesne zgonu (ED)	30-dniowa śmiertelność	AML-17 (wszyscy pacjenci)	ATRA+CT	119	7 zgonów 6% (3-12)	HR 0,72 (0,23; 2,31)	nd	0,56
			ATO+ATRA	116	5 zgonów 4% (2-10)			
	60-dniowa śmiertelność		ATRA+CT	119	11 zgonów 9% (5-16)	HR 0,55 (0,21; 1,43)	nd	0,22
			ATO+ATRA	116	6 zgonów 5% (2-11)			
Wczesne zgonu (ED)		Populacja podstawowa - APL0406 (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	77	0 (0)	0,11 (0,01; 2,05)	nd	0,14
			ATRA+CT	79	4 (5)			
		Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	129	0 (0)	0,11 (0,01; 2,16)	nd	0,15
			ATRA+CT	137	4 (3)			

Punkt końcowy		Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*/ HR	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*
Przyczyny zgonów po 60 dniach, n (%)	Sercowe	AML-17 (wszyscy pacjenci)	ATO+ATRA	116	3 (2,6)*	7,26 (0,38; 139,97)	nd	0,19
			ATRA+CT	119	0 (0)*			
	Infekcje		ATO+ATRA	116	1 (0,9)*	0,34 (0,03; 3,28)		
			ATRA+CT	119	3 (2,5)*			
	Niewydolność nerek		ATO+ATRA	116	1 (0,9)*	1,03 (0,06; 16,51) [#]		
			ATRA+CT	119	1 (0,8)*			
	Krwotoki		ATO+ATRA	116	0 (0)*	0,14 (0,01; 2,80)		
			ATRA+CT	119	3 (2,5)*			
	Płucne		ATO+ATRA	116	0 (0)*	0,20 (0,01; 4,25)		
			ATRA+CT	119	2 (1,7)*			
	Progresja choroby		ATO+ATRA	116	0 (0)*	0,20 (0,01; 4,25)		
			ATRA+CT	119	2 (1,7)*			
Kilka przyczyn	ATO+ATRA	116	1 (0,9)*	3,05 (0,12; 74,69)				
	ATRA+CT	119	0 (0)*					
Zgony w fazie konsolidacji, przyczyny	Ogółem	APL0406 (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	73	1 (1,4)*	0,32 (0,03; 3,19)	nd	0,33
			ATRA+CT	73	3 (4,1)*			
		APL0406 (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	115	1 (1)*	0,27 (0,05; 1,34) [#]		
			ATRA+CT	119	5 (4)*			
	szok krwotokowy	APL0406 (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	73	0 (0)	0,33 (0,01; 8,21)		
			ATRA+CT	73	1 (1,4)*			
		APL0406 (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	115	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)		
			ATRA+CT	119	1 (1)*			
	zator płuczny	APL0406 (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	73	0 (0)	0,33 (0,01; 8,21)		
			ATRA+CT	73	1 (1,4)*			
		APL0406 (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	115	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)		
			ATRA+CT	119	1 (1)*			
Bronchopneumonia	APL0406 (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	73	1 (1,4)*	1,00 (0,06; 16,30)			
		ATRA+CT	73	1 (1,4)*				
	APL0406 (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	115	1 (1)*	0,53 (0,05; 5,13) [#]			

Punkt końcowy		Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*/ HR	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*	
	wtórny MDS	APL0406 (Lo-Coco 2013)	ATRA+CT	119	2 (2)*	Nie wykonano obliczeń – brak różnic			
			ATO+ATRA	73	0 (0)				
		ATRA+CT	73	0 (0)					
		ATO+ATRA	115	0 (0)					
		APL0406 (Platzbecker 2016)	ATRA+CT	119	1 (1)*	0,33 (0,01; 8,45)	nd	0,50	
			ATO+ATRA	119	1 (1)*				
Zdarzenia poremisyjne	nawroty	Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	129	2 (1,6)*	0,13 (0,03; 0,57)	11 (7; 28)		
			ATRA+CT	137	15 (10,9)*				
	zgony		ATO+ATRA	129	1 (0,8)*	Peto 0,27 (0,05; 1,37)	nd	0,12	
			ATRA+CT	137	5 (3,6)*				
	zgony	AML-17 (wszyscy pacjenci)	ATRA+CT	119	1% (0,2-8)	HR 1,72 (0,18; 16,6)	nd	0,64	
			ATRA+ATO	116	2% (1-9)				
Poważne zdarzenia niepożądane		AML-17 (wszyscy pacjenci)	ATO+ATRA	116	46 (39,7)*	0,82 (0,49; 1,38)	nd	0,45	
Zdarzenia niepożądane w czasie 1-2 cyklu, w stopniu nasilenia 3-4			ATRA+CT	119	53 (44,5)*				
			ATO+ATRA	116	40 (34,5)*	0,57 (0,34; 0,97)	8 (4; 106)	0,04	
			ATRA+CT	119	57 (47,9)*				
Utrata pacjentów z badania	Ogółem	AML-17 (wszyscy pacjenci)	ATO+ATRA	116	1 (0,9)*	3,05 (0,12; 74,69)	nd	0,49	
			ATRA+CT	119	0 (0)				
		Z powodu AEs	Populacja podstawowa - APL0406 (Lo-Coco 2013)	ATO+ATRA	129	14 (10,9)*	1,07 (0,49; 2,34)	nd	0,87
				ATRA+CT	137	14 (10,2)*			
		ATO+ATRA		129	5 (3,9)*	0,88 (0,26; 2,96)	nd	0,84	
		ATRA+CT		137	6 (4,4)*				
Punkt końcowy			Badanie	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*		
Konieczność leczenia wspomagającego	Podanie preparatów krwi, liczba jednostek	Cykl 1	AML-17 (wszyscy pacjenci)	116	9,5 (5,1)	3,60 (2,24; 4,96)	<0,001		
				119	5,9 (5,5)				
		Cykl 2		116	1,0 (1,7)	0,90 (0,58; 1,22)	<0,001		
				119	0,1 (0,5)				
	Podanie płytek krwi, liczba jednostek	Cykl 1		116	12,8 (9,1)	4,00 (1,45; 6,55)	0,002		
				119	8,8 (10,8)				
		Cykl 2		116	0,3 (1,0)	0,30 (0,12; 0,48)	0,001		
				119	0 (0)				

Punkt końcowy		Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*/ HR	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*		
	Podanie antybiotyków, liczba dni	Cykl 1		116	19,2 (9,7)	9,90 (7,46; 12,34)		<0,001		
				119	9,3 (9,4)					
		Cykl 2		116	1,7 (4,2)	0,80 (-0,09; 1,69)		0,08		
				119	0,9 (2,5)					
	Czas pobytu w szpitalu, liczba dni	Cykl 1			116	33,3 (9,6)		6,00 (2,56; 9,44)		<0,001
					119	27,3 (16,5)				
		Cykl 2			116	7,9 (8,7)		1,40 (-0,97; 3,77)	0,01 (wartość z badania) 0,25	
					119	6,5 (9,8)				

*obliczono na podstawie dostępnych danych; #oszacowano metodą Peto; ^wzrost wartości QTc >450 msec u mężczyzn i >460 msec u kobiet; **zgodnie z definicją wg *National Cancer Institute* CTCAE; # dane pochodzą z publikacji *Lo-Coco 2013*. W publikacji *Platzbecker 2016* przedstawiającej pełne wyniki badania APL0406, rezultaty dotyczące toksyczności stosowania interwencji ocenianej i technologii opcjonalnej ujęto jako liczbę zdarzeń, a nie liczbę pacjentów raportujących poszczególne epizody AEs. Autorzy niniejszej analizy mając na uwadze niską wartość wyników opartych o liczby zdarzeń uwzględnili ocenę bezpieczeństwa dla kilku punktów końcowych dla mniej licznej populacji zaczerpniętą z ww. publikacji *Lo-Coco 2013*. Autorzy publikacji *Platzbecker 2016* podkreślili jednak, iż notowane zdarzenia niepożądane miały charakter odwracalny. ^^hiperleukocytoza, której wystąpienia raportowano w grupie ATO+ATRA była z powodzeniem leczona.

W badaniu AML-17 (ogólna populacja: pacjenci z niskim i pośrednim lub wysokim ryzykiem) w grupie pacjentów stosujących schemat ATO+ATRA w porównaniu do ATRA+CT odnotowano większy odsetek wystąpień następujących punktów końcowych: „zdarzenia poremisyjne – zgony”, „przyczyny zgonów po 60 dniach (sercowe, niewydolność nerek, kilka przyczyn)”. Różnice występowaniu ww. punktów końcowych były nieistotne statystycznie.

W badaniach (AML-17, APL0406) w grupie pacjentów stosujących schemat ATO+ATRA w porównaniu do ATRA+CT odnotowano mniejszy odsetek wystąpień następujących punktów końcowych: „przyczyny zgonów po 60 dniach (infekcje, krwotoki, płucne, progresja choroby)”, „zgony w fazie konsolidacji, przyczyny (ogółem, szok krwotoczny, zator płucny, wtórny MDS)”, „wczesne zgony (ED)”, „zespół różnicowania – prowadzący do zgonu”, „zdarzenia poremisyjne – zgony, nawroty (badanie APL0406)”. Natomiast ten sam odsetek wystąpień odnotowano w przypadku „zgony w fazie konsolidacji, przyczyny (bronchopneumonia)”. Różnice w występowaniu ww. punktów końcowych były nieistotne statystycznie z wyjątkiem „zdarzenia poremisyjne – nawroty” (OR wyniósł 0,13 (0,03; 0,57); p=0,007).

Tabela 19. Ocena bezpieczeństwa dla porównania ATO+ATRA vs ATRA+CT (badanie APL0406, AML-17)

Punkt końcowy		Populacja		N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane [#]	Wydłużenie QTc [^]	Populacja podstawowa - APL0406 (Lo-Coco 2013)		77	12 (15,6)	29,95 (1,77; 506,74)	7 (5; 14)	0,02
				79	0 (0)			
		Populacja rozszerzona - APL0406 (Piatzbecker 2016)	indukcja	129	11 (8,5)	6,07 (1,91; 19,29)[#]	13 (8; 36)	0,002
				137	1 (0,7)			
			konsolidacja – cykl 1	127	3 (2)	7,39 (0,39; 138,47)	nd	0,18
				136	0 (0)			
			konsolidacja – cykl 2	127	3 (2)	7,29 (0,38; 139,17)	nd	0,19
				132	0 (0)			
		konsolidacja – cykl 3	127	2 (1,5)	5,16 (0,25; 106,07)	nd	0,29	
			132	0 (0)				
	Cały okres leczenia	129	15 (11)	Peto 6,82 (2,49; 18,73)	10 (6; 19)	<0,001		
		137	1 (1)					
	Zdarzenia niepożądane wątrobowe w stopniu nasilenia 3-4**	Populacja podstawowa - APL0406 (Lo-Coco 2013)		68	43 (63,2)	27,95 (9,09; 85,97)	2 (2; 3)	<0,001
				69	4 (5,8)			
		Populacja rozszerzona - APL0406 (Piatzbecker 2016)	indukcja	129	51 (40)	21,74 (7,57; 62,46)	3 (3; 4)	<0,001
				137	4 (3)			
			konsolidacja – cykl 1	127	5 (4)	Peto 4,18 (0,83; 21,06)	nd	0,08
				136	1 (0,7)			
			konsolidacja – cykl 2	127	1 (0,8)	3,06 (0,13; 74,39)	nd	0,49
				132	0 (0)			
konsolidacja – cykl 3		127	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic				
		132	0(0)					
cały okres leczenia	129	57* (44)	26,32 (9,18; 75,49)	3 (2; 4)	<0,001			
	137	4* (3)						

Punkt końcowy		Populacja		N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*
	Zdarzenie niepożądane żołądkowo-jelitowe w stopniu nasilenia 3-4**	Populacja podstawowa - APL0406 (Lo-Coco 2013)		77	3 (4,4)	0,42 (0,10; 1,68)	nd	0,22
				79	7 (9,9)			
		Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)	indukcja	129	3 (2)	0,11 (0,03; 0,36)	7 (5; 12)	<0,001
				137	25 (18,2)			
			konsolidacja – cykl 1	127	0 (0)	0,34 (0,01; 8,70)	nd	0,51
				136	1 (0,8)			
			konsolidacja – cykl 2	127	0 (0)	0,07 (0,00; 1,29)	nd	0,07
				125	6 (4,9)			
		konsolidacja – cykl 3	127	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic			
			125	0 (0)				
	Zdarzenia niepożądane w obrębie jamy ustnej w stopniu nasilenia 3-4**	Populacja podstawowa - APL0406 (Lo-Coco 2013)		77	0 (0)	0,03 (0,00; 0,50)	6 (4; 11)	0,015
				79	14 (19,4)			
	Zaburzenia pracy serca w stopniu 3-4**	Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)	indukcja	129	0 (0)	0,09 (0,00; 1,71)	nd	0,11
				137	5 (3,7)			
			konsolidacja – cykl 1	127	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic		
				136	0 (0)			
		konsolidacja – cykl 2	127	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic			
			132	0 (0)				
		konsolidacja – cykl 3	127	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic			
			132	0 (0)				
Neurotoksyczność (wszystkie stopnie nasilenia)	Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)	indukcja	129	1 (0,7)	3,09 (0,13; 74,10)	nd	0,49	
			137	0 (0)				
		konsolidacja – cykl 1	118*	5 (4,2)	12,28 (0,73; 205,58)	nd	0,08	
			136	0 (0)				
	konsolidacja – cykl 2	127	6 (5)	13,89 (0,79; 242,99)	nd	0,07		
		132	0 (0)					
	konsolidacja – cykl 3	118*	7 (5,9)	16,82 (1,02; 277,33)	17 (9; 56)	0,048		
		132	0 (0)					
Hipercholesterolemia	Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)	indukcja	129	14 (10)	1,27 (0,56; 2,86)	nd	0,57	

Punkt końcowy		Populacja		N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*
Hipertrójglicerydemia		konsolidacja – cykl 1		137	12 (8,7)			
				118*	19 (16)	1,81 (0,84; 3,91)	nd	0,13
			125*	12 (9,6)				
		konsolidacja – cykl 2		118*	19 (16)	1,79 (0,83; 3,88)	nd	0,14
				124*	12 (9,7)			
		konsolidacja – cykl 3		115*	16 (14)	1,59 (0,70; 3,58)	nd	0,27
			119*	11 (9)				
	indukcja			129	29 (22)	1,00 (0,52; 1,91)	nd	1,00
				129*	29 (22)			
		konsolidacja – cykl 1		119*	22 (18,4)	1,27 (0,65; 2,48)	nd	0,49
				125*	19 (15,2)			
		konsolidacja – cykl 2		119*	17 (14,4)	1,92 (0,84; 4,38)	nd	0,12
				125*	10 (8)			
	konsolidacja – cykl 3		114*	16 (14)	1,32 (0,60; 2,88)	nd	0,49	
		118*	13 (11)					
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia – badanie AML-17	Nudności	1 cykl leczenia		110	0 (0)	0,09 (0,00; 1,67)	nd	0,11
				115	5 (4,3)*			
		2 cykl leczenia		93	0 (0)	0,34 (0,01; 8,82)	nd	0,52
				101	1 (1,0)			
	Łysienie	1 cykl leczenia		95	5 (5,3)*	0,18 (0,07; 0,50)	6 (4; 12)	<0,001
				98	23 (23,4)*			
		2 cykl leczenia		77	2 (2,6)*	0,07 (0,02; 0,30)	4 (7; 3)	<0,001
				89	25 (28,1)*			
	Biegunka	1 cykl leczenia		109	1 (0,9)*	0,22 (0,06; 0,92)_#	20 (9; 3683)	0,038
				115	7 (6,1)*			
		2 cykl leczenia		93	1 (1,1)*	1,09 (0,07; 17,54) _#	nd	0,95
				101	1 (1,0)*			
	W obrębie jamy ustnej	1 cykl leczenia		109	1 (0,9)	0,14 (0,06; 0,33)_#	6 (4; 10)	<0,001
				115	22 (19,1)*			
		2 cykl leczenia		94	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic		

Punkt końcowy		Populacja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*			
	W obrębie serca	1 cykl leczenia	101	0 (0)	0,33 (0,07; 1,67)	nd	0,18			
			107	2 (1,9)*						
		2 cykl leczenia	110	6 (5,4)*						
			92	3 (3,2)*						
		2 cykl leczenia	99	0 (0)				7,47 (0,40; 140,18)	nd	0,18
			99	0 (0)						
	Podwyższony poziom ALT	1 cykl leczenia	109	27 (24,8)*	2,94 (1,36; 6,21)	7 (5; 23)	0,006			
			108	11 (10,2)*						
		2 cykl leczenia	38	0 (0)				Nie wykonano obliczeń – brak różnic		
			48	0 (0)						
	Podwyższony poziom AST	1 cykl leczenia	46	2 (4,3)*	1,11 (0,15; 8,24)	nd	0,92			
			51	2 (3,9)*						
		2 cykl leczenia	93	2 (2,2)*	1,06 (0,15; 7,65)	nd	0,96			
			98	2 (2,0)*						
	Hiperbilirubinemia	1 cykl leczenia	110	1 (0,9)*	0,21 (0,06; 0,78)_#	17 (9; 126)	0,02			
			114	8 (7,0)*						
		2 cykl leczenia	93	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic					
			101	0 (0)						
	Białkomocz	1 cykl leczenia	82	0 (0)	0,34 (0,01; 8,64)	nd	0,51			
			87	1 (1,1)*						
		2 cykl leczenia	82	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic					
			73	0 (0)						
	Krwimocz	1 cykl leczenia	82	0 (0)	0,34 (0,01; 8,91)	nd	0,52			
			90	1 (1,1)*						
2 cykl leczenia		67	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic						
		76	0 (0)							
Hematologiczne zdarzenia niepożądane [#] badanie APL0406	Trombocytopenia w stopniu nasilenia 3-4, utrzymująca się >15 dni	Indukcja	77	45* (59)	0,18 (0,08; 0,41)	4 (3; 7)	<0,001			
			79	70* (88)						
		Konsolidacja – cykl 1	73	4* (6)	0,27 (0,08; 0,87)	9 (5; 56)	0,03			
			73	13* (18)						
		Konsolidacja – cykl 2	73	4* (6)	0,03 (0,01; 0,10)	2 (2; 3)	<0,001			
			73	4* (6)						

Punkt końcowy		Populacja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*
Neutropenia w stopniu nasilenia 3-4, utrzymująca się >15 dni	Konsolidacja – cykl 3		73	47* (65)			
			73	11* (15)	6,30 (1,34; 29,52)	9 (5; 34)	0,02
			73	2* (3)			
	Indukcja		77	35* (46)	0,23 (0,11; 0,46)	4 (3; 6)	<0,001
			79	62* (79)			
	Konsolidacja – cykl 1		73	4* (6)	0,11 (0,03; 0,32)	4 (3; 6)	<0,001
			73	26* (35)			
	Konsolidacja – cykl 2		73	4* (6)	0,02 (0,01; 0,06)	2 (2; 2)	<0,001
			73	55* (76)			
	Konsolidacja – cykl 3		73	29* (4)	2,01 (0,99; 4,09)	7 (4; 914)	0,05
			73	18* (25)			
	Wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML) związanych z leczeniem	AML-17 (skumulowany 4-letni odsetek)		116	0%	HR 0,15 (0,003; 7,48)	
			119	3% (0,4-17)			
Populacja rozszerzona - APL0406 (Platzbecker 2016)			129	0 (0)	OR 0,20 (0,01; 4,41)	nd	0,31
			137	2 (1)			

*obliczono na podstawie dostępnych danych; #oszacowano metodą Peto; ^wzrost wartości QTc >450 msec u mężczyzn i >460 msec u kobiet; **zgodnie z definicją wg *National Cancer Institute* CTCAE; # dane pochodzą z publikacji *Lo-Coco 2013*. W publikacji *Platzbecker 2016* przedstawiającej pełne wyniki badania APL0406, rezultaty dotyczące toksyczności stosowania interwencji ocenianej i technologii opcjonalnej ujęto jako liczbę zdarzeń, a nie liczbę pacjentów raportujących poszczególne epizody AEs. Autorzy niniejszej analizy mając na uwadze niską wartość wyników opartych o liczby zdarzeń uwzględnili ocenę bezpieczeństwa dla kilku punktów końcowych dla mniej licznej populacji zaczerpniętą z ww. publikacji *Lo-Coco 2013*. Autorzy publikacji *Platzbecker 2016* podkreślili jednak, iż notowane zdarzenia niepożądane miały charakter odwracalny. ^^hiperleukocytoza, której wystąpienia raportowano w grupie ATO+ATRA była z powodzeniem leczona.

W AKL wnioskodawcy wykazano, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (ATO+ATRA vs ATRA+CT) na korzyść ATO+ATRA wystąpiły w przypadku następujących punktów:

- Zdarzenia poremisyjne tj. nawroty (follow-up 40,6 miesięcy, populacja rozszerzona, badanie APL0406 na podstawie publikacji Platzbecker 2016);
- Zdarzenia niepożądane w czasie 1-2 cyklu w 3-4 stopniu nasilenia (badanie AML-17);
- Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia: takie jak: AEs żołądkowo-jelitowe (w fazie indukcji dla populacji rozszerzonej na podstawie publikacji Platzbecker 2016), zdarzenia niepożądane w obrębie jamy ustnej (populacja podstawowa z badania APL0406, w czasie 1 cyklu leczenia w próbie klinicznej AML-17), łysienie (1 i 2. cykl leczenia, AML-17), biegunka (1 cykl leczenia, AML-17), hiperbilirubinemia (1 cykl, AML-17);
- Hematologiczne zdarzenia niepożądane: trombocytopenia w 3-4 stopniu nasilenia utrzymująca się >15 dni (w fazie indukcji, oraz 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji, badanie APL0406), neutropenia w 3-4 stopniu nasilenia utrzymująca się >15 dni (w fazie indukcji, oraz 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji, badanie APL0406);
- Konieczność leczenia wspomagającego w postaci: podania preparatów krwi (podczas cyklu 1 i 2 leczenia), płytek krwi (cykl 1 i 2), podania antybiotyków (cykl 1), czasu pobytu w szpitalu (cykl 1 i 2) (AML-17).

Statystycznie istotne różnice na korzyść schematu ATRA+CT odnotowano w przypadku następujących parametrów:

- Leukocytoza (WBC >10x10⁹/l) w czasie indukcji leczenia – oszacowane zarówno dla 34,4 (populacja podstawowa z badania APL0406) jaki 40,6 miesięcznego okresu obserwacji (populacja rozszerzona z badania APL0406);
- Niehematologiczne zdarzenia niepożądane takie jak: wydłużenie QTc (w populacji podstawowej i rozszerzonej w fazie indukcji oraz całego okresu leczenia w badaniu APL0406), zdarzenia niepożądane wątrobowe w 3-4 stopniu nasilenia (w populacji podstawowej ogółem i rozszerzonej w fazie indukcji oraz całego okresu leczenia w badaniu APL0406), neurotoksyczność (wszystkie stopnie nasilenia, w 3. cyklu konsolidacji dla populacji rozszerzonej z badania APL0406), podwyższony poziom ALT (1 cykl leczenia, AML-17).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku pozostałych punktów końcowych przedstawionych w Tabeli 19.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza efektywności praktycznej

W ramach analizy efektywności praktycznej wnioskodawca przedstawił wyniki jednoramiennego badania typu real-life experience opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Platzbecker 2016). W klasyfikacji AOTMiT badania te należą do kategorii IVB. Abstrakt Platzbecker 2016 prezentuje częściowe wyniki, niemieckiego rejestru NAPOLEON (National acute promyelocytic leukemia observational study), dotyczące pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL (de novo lub nieleczona wcześniej) w ciągu 12 miesięcy od momentu diagnozy oraz z niskim lub pośrednim ryzykiem według klasyfikacji Sanz. W ramach abstraktu konferencyjnego przedstawiono wyniki dla 44 pacjentów (stanowili oni 76% pacjentów z niskim i pośrednim ryzykiem z rejestru NAPOLEON), u których zastosowany schemat leczenia ATO+ATRA był zgodny z tym opisanym w badaniu APL 0406.

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%) / %
Przeżycie całkowite (OS)	Rejestr NAPOLEON (Platzbecker 2016)	ATO+ATRA	44	97%
Wczesne zgony (w pierwszych 30 dniach indukcji) (ED)		ATO+ATRA	44	1 (2%)
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – 12 miesięczne		ATO+ATRA	44	97%
Remisja całkowita (CR) – 12 miesięczne		ATO+ATRA	41	40 (98%)
Skumulowana częstość nawrotów (CIR) – 12 miesięczne		ATO+ATRA	44	0%

Według informacji przedstawionej przez autorów abstraktu konferencyjnego (Platzbecker 2016) stosowanie ATO w skojarzeniu z ATRA w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem, było dobrze tolerowane oraz nie zaobserwowano wystąpienia nowych wcześniej nienotowanych zdarzeń niepożądanych czy innych form toksyczności związanych z zastosowaną interwencją.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w oparciu o badanie kliniczne

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił wyniki pochodzące prospektywnego badania z retrospektywną grupą kontrolą (Wang 2004). W klasyfikacji AOTMiT badania te należą do kategorii IIIC. Do badania włączono pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową oraz pacjentów z nawrotem APL. W badaniu oceniano trzy schematy leczenia ATRA+ATO (ATO 10 mg/dzień + ATRA 10 mg/m² 3x dziennie) vs ATO (10 mg/dzień) vs ATRA (20 mg/m² 3x dziennie) w ramach indukcji, natomiast schemat leczenia konsolidacyjnego i podtrzymującego był identyczny dla trzech grup. Zastosowany w badaniu Wang 2004 schemat leczenia w tym dawka ATO, jest niezgodny z aktualnie obowiązującym w ChPL.

Według informacji przedstawionej przez autorów publikacji Wang 2004 profil bezpieczeństwa terapii ATO+ATRA jest nie gorszy lub w niektórych przypadkach korzystniejszy w porównaniu do monoterapii ATO i ATRA.

Szczegółowe wyniki znajdują się AKL wnioskodawcy w rozdziale „5.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w oparciu o badanie kliniczne – Wang 2004”.

Dodatkowa ocena skuteczności

W ramach systematycznego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł dwa badania (Wang 2004 i Iland 2015), niewłączone do analizy głównej ze względu na: komparatory (Wang 2004) oraz poszerzoną interwencję (Iland 2015), niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia.

Szczegółowe wyniki znajdują się AKL wnioskodawcy w rozdziale „8.6. Dodatkowa ocena skuteczności”.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie informacji na temat zdarzeń niepożądanych publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejską Agencję Leków (EMA),
- Agencję Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Leczniczych (MHRA).

Ww. źródłach nie zidentyfikowano żadnych raportów, ogłoszeń ani innych dokumentów zawierających informacje na temat zdarzeń niepożądanych związanych z użyciem leku Trisenox.

Poniżej przedstawiono podstawowe informacje zawarte w ChPL Trisenox (data dostępu 10.04.2017) dotyczące bezpieczeństwa.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z APL z niestabilnymi objawami klinicznymi są szczególnie zagrożeni i konieczne jest u nich częstsze monitorowanie stężeń elektrolitów i glikemii oraz częstsze wykonywanie badań laboratoryjnych czynności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek i krzepnięcia.

Zespół aktywacji leukocytów (Zespół różnicowania APL): u 27% pacjentów z APL leczonych produktem Trisenox występowały objawy podobne do zespołu zwanego kwas retinowy – ostra białaczka promielocytowa (RA-APL) lub zespół różnicowania APL, charakteryzujący się gorączką, dusznością, przyrostem masy ciała, naciekami płucnymi z obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu wraz z leukocytozą lub bez leukocytozy. Zespół ten może prowadzić do śmierci. Leczenie tego zespołu nie zostało w pełni zbadane, jednak przy pierwszym podejrzeniu zespołu różnicowania APL stosuje się duże dawki steroidów, które wydają się łagodzić objawy podmiotowe i przedmiotowe. Przy pojawieniu się pierwszych objawów sugerujących występowanie zespołu (niewyjaśniona gorączka, duszność i(lub) przyrost masy ciała, nieprawidłowe szmery w badaniu osłuchowym klatki piersiowej lub nieprawidłowości wykryte w badaniu radiologicznym), należy natychmiast rozpocząć podawanie dużej dawki steroidów (10 mg deksametazonu dożylnie dwa razy na dobę) niezależnie od liczby leukocytów i kontynuować przez przynajmniej 3 dni lub dłużej aż do zmniejszenia nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych. U większości pacjentów nie jest konieczne zakończenie leczenia produktem Trisenox podczas leczenia zespołu różnicowania APL. Zaleca się, aby nie dodawać chemioterapii do leczenia steroidami, ponieważ nie ma doświadczeń w jednoczesnym podawaniu steroidów i chemioterapii produktem Trisenox podczas leczenia zespołu aktywacji leukocytów. Doświadczenia uzyskane po wprowadzeniu do obrotu sugerują, że podobny zespół może wystąpić u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów. Pacjentów tych należy monitorować oraz prowadzić jak opisano powyżej.

Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramów (EKG): trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT i całkowity blok przedsionkowo-komorowy. Wydłużenie QT może prowadzić do arytmii komorowej typu torsade de pointes, która może zakończyć się śmiercią. Wcześniejsze leczenie antracyklinami może zwiększać ryzyko wydłużenia QT. Ryzyko wystąpienia torsade de pointes wiąże się z zakresem wydłużenia odstępu QT, jednoczesnym podawaniem leków wydłużających odstęp QT [(takich, jak leki przeciwartymiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid), leków antypsychotycznych (np. tiorydazyna), leków przeciwdepresyjnych (np. amitryptylina), niektórych makrolidów (np. erytromycyna), niektórych leków przeciwhistaminowych (np. terfenadyna i astemizol), niektórych antybiotyków chinolonowych (np. sparfloksacyna) i innych poszczególnych leków, o których wiadomo, że zwiększają odstęp QT (np. cyzapryd)], torsade de pointes w wywiadzie, istniejącym wcześniej wydłużonym odstępem QT, zastoinową niewydolnością serca, podawaniem diuretyków nie oszczędzających potasu, amfoterycyny B lub innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokalemii lub hipomagnezemu. Podczas badań klinicznych u 40% pacjentów leczonych produktem Trisenox wystąpił co najmniej jeden wydłużony skorygowany odstęp QT (QTc) powyżej 500 ms. Wydłużenie QTc obserwowano pomiędzy 1. a 5. tygodniem po infuzji produktu Trisenox, a powrót do wartości wyjściowej obserwowano pod koniec 8. tygodnia po infuzji preparatu Trisenox. U jednego pacjenta (otrzymującego kilka leków jednocześnie, w tym amfoterycynę B) podczas leczenia indukującego nawrotu APL trójtlenkiem arsenu wystąpił bezobjawowy przypadek torsade de pointes.

Zalecenia dotyczące EKG i monitorowania elektrolitów: przed rozpoczęciem leczenia produktem Trisenox należy wykonać EKG z 12 odprowadzeniami, badanie stężenia elektrolitów (potas, wapń i magnez) i kreatyniny w surowicy, skorygować istniejące wcześniej nieprawidłowe stężenia elektrolitów oraz – jeśli jest to możliwe – przerwać podawanie leków wydłużających odstęp QT. Pacjenci z czynnikami ryzyka wydłużenia QTc lub

czynnikami ryzyka torsade de pointes powinni być monitorowani w sposób ciągły (EKG). W przypadku, gdy QTc jest większe niż 500 ms przed rozważeniem zastosowania produktu Trisenox, należy podjąć działania korygujące i za pomocą serii badań EKG ponownie ocenić QTc. Podczas leczenia produktem Trisenox należy utrzymywać stężenie potasu powyżej 4 mEq/l, a stężenie magnezu powyżej 1,8 mg/dl. Należy ponownie ocenić pacjentów, u których bezwzględna wartość odstępu QT > 500 ms i podjąć natychmiastowe działanie w celu skorygowania jednocześnie występujących czynników ryzyka, oceniając korzyści oraz ryzyko związane z kontynuacją lub przerwaniem leczenia produktem Trisenox. Jeśli wystąpi omdlenie, pojawi się szybkie lub nieregularne bicie serca, pacjent musi być hospitalizowany i monitorowany w sposób ciągły. Należy ocenić stężenie elektrolitów w surowicy i tymczasowo - aż do spadku odstępu QTc poniżej 460 ms, skorygowania nieprawidłowych poziomów elektrolitów, niewystępowania omdleń i nieregularnego rytmu serca - przerwać leczenie produktem Trisenox. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Trisenox na odstęp QTc podczas infuzji. Podczas leczenia indukującego i konsolidującego, elektrokardiogramy należy wykonywać dwa razy w tygodniu, a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie - częściej.

Przerwanie i dostosowanie dawki: Leczenie produktem Trisenox należy przerwać, dostosować lub zakończyć przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem produktem Trisenox (patrz punkt 4.2).

Badania laboratoryjne: podczas fazy leczenia indukującego stężenia elektrolitów i glukozy we krwi, parametry hematologiczne, czynności wątroby, nerek i krzepnięcia należy badać u pacjentów przynajmniej dwa razy w tygodniu, a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie częściej. Podczas fazy konsolidacyjnej leczenia badania takie należy wykonywać przynajmniej raz w tygodniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: zaburzeniami czynności nerek, Trisenox należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie jest wystarczające do określenia czy konieczne jest dostosowanie dawkowania. Nie badano stosowania produktu Trisenox u pacjentów dializowanych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących stosowania u wszystkich grup pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, Trisenox należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie jest wystarczające do określenia czy konieczne jest dostosowanie dawkowania.

Osoby w podeszłym wieku: istnieją ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania produktu Trisenox u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u tych pacjentów.

Hiperleukocytoza: u niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem Trisenox występuje hiperleukocytoza ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$). Wydaje się, że nie istnieje związek pomiędzy wyjściową liczbą białych krwinek (WBC) a wystąpieniem hiperleukocytozy, jak również nie istnieje korelacja pomiędzy wyjściową liczbą WBC a maksymalnymi wartościami WBC. Hiperleukocytozy nigdy nie leczono za pomocą dodatkowej chemioterapii. Hiperleukocytoza zanikała podczas dalszego podawania produktu Trisenox. Wartości WBC podczas leczenia konsolidującego nie były tak duże, jak podczas leczenia indukującego i wynosiły $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wartość WBC podczas leczenia konsolidującego wynosiła $22 \times 10^3/\mu\text{l}$. Leukocytoza wystąpiła u dwudziestu pacjentów (50%), jednak u wszystkich tych pacjentów liczba WBC malała lub ulegała normalizacji do czasu remisji w obrazie szpiku i nie było konieczne stosowanie cytotoksycznej chemioterapii lub leukoferezy.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych związane z leczeniem reakcje niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC wystąpiły u 37% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań należy hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej.

Przypadki ciężkich reakcji niepożądanych były częste (1–10%) i spodziewano się ich w tej populacji. Takie przypadki ciężkich reakcji niepożądanych, związanych z produktem Trisenox obejmowały: zespół różnicowania APL (3), leukocytozę (3), wydłużenie odstępu QT (4, 1 przypadek z *torsade de pointes*), migotanie/trzepotanie przedsionków (1), hiperglikemię (2) oraz różne przypadki ciężkich reakcji niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami.

W wielośrodkowym badaniu równoważności (ang. non-inferiority) III fazy porównującym stosowanie kwasu all-trans-retynowego (ATRA) w skojarzeniu z chemioterapią do ATRA w skojarzeniu z trójtlenkiem arsenu u nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka u pacjentów leczonych trójtlenkiem

arsenu obserwowano ciężkie działania niepożądane, w tym hepatotoksyczność, małopłytkowość, neutropenię i wydłużenie odstępu QTc.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zaobserwowano następujące działania niepożądane w czasie stosowania produktu Trisenox w badaniach klinicznych i(lub) po wprowadzeniu do obrotu. Wymienione poniżej działania niepożądane podane są wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w badaniach klinicznych produktu Trisenox u 52 pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL.

Częstość działań niepożądanych podano jako: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 20. Działania niepożądane wywołane stosowaniem arsenicum trioxidum na podstawie ChPL Trisenox

Działania niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopień ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Półpasiec (<i>Herpes zoster</i>)	Często	Nieznana
Posocznica	Nieznana	Nieznana
Zapalenie płuc	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia z gorączką	Często	Często
Leukocytoza	Często	Często
Neutropenia	Często	Często
Pancytopenia	Często	Często
Trombocytopenia	Często	Często
Niedokrwistość	Często	Nieznana
Leukopenia	Nieznana	Nieznana
Limfopenia	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hiperglikemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipokaliemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Bardzo często	Często
Hipernatremia	Często	Często
Kwasica ketonowa	Często	Często
Hipermagnezemia	Często	Nieznana
Odwodnienie	Nieznana	Nieznana
Zatrzymanie płynów	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia psychiczne		
Stan splątania	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Parestezje	Bardzo często	Często
Zawroty głowy	Bardzo często	Nieznana
Ból głowy	Bardzo często	Nieznana
Drgawki	Często	Nieznana
Zaburzenia oka		
Nieostre widzenie	Często	Nieznana
Zaburzenia serca		
Tachykardia	Bardzo często	Często
Wysiłek osierdziowy	Często	Często
Ekstrasystolia komorowa	Często	Nieznana
Niewydolność serca	Nieznana	Nieznana
Tachykardia komorowa	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe		
Zapalenie naczyń	Często	Często
Niedociśnienie	Często	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zespół różnicowania	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Często
Niedotlenienie tkanek	Często	Często
Wysięk opłucnowy	Często	Często
Ból związany z zapaleniem opłucnej	Często	Często
Krwawienia płucne	Często	Często
Nietypowe zapalenia płuc	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Często

Działania niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Wymioty	Bardzo często	Nieznana
Nudności	Bardzo często	Nieznana
Ból brzucha	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Świąd	Bardzo często	Nieznana
Wysypka	Bardzo często	Nieznana
Rumień	Często	Często
Obrzęk twarzy	Często	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśni	Bardzo często	Często
Ból stawów	Często	Często
Ból kości	Często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Niewydolność nerek	Często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	Bardzo często	Często
Ból	Bardzo często	Często
Zmęczenie	Bardzo często	Nieznana
Obrzęk	Bardzo często	Nieznana
Ból w klatce piersiowej	Często	Często
Dreszcze	Często	Nieznana
Badania diagnostyczne		
Zwiększenie aktywności ALAT	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej -AspAT	Bardzo często	Często
Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	Bardzo często	Często
Hiperbilirubinemia	Często	Często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	Nieznana
Zwiększenie masy ciała	Często	Nieznana
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy*	Nieznana*	Nieznana*

*W badaniu CALGB C9710 zgłoszono 2 przypadki zwiększenia aktywności GGT stopnia ≥3 na 200 pacjentów otrzymujących cykle konsolidacyjne produktu TRISENOX (cykl 1 i cykl 2), natomiast w grupie kontrolnej nie zgłoszono żadnego przypadku.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół różnicowania

Podczas leczenia produktem Trisenox u 14 z 52 pacjentów biorących udział w badaniach APL wystąpił co najmniej jeden objaw zespołu różnicowania APL, charakteryzującego się gorączką, dusznością, zwiększeniem masy ciała, naciekami płucnymi i obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu, z leukocytozą lub bez leukocytozy (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia indukującego u dwudziestu siedmiu pacjentów wystąpiła leukocytoza ($WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$), u 4 z nich wartości przekraczały $100\ 000/\mu l$. Pomiar wyjściowy liczby białych krwinek (WBC) nie korelowały z rozwojem leukocytozy podczas badania, a wartości WBC podczas leczenia konsolidującego nie były tak wysokie, jak podczas leczenia indukującego. Podczas tych badań leukocytozy nie leczono chemioterapią. Leki stosowane do zmniejszenia liczby białych krwinek często nasilają toksyczność związaną z leukocytozą i żadne standardowe podejście nie było skuteczne. Jeden pacjent leczony w ramach programu zezwalającego na użycie leku przed jego zarejestrowaniem (tzw. compassionate use) zmarł z powodu udaru niedokrwiennego mózgu. Miało to związek z leukocytozą, która wystąpiła po leczeniu lekami chemoterapeutycznymi zastosowanymi w celu zmniejszenia liczby WBC. Zalecanym podejściem jest obserwacja, a interwencję stosuje się jedynie w wybranych przypadkach.

Wskaźnik śmiertelności w badaniach zasadniczych w związku z krwotokiem, któremu towarzyszy rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) był bardzo częsty (>10%). Było to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami o śmiertelności w piśmiennictwie.

Wydłużenie odstępu QT

Trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4). Wydłużenie QT może prowadzić do arytmii komorowej typu torsade de pointes, która może zakończyć się śmiercią. Ryzyko torsade de pointes wiąże się z zakresem wydłużenia odstępu QT, jednoczesnym podawaniem leków wydłużających odstęp QT, torsade de pointes w wywiadzie, istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, podawaniem diuretyków nie oszczędzających potasu lub innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokaliemii lub hipomagnezemu. U jednej pacjentki (otrzymującej kilka leków jednocześnie, w tym amfoterycynę B) wystąpił bezobjawowy przypadek torsade de pointes podczas leczenia indukującego nawrotu

APL trójtlenkiem arsenu. Pacjentka przeszła do fazy leczenia konsolidującego bez dalszych objawów wydłużenia odstępu QT.

Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa charakteryzująca się parestezją/zaburzeniem czucia jest częstym i dobrze poznanym wynikiem działania arsenu obecnego w otoczeniu. Jedynie dwóch pacjentów wcześniej przerwało leczenie w związku z tym działaniem niepożądanym, a jednemu z nich w kolejnym protokole podano dodatkowo Trisenox. U 44% pacjentów wystąpiły objawy, które mogły się wiązać z neuropatią. W większości objawy miały charakter łagodny do umiarkowanego i były odwracalne po przerwaniu leczenia produktem Trisenox.

Hepatotoksyczność (3.-4. stopnia)

Podczas leczenia indukującego lub konsolidującego produktem leczniczym TRISENOX w skojarzeniu z ATRA, u 63,2% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano toksyczne działanie na wątrobę 3. lub 4. stopnia. Działanie toksyczne ustępowało jednak po tymczasowym odstawieniu produktu TRISENOX lub ATRA, lub obu (patrz punkt 4.4).

Toksyczność hematologiczna i działanie toksyczne na układ pokarmowy

U nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano przypadki toksycznego działania na układ pokarmowy, neutropenii 3. lub 4. stopnia i małopłytkowości 3. lub 4. stopnia, ale występowały one 2,2 razy rzadziej u pacjentów leczonych produktem TRISENOX w skojarzeniu z ATRA niż u pacjentów leczonych ATRA i chemioterapią.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwie randomizowane, próby kliniczne (podtyp II A), porównujące efektywność kliniczną stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA + chemioterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z:

1. nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem (badanie APL0406);
2. zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim i pośrednim lub wysokim ryzykiem (badanie AML-17).

W ramach oceny skuteczności klinicznej stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA podawanego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, przedstawiono wyniki badania klinicznego APL0406. Ze względu na duże rozbieżności między innymi dotyczące populacji oraz interwencji nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności z badania AML-17.

W badaniu APL0406 w grupie pacjentów stosujących trójtlenek arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu do terapii ATRA+CT, zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo:

- przeżycia całkowitego (OS) po 24 i 50 miesiącach,
- skumulowanej częstości nawrotów (CIR) po 24 i 50 miesiącach oraz
- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) po 24 i 50 miesiącach.

Natomiast w badaniu APL0406 w grupie pacjentów stosujących trójtlenek arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu do terapii ATRA+CT, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w:

- remisji całkowitej (CR),
- w ocenie jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla większości domen.

W ramach analizy efektywności praktycznej wnioskodawca przedstawił wyniki jednoramiennego badania typu real-life experience opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Platzbecker 2016). Według informacji przedstawionej przez autorów abstraktu konferencyjnego stosowanie ATO w skojarzeniu z ATRA w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem, było dobrze tolerowane oraz nie zaobserwowano wystąpienia nowych wcześniej nienotowanych zdarzeń niepożądanych czy innych form toksyczności związanych z zastosowaną interwencją.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA podawanego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL), uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne: badanie APL0406 oraz badanie AML-17.

W badaniu AML-17 (ogólna populacja: pacjenci z niskim i pośrednim lub wysokim ryzykiem) w grupie pacjentów stosujących schemat ATO+ATRA w porównaniu do ATRA+CT odnotowano większy odsetek wystąpień następujących punktów końcowych: „zdarzenia poremisyjne – zgony”, „przyczyny zgonów po 60 dniach (sercowe, niewydolność nerek, kilka przyczyn)”. Różnice ww. występowaniu punktów końcowych były nieistotne statystycznie.

Podczas badań klinicznych związane z leczeniem reakcje niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC wystąpiły u 37% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań należy hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej.

Przypadki ciężkich reakcji niepożądanych były częste (1–10%) i spodziewano się ich w tej populacji. Takie przypadki ciężkich reakcji niepożądanych, związanych z produktem Trisenox obejmowały: zespół różnicowania APL (3), leukocytozę (3), wydłużenie odstępu QT (4, 1 przypadek z *torsade de pointes*), migotanie/trzepotanie przedsionków (1), hiperglikemię (2) oraz różne przypadki ciężkich reakcji niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu; ATO) stosowanego do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA), charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).”

Populacja

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem.

Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Trisenox (trójtlenek arsenu; ATO) 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jeden ml preparatu zawiera 1 mg trójtlenku arsenu) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ATRA).

Komparator

Jako komparator wybrano protokół LPA 2005, oparty na kwasie all-trans-retynowym (ATRA) podawanym z chemioterapią (idarubicyna, mitoksantron, metotreksat oraz 6-merkaptopuryna).

Technika analityczna

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Trisenox wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA).

Perspektywa analizy

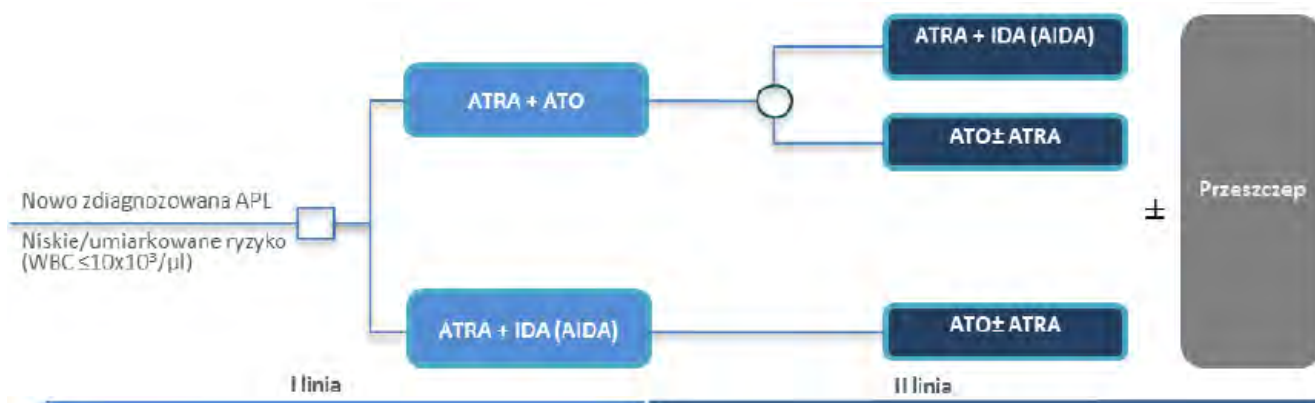
Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Nie rozważano perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy z uwagi na brak współpłacenia ze strony pacjenta (leki stosowane w ramach chemioterapii są bezpłatne dla chorego).

Horyzont czasowy analizy

Ze względu na charakter schorzenia jakim jest ostra białaczka promielocytowa (konsekwencje zdrowotne mogą objawić się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. W powyższym modelu, jako długość cyklu przyjęto 1 miesiąc (=28 dni; 13 cykli/rok).

Konstrukcja modelu

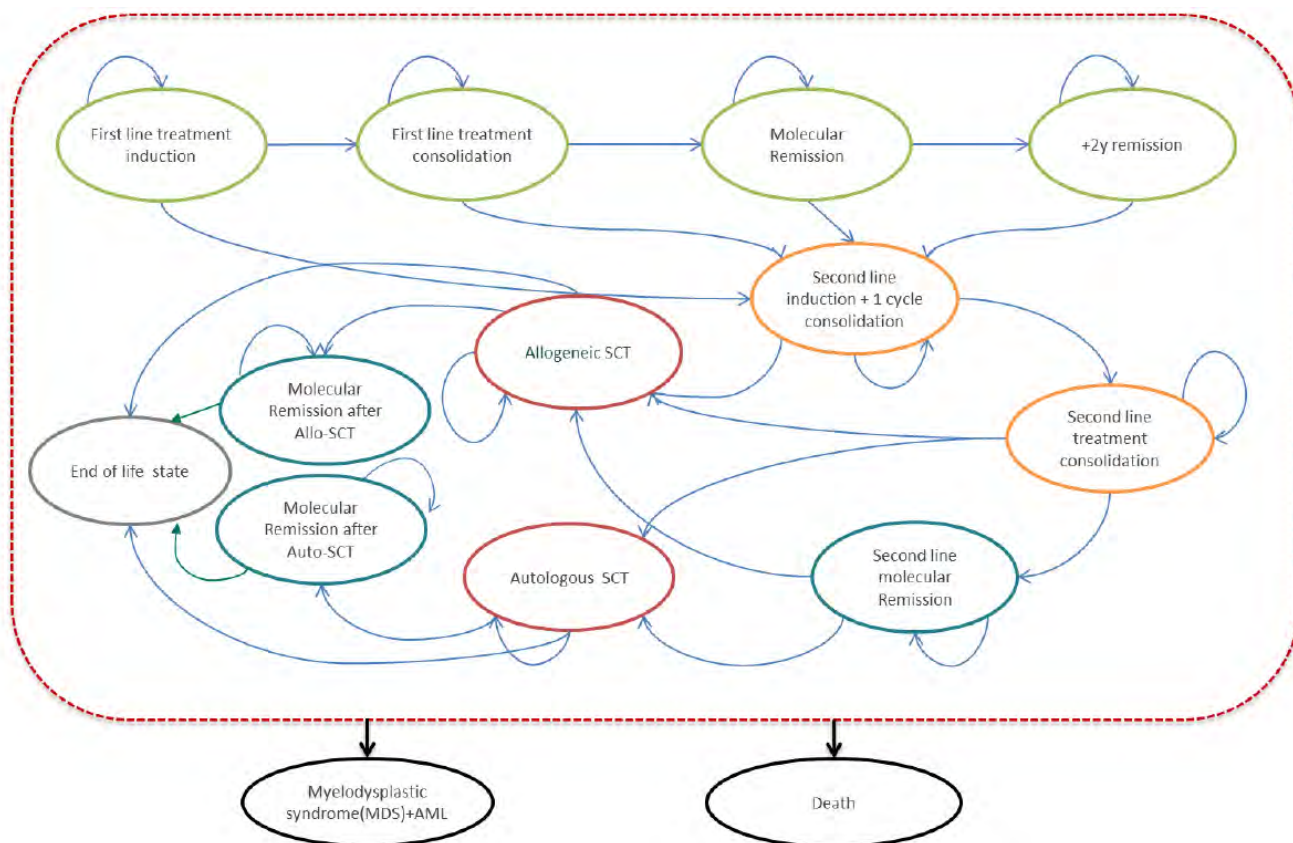
Na poniższym wykresie przedstawiono rozpatrywane w modelu CUA strategie terapeutyczne wśród nowo zdiagnozowanych chorych z niskim/pośrednim APL. Należy zauważyć, iż w przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu (ATRA+ATO albo AIDA) schemat leczenia II linii, jest praktycznie identyczny: **ATO+ATRA ± rozważenie przeszczepu** (leczenie schematem **AIDA** w ramach II linii dotyczy tylko pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi w ramach leczenia I linii **ATO+ATRA** oraz pacjentów, u których po uzyskaniu remisji nastąpił tzw. „wczesny nawrót” APL w okresie pierwszych 24 miesięcy po leczeniu **ATRA+ATO**;



Rysunek 1. Strategia leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL

Źródło: Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, s.12.

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia pacjenta z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem wykorzystując model Markowa uwzględniający stany kliniczne, w jakich, zgodnie z założeniami wnioskodawcy, może znaleźć się pacjent z nowo zdiagnozowaną APL. W rozważanym modelu długość cyklu wynosi 1 miesiąc (=28 dni; 1 rok = 13 cykli po 28 dni). Struktura modelu oraz schemat przejść pomiędzy stanami zostały przedstawione na poniższym wykresie.



Rysunek 2. Struktura modelu Markowa zastosowanego w analizie

Źródło: Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, s.15.

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

First line treatment induction – stan odpowiadający pierwszej linii leczenia indukującego APL – maksymalny czas trwania indukcji to 60 dni, leczenie wiąże się z dość wysokim prawdopodobieństwem wczesnego zgonu z powodu krwawienia, zespołu kwasu retinowego lub zakażenia. Wymaga hospitalizacji. W modelu zaimplementowano ograniczenie do maksymalnie 3 cykli w stanie indukcji.

First line treatment consolidation – stan odpowiadający fazie leczenia konsolidującego w ramach pierwszej linii – w modelu zaimplementowano możliwość pozostania w stanie przez maksymalnie 5 cykli leczenia oraz 4 cykle odpowiadające przerwie w prowadzonym leczeniu (tzw. „off-treatment”) – wymagana hospitalizacja w zakresie chemioterapeutyków podawanych w infuzji dożyłnej;

Molecular Remission – stan odpowiadający uzyskaniu remisji molekularnej (RM), czyli braku PML/RARa w szpiku w badaniu PCR po zakończeniu leczenia konsolidującego (tzn. uzyskanie molekularnej remisji po leczeniu I linii: indukcja + konsolidacja), może obejmować pierwszą linię leczenia podtrzymującego dla komparatora (AIDA=ATRA+chemioterapia). Podczas trwania tego stanu zdrowia wykonuje się regularne badania PCR. Monitorowanie pacjentów leczonych ATO+ATRA jest traktowane opcjonalnie. W modelu zaimplementowano maksymalnie 24 cykle po których pacjent przechodzi do stanu kolejnego +2y remission (oznaczającego utrzymywanie się remisji powyżej 2 lat) albo w przypadku wystąpienia nawrotu choroby do leczenia II linii (Second line induction + 1 cycle consolidation)

+2y remission – stan odpowiada występowaniu remisji powyżej 2 lat i charakteryzuje się niskim odsetkiem nawrotów,

Second line induction + 1 cycle consolidation – stan odpowiadający drugiej linii leczenia (reindukcja + 1 cykl konsolidacji) w przypadku niepowodzenia terapii I rzutu lub wystąpienia nawrotu choroby.

Pacjenci wcześniej leczeni ATO+ATRA w indukcji drugiego rzutu również będą leczeni ATO+ATRA (wyjątek stanowią chorzy, u których wystąpiło zaprzestanie terapii ze względu na poważne działania niepożądane i/lub wczesny nawrót choroby tj. w okresie pierwszych 24 miesięcy po uzyskaniu remisji). Pacjenci otrzymują 1 cykl konsolidacji, aż do uzyskania remisji molekularnej (można rozważyć przeszczep).

Second line treatment consolidation – stan odpowiadający leczeniu konsolidującemu w drugiej linii terapii (zakłada się, że pacjenci są już w stanie remisji),

Second line molecular Remission – pacjent w stanie remisji po zakończeniu leczenia konsolidującego II linii (nie jest wymagane przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych; SCT; ang. stem cell transplant)

Allogeneic SCT oraz **Autologous SCT** – stany odpowiadające wykonaniu odpowiednio allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (SCT; ang. stem cell transplant) oraz autologicznego przeszczepu komórek macierzystych w ramach kontynuacji terapii drugiego rzutu. Rozkład ze względu na typ przeprowadzonego przeszczepu przyjęto zgodnie z danymi POLTRANSPLANT za 2015 rok dla ostrej białaczki szpikowej (brak danych dla APL). W modelu założono wyższe koszty, spadek wartości użyteczności i wyższą śmiertelność dla allogenicznego SCT.

Molecular Remission after Allo-SCT oraz **Molecular Remission after Auto-SCT** – stany odpowiadające uzyskaniu remisji molekularnej po odpowiednio allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych oraz autologicznym przeszczepu komórek macierzystych

End of life state – stan po nieudanym Auto-SCT/Allo-SCT lub nawrocie choroby wśród chorych w stanie remisji po przeszczepie. Pacjenci wymagają leczenia „ratunkowego” oraz ewentualnego wykonania kolejnego przeszczepu, stąd w modelu zaimplementowano uśrednione koszty dalszej terapii w oparciu o ograniczony czas przeżycia pacjenta.

Myelodysplastic syndrome (MDS) + AML – stan odpowiadający zdiagnozowaniu u chorego zespołu mielodysplastycznego (MDS) oraz ostrej białaczki szpikowej (AML; ang. acute myeloid leukaemia), możliwe przejście z dowolnego z powyższych stanów w modelu.

Death – stan terminalny (zgon), możliwe przejście z dowolnego z powyższych stanów w modelu do stanu Death)

Pozostałe założenia:

- Dawkowanie leku Trisenox ustalono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego oraz dawkowanie w badaniu APL0406 uwzględnionych w ramach analizy klinicznej.
- W ramach niniejszego raportu przyjęto zgodnie z wynikami analizy klinicznej w fazie indukcji zerowe (0%) ryzyko zgonu w grupie chorych leczonych AIDA, zakładając konserwatywnie brak wpływu stosowanego leczenia na ograniczenie ryzyka wczesnego zgonu.
- Z uwagi na pojedynczy przypadek zespołu mielodysplastycznego (MDS) w grupie leczonych schematem AIDA oraz brak MDS w grupie ATO+ATRA w modelu przyjęto konserwatywnie (na niekorzyść interwencji) zerowe prawdopodobieństwo wystąpienia MDS w obu grupach.

- Dane dotyczące skuteczności klinicznej zaczerpnięto z głównego badania RCT APL0406 uwzględnionego w raporcie EMA oraz raporcie klinicznym.
- W modelu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wyznaczono w oparciu o badanie Platzbecker 2016 oraz na podstawie wyników analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w analizie klinicznej.
- Pacjenci, którzy otrzymywali ATO w pierwszej linii leczenia, mogą otrzymywać ATO również w drugiej linii, jeśli stan remisji utrzymywał się u nich wystarczająco długo (ponad 2 lata). W modelu przyjęto, że pacjenci stosujący ATO w I linii leczenia, którzy są w stanie remisji bez nawrotu choroby przez co najmniej 24 miesiące otrzymają ATO również w drugiej linii. U pacjentów, u których wystąpił tzw. „wczesny nawrót” i/lub nieskuteczność leczenia I linii (<24 miesięcy), w ramach reindukcji przyjęto stosowanie schematu ATRA+IDA.

Schemat stosowania i dawkowania

Ramię komparatora:

Dotychczasowe leczenie nowo zdiagnozowanej białaczki promielocytowej opiera się na podawaniu chemioterapii w skojarzeniu z ATRA

- **Indukcja:** Postępowanie jest tu identyczne dla wszystkich pacjentów. Podawanie ATRA (standardowa dawka 45 mg/m²/dzień) rozpoczyna się, zgodnie z LPA2005, natychmiast po zgłoszeniu się pacjenta z objawami wskazującymi na APL, jeszcze przed potwierdzeniem diagnozy poprzez badania molekularne i jest kontynuowane aż do osiągnięcia remisji. Następnie włączana jest idarubicyna w dawce 12 mg/m²/dzień co 48h, standardowo podaje się cztery dawki, pacjentom starszym, którzy mogą gorzej znosić chemioterapię, jedynie 3.
- **Konsolidacja:** Postępowanie na tym etapie uzależnione jest od kwalifikacji pacjenta do jednej z grup ryzyka: *niskiego*, *pośredniego* bądź *wysokiego*. Leczenie w grupach ryzyka *niskiego* i *pośredniego* jest podobne, natomiast w grupie *wysokiego* ryzyka podejmuje się decyzję o włączeniu bardziej agresywnej terapii lub leczeniu według schematu dla pacjentów o *pośrednim* ryzyku. Podstawą tej decyzji jest wiek i stan pacjenta.

Stosuje się trzy kolejne cykle leczenia, opierające się zawsze o podawanie ATRA w standardowej dawce 45 mg/m² przez 15 dni, w połączeniu z chemioterapią, która w zależności od grupy (*niskiego* lub *pośredniego* ryzyka) wygląda następująco:

- grupa *niskiego* ryzyka: cykl 1, ATRA + idarubicyna (5 mg/m²/dzień, przez 4 dni); cykl 2, ATRA + mitoksantron (10 mg/m²/dzień, 3 dni); cykl 3, ATRA + pojedyncza dawka idarubicyny – 12 mg/m²;
 - grupa *pośredniego* ryzyka: cykl 1, ATRA + idarubicyna (7 mg/m²/dzień, 4 dni); cykl 2, ATRA + mitoksantron (10 mg/m²/dzień, 3 dni); cykl 3, ATRA + idarubicyna – 12 mg/m²/dzień, przez 2 dni.
- **Leczenie podtrzymujące:** Po zakończeniu leczenia konsolidującego stosuje się, przez okres dwóch lat, leczenie podtrzymujące, na które składa się: ATRA 45 mg/m²/dzień przez 15 dni (co 3 miesiące), metotreksat 15 mg/m²/dzień (co tydzień), 6-merkaptopuryna 50 mg/m²/dzień.

Ramię interwencji:

Scenariusz „nowy” zakłada wykorzystanie wnioskowanej technologii i zastąpienie chemioterapii trójtlenkiem arsenu w skojarzeniu z ATRA (ATRA + ATO). W indukcji remisji w kombinacji ATRA + ATO pacjenci powinni otrzymywać dzienną dawkę ATO w wysokości 0,15 mg na kilogram masy ciała, podawanego we wlewie dożylnym przez 2 godziny oraz ATRA w dawce 45 mg/m² dziennie w postaci doustnej, w dwóch równych dawkach,

aż do całkowitej remisji hematologicznej lub przez maksymalnie 60 dni. Następnie w ramach terapii konsolidującej zakłada się 4 cykle ATO (0,15 mg/kg mc.), składające się z 4 tygodni podawaniu leku (przez 5 dni w tygodniu) i 4 tygodni, w których pacjenci nie otrzymują trójtlenku arsenu. Jednocześnie przeprowadza się 7 cykli kuracji ATRA (45 mg/m² dziennie), gdzie jeden cykl obejmuje 2 tygodnie przyjmowania leku oraz 2 tygodnie przerwy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Tabela 21. Skuteczność terapii

Parametr	Wartość parametru		Źródło	
	ATRA + ATO	ATRA + IDA		
Odsetek remisji hematologicznych	0,9845	0,9635	Platzbecker 2016	
Odsetek pacjentów zakwalifikowanych do badania PCR	0,9055	0,9015	Platzbecker 2016	
Odsetek remisji molekularnych (wśród osób zakwalifikowanych do PCR)	Pierwsza linia	1	0,9832	Platzbecker 2016
	Druga linia (indukcja+1 cykl konsolidacji)	0,8	0,7	Raffoux 2003 (dla ATRA+IDA przyjęto wartość zgodnie z opiniami ekspertów)
	Druga linia (konsolidacja)	1	1	Brak różnic
	Po alloSCT	0,9811	0,9811	Holter Chakrabarty 2014 (dane zacytane z wykresu dla autoSCT/ dla alloSCT założono identyczny poziom remisji)
	Po autoSCT	0,9811	0,9811	
Prawdopodobieństwo nawrotu po remisji	Po 24 miesiącach	0,0090	0,082	Platzbecker 2016
	Po 48 miesiącach (przy braku nawrotu po 24 miesiącach)	0,0190	0,139	Platzbecker 2016
Nawrót w stanie remisji po drugiej linii leczenia	Prawdopodobieństwo nawrotu	0,59	0,59	Skumulowane (3-letnie) prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w grupie chorych nie poddanych przeszczepowi z rejestru European Leukemia Net
	Czas nawrotu (miesiące)	36	36	
Prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po wykonaniu przeszczepu alloSCT	0,39	0,39	Skumulowane (3-letnie) prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w grupie chorych po przeszczepie z rejestru European Leukemia Net	
Prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po wykonaniu przeszczepu autoSCT	0,37	0,37		

Tabela 22. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek [lata]	46	Mediana wieku pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL (zaokrąglenie w dół do pełnych wartości na podstawie badania Platzbecker 2016)
Odsetek mężczyzn	49%	Na podstawie badania Platzbecker 2016
Waga [kg]	70	AWA AOTMIT 2012
Powierzchnia ciała (BSA) [m ²]	1,73	

Użyteczności stanów zdrowia

Tabela 23. Wyjściowe wartości użyteczności

Etap	Nazwa stanu w modelu	Wartość przyjęta w analizie	Źródło wartości pierwotnej
		Użyteczność	
Pierwsza linia leczenia	Indukcja	0,739	Woods 2012
	Konsolidacja	0,739	Woods 2012
	Pierwsza remisja molekularna (remisja 0-2 lata)	0,773	Beusterien 2010
	Remisja +2r	0,849	Jak dla populacji ogólnej
Druga linia leczenia	Indukcja + 1 cykl konsolidacji	0,673	Woods 2012
	Konsolidacja	0,702	Woods 2012
	Remisja molekularna	0,702	Beusterien 2010
Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)	Allogeniczny SCT	0,687	Breitscheidel 2008 Rochau 2014
	Autologiczny SCT	0,687	Breitscheidel 2008 Rochau 2014
	Remisja molekularna po auto/alloSCT	0,687	Rochau 2014

Leczenie paliatywne	0,4	Morton 2009
Zespół mielodysplastyczny (MDS)	0,4	Cooperberg 2012
Zgon	0,0	-

Tabela 24. Wyjściowe wartości obniżenia użyteczności

Zdarzenie		Wartość przyjęta w analizie	Źródło
		Zastosowana wartość obniżenia użyteczności	
Hospitalizacja		-0,02	Założenie autorów modelu
Ciężkie działania niepożądane	Trombocytopenia (stopień 3-4, > 15 dni)	-0,18	Attard 2014
	Neutropenia (stopień 3-4, > 15 dni)	-0,18	Attard 2014
	Infekcja/zakażenie	-0,15	Platzbecker 2016 Stevenson 2014
	Leukocytoza	-0,08	Założenie autorów modelu
	Toksyczne uszkodzenie wątroby	-0,20	Choi 2013
	Neurotoksyczność	-0,21	Prica 2014
	Zespół różnicowania APL	-0,12	Założenie autorów modelu
	Zdarzenia sercowe	-0,16	Nshimyumukiza 2013
Wydłużenie odstępu QT		-0,001	Założenie autorów modelu
Acute GvHD		-0,08	Breitscheidel 2008
Chronic GvHD		-0,08	Założenie autorów modelu / identyczna wartość jak dla Acute GvHD

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty wnioskowanej technologii medycznej;
- koszty leków wchodzących w skład poszczególnych schematów leczenia;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania;
- koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych szpiku oraz koszty dalszego leczenia pacjentów po przeszczepie;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty leczenia „ratunkowego”

Tabela 25. Zestawienie parametrów kosztowych w modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Parametry kosztowe		
Koszty ATO		Produkt Trisenox jest obecnie refundowany.
Koszty ATRA	Koszt refundacji za 1 mg: 1,10 PLN	Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ.
Koszty chemioterapii (IDA, MTZ, MTX, 6-MP)	koszt za 1 mg: IDA – 80,51 PLN; MTZ – 13,61 PLN; MTX – 0,07 PLN; 6-MP – 0,01 PLN	Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ. W niniejszej analizie za koszt 1 mg przyjęto minimum z wszystkich wartości dla danej substancji.
Koszty podania leków	Indukcja - 53 089,03 PLN Konsolidacja – 624,00 PLN / osobodzień Lub 104,00 w ramach porady ambulatoryjnej	Koszt ustalony zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ oraz statystyką JGP NFZ
Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	450,00 PLN	Zgodnie z Zarządzeniem Nr 73/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.

Koszty przeszczepu	54 150,84 autoSCT 138 155,89 alloSCT (spokrewniony) 272 735,68 alloSCT (niespokrewniony)	Na podstawie statystyki JGP NFZ i danych POLTRANSPLANT
Koszty monitorowania/leczenia po przeszczepie	22 280,33 PLN (alloSCT) 1 160,00 PLN (autoSCT)	Przyjęto odpowiednio minimalny oraz maksymalny koszt związany z leczeniem po przeszczepie alloSCT . Nie rozpatrywano zmiany kosztu monitorowania/leczenia po autoSCT .
Koszty leczenia działań niepożądanych	trombocytopenia – 2 858,17 PLN neutropenia – 3 470,91 infekcje i gorączki o nieznanym przyczynie – 1 924,00	W ramach analizy wrażliwości przetestowano podejście wysoce konserwatywne zakładające brak dodatkowych kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych.
Koszty leczenia ratunkowego	37 856,28 PLN/miesiąc	Wyznaczono w oparciu o wycenę NFZ kosztu hospitalizacji w leczeniu re-indukującym oraz przeszczepu alloSCT z uwzględnieniem przyjętej mediany przeżycia chorych w stanie End of life state
Koszty leczenia <u>Acute GvHD</u> oraz <u>Chronic GvHD</u>	20 299,46 = Acute GvHD 4 494,32 = Chronic GvHD	Na podstawie statystyki JGP NFZ

Dyskontowanie

W analizie uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wnioskodawca w modelu ekonomicznym wykazał istotną różnicę terapii ATO + ATRA nad ATRA + CT w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość, pomimo że w badaniu APL0406 nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy ww. interwencjami w ocenie jakości życia.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA) z perspektywy NFZ. W nawiasach przedstawiono wyniki z RSS

Parametr	ATO+ATRA	AIDA (ATRA+IDA)
Koszt leczenia [zł]	307 211	378 903
Koszt inkrementalny [zł]	-71 693	
Efekt [QALY]	15,17	11,32
Efekt inkrementalny [QALY]	3,85	
ICUR [zł/QALY]	ATO+ATRA terapia dominująca	

ATRA - kwas all-trans-retynowy; ATO - trójtlenek arsenu; IDA - idarubicyna.

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy płatnika publicznego wskazują na **dominację** strategii z użyciem produktu Trisenox. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATRA+ATO w miejsce schematu AIDA jest tańsze i skuteczniejsze.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki kosztów i konsekwencji, w tym oszacowanie uwzględnionych kategorii kosztowych.

Tabela 27. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Parametr	Interwencja	Komparator
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>		
Koszty całkowite [PLN]	307 211	378 903
Koszt leków [PLN]		
Koszt podania leków [PLN]		

Parametr	Interwencja	Komparator
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	■	■
Koszt AEs [PLN]	■	■
Koszt HSCT [PLN]	■	■
Koszt leczenia „ratunkowego” [PLN]	■	■
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>		
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	15,17	11,32
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	18,31	14,18

Komentarz AOTMiT

Na wyższy koszt całkowity stosowania alternatywnego schematu ATRA + IDA w porównaniu do stosowania interwencji wnioskowanej wpływ mają przede wszystkim założenia dotyczące oszacowania następujących kategorii kosztowych:

- koszt podania leków;
- koszt HSCT;
- koszt związany z leczeniem działań niepożądanych;
- kosztu leczenia ratunkowego.

Oszacowania wnioskodawcy wykazały, że wartości powyższych kategorii kosztowych są wyższe po stronie komparatora i mają istotny wpływ na koszt całkowity.

Uwagi AOTMiT odnośnie niepewności dotyczących przyjętych przez wnioskodawcę założeń przedstawiono w rozdziale 5.3.3. *Ocena danych wejściowych do modelu.*

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 28. Wyniki analizy progowej dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA) z perspektywy NFZ. W nawiasie przedstawiono w wyniku z RSS.

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]
Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy / § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań (...)	68 128,60 ■

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 68 128,60 PLN ■. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Ze względu na fakt, że analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie APL0406 dowodzące wyższości ATO+ATRA nad komparatorem (ATRA + chemioterapia), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Patrz rozdział „4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności”- wyniki dla punktu końcowego: prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) po 24 miesiącach.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie było w opinii wnioskodawcy obarczone największą niepewnością.

¹ 130 002 PLN

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z analizą ekonomiczną wnioskodawcy, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy:

1. Analiza podstawowa.
2. Średnia masa (68 kg) oraz powierzchnia ciała (1,79 m²) z analizy wpływu na budżet Kruse 2015.
3. Brak uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych (0,00 PLN).
4. Maksymalny i minimalny koszt monitorowania oraz leczenia po przeszczepie *alloSCT*.
5. Skumulowane prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu w oparciu o pracę de Botton 2005.
6. Maksymalne i minimalne prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po leczeniu II rzutu.
7. Maksymalne i minimalne prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po przeszczepie *auto/alloSCT*.
8. Brak dyskontowania (0% dla kosztów i 0% dla efektów).
9. Horyzont czasowy – 30 lat.
10. Horyzont czasowy – 4 lata (zbliżony do horyzontu czasowego badania klinicznego APL0406)
11. Maksymalne i minimalne skumulowane prawdopodobieństwo nawrotu po uzyskaniu remisji
12. Wariant dodatkowy analizy wrażliwości z uwzględnieniem tylko parametrów o wykazanej znamienności statystycznej

We wszystkich wariantach (z wyjątkiem wariantu z 4-letnim horyzontem czasowym analizy) strategia z użyciem produktu Trisenox (ATRA+ATO) jest opcją dominującą. W przypadku skrócenia horyzontu czasowego z 54 letniego (dożywotniego) na 4 letni (zbliżony do horyzontu czasowego badania klinicznego). Wykazano, że strategia z użyciem produktu Trisenox (ATRA + ATO) z opcji dominującej stała się strategią droższą i skuteczniejszą w porównaniu do stosowania alternatywnego schematu ATRA + IDA. Oszacowany ICUR dla porównania ATRA+ATO vs AIDA w powyższym wariantcie analizy wrażliwości wyniósł 649 509 PLN/QALY (). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast w sytuacji skrócenia horyzontu do 1 roku wskaźnik ICUR dla porównania terapii ATRA+ATO z AIDA wynosi 21 881 427 PLN/QALY.

Komentarz AOTMiT

Powyższe wyniki i wnioski zostały zaprezentowane w analizie ekonomicznej, jednakże analiza wrażliwości w dołączonym do wniosku modelu farmakoekonomicznym uwzględnia również parametry, których testowanie wiąże się ze zmianą wnioskowania:

- zmniejszenie o 50% odsetka remisji hematologicznych po I linii w ramieniu ATRA+ATO;
- zmniejszenie o 50% odsetka remisji molekularnych po I linii w ramieniu ATRA+ATO;
- zwiększenie o 50% prawdopodobieństwa nawrotu po remisji (24 miesiące) w ramieniu ATRA+IDA;
- zmniejszenie o 50% prawdopodobieństwa nawrotu po remisji (48 miesięcy) w ramieniu ATRA+IDA;
- zwiększenie o 50% kosztu ATO.

Wyniki analizy wrażliwości dla powyższych parametrów wykazały, że strategia z użyciem produktu Trisenox (ATRA + ATO) z opcji dominującej stała się strategią droższą i skuteczniejszą w porównaniu do stosowania alternatywnego schematu ATRA + IDA. Oszacowany ICUR dla każdego z powyższych wariantów znajdował się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, w przypadku uwzględnienia RSS dla produktu Trisenox strategia ATRA+ATO jest w 80,9% przypadków opcją dominującą (tj. strategią tańszą i bardziej efektywną). Ponadto w 97,4% przypadków współczynnik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności (130 002 PLN/QALY).

W przypadku nie uwzględnienia RSS dla produktu Trisenox strategia ATRA+ATO jest w 74,6% przypadków opcją dominującą (tj. strategią tańszą i bardziej efektywną). Ponadto w ok. 97% przypadków współczynnik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności (130 002 PLN/QALY).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną technologię porównano z aktualnie stosowanym i finansowanym schematem ATRA +AIDA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Nie rozważano perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego i świadczeniobiorcy z uwagi na brak współpłacenia ze strony pacjenta
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (54 letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

„Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na prawdopodobieństwach progresji wyznaczonych w oparciu o badanie APL0406. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój postępu choroby (APL) i wpływu optymalnej terapii pierwszej linii na efekty leczenia. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników.

Podstawowym założeniem przyjętym w modelu jest przyjęcie utrzymywania się efektu terapeutycznego w czasie (m.in. w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa nawrotów w oparciu o badanie AML0406). Wyniki analizy klinicznej, w szczególności w zakresie analizy skuteczności praktycznej potwierdzają prawidłowość przyjętych efektów w modelu (w trakcie 12 miesięcznej obserwacji grupy pacjentów leczonych ATO+ATRA nie zdiagnozowano nawrotu choroby, zaś remisja całkowita (CM) wystąpiła u 98% leczonych). Dodatkowo zgodnie z pracą Douer 2013 tzw. późne nawroty choroby praktycznie nie występują i chorzy u których stan remisji utrzymywał się powyżej 5 lat mogą zostać uznani za wyleczonych, stąd minimalne prawdopodobieństwo nawrotów w grupie leczonych ATO+ATRA w okresie obserwacji (ponad 50 miesięcy) determinuje długotrwałe utrzymywanie efektu terapeutycznego. Ponadto w oparciu o pracę Zhu 2016 w okresie 12-letnim przeżycie wolne od objawów choroby (DFS) wśród pacjentów leczonych schematem ATO+ATRA wyniosło 92,6% (grupa niskiego/pośredniego ryzyka), co w porównaniu z wartością 90,3% z modelu CUA dla 12-letniego horyzontu czasowego wskazuje na prawidłowe podejście analityczne w zakresie analizowanego problemu.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia w modelu kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu terapii II rzutu oraz w przypadku kolejnego nawrotu choroby. Wprowadzenie uśrednionego kosztu terapii

„ratunkowej” („End of life state”) w modelu CUA stanowi podejście konserwatywne, gdyż z uwagi na względnie wysoki odsetek nawrotów w grupie komparatora (AIDA) i tym samym znacznie większe prawdopodobieństwo terapii kolejnych rzutów, uśrednione koszty zamiast kosztów kolejnych linii terapii znacząco ograniczają koszty po stronie komparatora.

Ponadto w modelu CUA w oparciu o wyniki badania AML17 rozważono różnice na korzyść interwencji w zakresie liczby niezbędnych transfuzji i czasu trwania antybiotykoterapii zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Należy zauważyć, iż w pracy AML17 zastosowany schemat i dawkowanie ATO jest wyraźnie odmienny od przedstawionego w ChPL Trisenox®]. Ponadto struktura oraz główne założenia modelu CUA opierają się na badaniu APL0406 (Lo-Coco 2013/Platzbecker 2016), w którym to nie przedstawiono danych dotyczących liczby niezbędnych transfuzji i czasu trwania antybiotykoterapii. Na podstawie powyższych danych zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne zakładające, że koszty leczenia dodatkowego (transfuzje/antybiotykoterapia) są kosztami nieróżniącymi rozpatrywane opcje terapeutyczne (0,00 PLN). Dodatkowym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia mniejszego zużycia ATO w trakcie leczenia I linii (zgodnie z badaniem APL0406 część chorych wymagało czasowego odstawienia leku spowodowanego działaniami niepożądanymi). Niniejsze założenie jest podejściem konserwatywnym, gdyż w sposób znaczący zwiększa koszty po stronie interwencji.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu wnioskodawcy wydaje się odpowiadać przebiegowi życia pacjenta z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem. Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów w I linii leczenia, w której aktualnie stosowany jest schemat ATRA + IDA. W przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu (ATRA+ATO albo AIDA) schemat leczenia II linii obejmuje aktualnie refundowaną strategię ATO+ATRA ± rozważenie przeszczepu. Natomiast leczenie schematem AIDA w ramach II linii dotyczy tylko pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi w ramach leczenia I linii ATO+ATRA oraz pacjentów, u których po uzyskaniu remisji nastąpił tzw. „wczesny nawrót” APL w okresie pierwszych 24 miesięcy po leczeniu ATRA+ATO. Należy jednak zwrócić uwagę, że, zgodnie ze stanowiskiem prof. dr hab. n. med. Jędrzejczaka (Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii), kwalifikacja do przeszczepu może nastąpić już po I linii leczenia.

Schemat dawkowania uwzględnionych w modelu strategii terapeutycznych jest zgodny z zalecanym protokołem LPA 2005 oraz badaniem APL0406.

Generowane przez model wyniki, wykazały, że **stosowanie alternatywnego schematu ATRA + IDA charakteryzuje wyższym kosztem stosowania** w porównaniu do schematu wnioskowanego. Wynika to przede wszystkim z wrażliwości parametru *prawdopodobieństwa nawrotu po remisji w I linii*, mającego istotny wpływ na wysokość współczynnika ICUR.

Wyższe prawdopodobieństwa nawrotu po remisji w I linii leczenia ustalone dla komparatora wpływa na większe prawdopodobieństwo przejścia kolejnych linii leczenia, a tym samym determinuje wyższe koszty związane z:

- przeprowadzeniem przeszczepu,
- hospitalizacją związaną podaniem chemioterapeutyków w kolejnej linii indukcyjnej, konsolidacji i ewentualnym podtrzymaniu,
- leczeniem ratunkowym po nawrocie po wykonaniu przeszczepu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność

Podstawowe parametry skuteczności klinicznej zaczerpnięto z głównego badania RCT APL0406, badania Raffoux 2003 oraz raportu European LeukemiaNet. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano 50% zakres zmienności parametrów przyjętych w analizie podstawowej.

Przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące *prawdopodobieństwa nawrotu po remisji w I linii* oparte są na podstawie skumulowanej częstości nawrotów dla populacji *extended cohort* badania APL0406, jednakże ze względu na istotny wpływ powyższego parametru na generowane przez model wyniki, w ramach dodatkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję zdecydowano się przetestować parametry skuteczności dotyczące skumulowanej częstości nawrotów dla populacji podstawowej z badania APL0406.

Użyteczności

W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia.

Koszty

W celu uwzględnienia średniego kosztu leczenia ratunkowego (pacjenci w stanie „*End of life state*” po nawrocie choroby lub nieudanym autoSCT/allSCT) w modelu przyjęto sumę kosztu hospitalizacji w trakcie indukcji (53 089,03 PLN) oraz kosztu przeszczepu *alloSCT* (249 764,22 PLN) skorygowaną czasem przeżycia pacjentów. Ze względu na fakt, iż jest to kategoria kosztowa istotnie wpływająca na wysokość kosztu całkowitego ramienia komparatora, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję zdecydowano się przedstawić alternatywne wyniki nieuwzględniające kosztów przeszczepu w ramach leczenia ratunkowego.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono ocenę konwergencji, w ramach której przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Odnaleziono 2 analizy spełniające kryteria włączenia, obu pracach przeprowadzono analogiczne, jak w niniejszej analizie, porównanie schematów ATRA+ATO vs ATA+IDA wskazując, że leczenie z zastosowaniem ATO jest opcją kosztowo-efektywną.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją. Niemniej jednak w oparciu o pracę Zhu 2016 w okresie 12-letnim przeżycie wolne od objawów choroby (DFS) wśród pacjentów leczonych schematem ATO + ATRA wyniosło 92,6% (grupa niskiego/pośredniego ryzyka), co w porównaniu z wartością 90,3% z modelu CUA dla 12-letniego horyzontu czasowego (ramie interwencji) wskazuje na konserwatywne podejście analityczne w zakresie analizowanego problemu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości, w której zdecydowano się przetestować wyniki skumulowanej częstości nawrotów dla populacji podstawowej z badania APL0406 (1% w ramieniu ATO + ATRA; 6% w ramieniu ATRA + CT), a także alternatywne koszty leczenia ratunkowego nieuwzględniające kosztów przeszczepu.

Tabela 30. Wyniki analizy obliczeń własnych dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA) z perspektywy NFZ. W nawiasach przedstawiono wyniki z RSS

Parametr	ATO+ATRA	AIDA(ATRA+IDA)
Koszt leczenia [zł]	262 246 []	166 214 []
Koszt inkrementalny [zł]	96 031 []	
Efekt [QALY]	15,83	14,30
Efekt inkrementalny [QALY]	1,53	
ICUR [zł/QALY]	62 777 []	

ATRA - kwas all-trans-retynowy; ATO - trójtlenek arsenu; IDA - idarubicyna.

Tabela 31. Zestawienie kosztów

Parametr	Interwencja	Komparator
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>		
Koszty całkowite [PLN]	262 246 []	166 214 []
Koszt leków [PLN]	[]	[]
Koszt podania leków [PLN]	[]	[]

Parametr	Interwencja	Komparator
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	■	■
Koszt AEs [PLN]	■	■
Koszt HSCT [PLN]	■	■
Koszt leczenia „ratunkowego” [PLN]	■	■

Przeprowadzone przez Agencję wyniki analizy wrażliwości wykazały, że strategia z użyciem produktu Trisenox (ATRA + ATO) z opcji dominującej stała się strategią droższą i skuteczniejszą w porównaniu do stosowania alternatywnego schematu ATRA + IDA. Oszacowany ICUR dla porównania ATRA+ATO vs AIDA w powyższym wariancie analizy wrażliwości wyniósł 62 777 PLN/QALY (■). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu; ATO) stosowanego do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA), charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).

Analizę opłacalności przeprowadzono jako porównanie trójtlenku arsenu (ATO) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ATRA) ze schematem opartym na kwasie all-trans-retynowym (ATRA) podawanym z chemioterapią (idarubicyna, mitoksantron, metotreksat oraz 6-merkaptopuryna).

W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym. Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy płatnika publicznego wskazują na **dominację** strategii z użyciem produktu Trisenox. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATRA+ATO w miejsce schematu AIDA jest tańsze i skuteczniejsze.

Wnioskodawca w modelu ekonomicznym wykazał istotną różnicę terapii ATO + ATRA nad ATRA + CT w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość, pomimo że w badaniu APL0406 nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy ww. interwencjami w ocenie jakości życia.

Generowane przez model wyniki, wykazały, że **stosowanie alternatywnego schematu ATRA + IDA charakteryzuje wyższym kosztem stosowania** w porównaniu do schematu wnioskowanego. Wynika to przede wszystkim z wrażliwości parametru *prawdopodobieństwa nawrotu po remisji w I linii*, mającego istotny wpływ na wysokość współczynnika ICUR.

Wyższe prawdopodobieństwa nawrotu po remisji w I linii leczenia ustalone dla komparatora wpływa na większe prawdopodobieństwo przejścia kolejnych linii leczenia, a tym samym determinuje wyższe koszty związane z:

- przeprowadzeniem przeszczepu,
- hospitalizacją związaną podaniem chemioterapeutyków w kolejnej linii indukcji, konsolidacji i ewentualnym podtrzymaniu,
- leczeniem ratunkowym po nawrocie po wykonaniu przeszczepu.

Przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące prawdopodobieństwa nawrotu po remisji w I linii oparte są na podstawie skumulowanej częstości nawrotów dla populacji *extended cohort* badania APL0406, jednakże ze względu na istotny wpływ powyższego parametru na generowane przez model wyniki, w ramach dodatkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję zdecydowano się przetestować parametry skuteczności dotyczące skumulowanej częstości nawrotów dla populacji podstawowej z badania APL0406.

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości, w której zdecydowano się przetestować wyniki skumulowanej częstości nawrotów dla populacji podstawowej z badaniem APL0406 (1% w ramieniu ATO + ATRA; 6% w ramieniu ATRA + CT), a także alternatywne koszty leczenia ratunkowego nieuwzględniające kosztów przeszczepu.

Przeprowadzone przez Agencję wyniki analizy wrażliwości wykazały, że strategia z użyciem produktu Trisenox (ATRA + ATO) z opcji dominującej stała się strategią droższą i skuteczniejszą w porównaniu do stosowania alternatywnego schematu ATRA + IDA. Oszacowany ICUR dla porównania ATRA+ATO vs AIDA w powyższym

wariancie analizy wrażliwości wyniósł 62 777 PLN/QALY ([REDACTED]). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ w przypadku refundacji produktu Trisenox w indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym, charakteryzującą się translokacją t (15;17) i/lub obecnością genu PML/RAR-alfa.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono tylko z perspektywy NFZ. Nie uwzględniono perspektywy wspólnej, ponieważ w ramach chemioterapii pacjent otrzymuje leki bezpłatnie.

Horyzont czasowy

5 lat (listopad 2017 – październik 2022).

Porównywane scenariusze

Scenariusz istniejący

Produkt Trisenox nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu (nowo zdiagnozowani pacjenci z APL niskiego/pośredniego ryzyka), uwzględniono refundację produktu Trisenox u dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie APL i u dzieci z APL.

Scenariusz nowy

Zakłada uzyskanie przez Trisenox dodatkowego wskazania refundacyjnego w analizowanej populacji i zakwalifikowanie go do istniejącej grupy limitowej "1109.0, Trójtlenek arsenu" - lek stosowany w ramach chemioterapii z kategorią odpłatności dla świadczeniobiorcy – „bezpłatny”.

Udziały w rynku

Przyjęto założenie, iż w scenariuszu nowym wnioskowana technologia zastąpi stosowany dotychczas schemat leczenia: ATRA + chemioterapia.

Tabela 34. Przyjęte w modelu udziały w rynku

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
scenariusz istniejący					
ATO + ATRA	0%	0%	0%	0%	0%
ATRA + chemioterapia	100%	100%	100%	100%	100%
scenariusz nowy					
ATO + ATRA	100%	100%	100%	100%	100%
ATRA + chemioterapia	0%	0%	0%	0%	0%

ATO – trójtlenek arsenu; ATRA – kwas all-trans-retynowy.

Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych (minimalny i maksymalny), w ramach których rozważano wpływ na wyniki parametrów wskazanych w Tabeli 35.

Tabela 35. Kluczowe założenia dotyczące analizowanych scenariuszy i wariantów

Parametr		Wartość	Uzasadnienie
scenariusz nowy i istniejący			
odsetek AML wśród białaczek szpikowych		54,50%	na podstawie danych KRN i Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych
odsetek APL wśród AML	wariant minimalny	5%	AWA AOTM-OT-4352-2/2012 / <i>Dmoszyńska 2011</i>
	wariant podstawowy	6,5%	
	wariant maksymalny	8%	
odsetek APL z niskim/pośrednim ryzykiem	wariant minimalny	61,7%	<i>Hołowiecka-Góral 2007</i>
	wariant podstawowy	76,57%	średnia z 4 badań: <i>Burnett 2015, Powell 2010, Sanz 2000, Zhu 2016</i>
	wariant maksymalny	76,57%	

Inne założenia

W ramach analizy przyjęto założenie, iż APL z translokacją t(15;17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa występuje u wszystkich chorych na ostrą białaczkę promielocytową.

Dawkowanie i długość terapii schematem ATO + ATRA oraz ATRA + chemioterapia w fazie indukcji remisji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego przyjęto na podstawie publikacji *Lo-Coco 2013*. Przyjęte dawkowanie trójtlenku arsenu jest zgodne z ChPL Trisenox. Natomiast opisana w w/w publikacji terapia ATRA + chemioterapia opiera się na schemacie AIDA2000 opracowanym przez włoską grupę GIMEMA.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Podstawą obliczeń dotyczących liczebności populacji nowo diagnozowanych chorych na APL były dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). W pierwszej kolejności zebrano informacje o zachorowaniach i zgonach z powodu białaczek szpikowych (bez rozróżnienia na ostre i przewlekłe). Należy mieć na uwadze, że dane uzyskane z KRN dotyczą populacji > 15 r.ż., natomiast wnioskowane wskazanie obejmuje dorosłych, tj. osoby >18 r.ż.

Następnie w oparciu o Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych wyznaczono średni odsetek pacjentów z AML wśród nowo diagnozowanych chorych z białaczką szpikową (54,50%). Bazując na danych KRN i przyjętym wskaźniku występowania AML, metodą regresji liniowej oszacowano liczbę nowych chorych na AML w horyzoncie czasowym analizy, a następnie przeprowadzono prognozę liczebności populacji z nowo zdiagnozowaną APL (przy przyjętym założeniu, iż wskaźnik występowania APL wśród ostrych białaczek szpikowych wynosi 6,5%).

Dla określenia liczby osób nowo diagnozowanych z APL w poszczególnych okresach horyzontu czasowego analizy, wyznaczona została średnia ważona liczbą dni z poszczególnych prognoz rocznych, dla przykładu za I rok horyzontu (listopad 2017 – październik 2018) prognozowaną wielkość populacji z nowo zdiagnozowaną APL obliczono jako 61/365 dni x oszacowana liczba nowo diagnozowanych APL w 2017 r. + 304/365 dni x oszacowana liczba nowo diagnozowanych APL w 2018 r.

W celu wyznaczenia populacji docelowej (drosłych nowo zdiagnozowanych chorych na APL z niskim lub pośrednim ryzykiem) oparto się na wyznaczonej liczbie nowo zdiagnozowanych z APL w okresie horyzontu czasowego analizy i średnim odsetku chorych z niskim/pośrednim ryzykiem (patrz tabela 36).

Dodatkowo, uwzględniając wszystkie wskazania do leczenia preparatem Trisenox oraz refundowane wskazanie pozarejestacyjne (wnioskowane wskazanie + dorośli z nawracającą/oporną APL + osoby < 18 r.ż. z APL), oszacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ATO. Obliczenia oparto na tych samych danych i założeniach, na podstawie których oszacowano populację pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku. W ramach obliczeń tego wariantu uwzględniono dorosłych nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL wysokiego

ryzyka. W opinii Agencji nie jest to poprawne podejście, ponieważ osoby nowo zdiagnozowane z APL wysokiego ryzyka nie są populacją objętą wskazaniem zgodnym z ChPL ani wskazaniem pozarejestacyjnym objętym refundacją. Jednakże populacja ta nie była włączana do modelu AWB i nie wpływa na wyniki analizy.

Uwzględnione koszty

Autorzy AWB wykorzystali wyniki modelu CUA, które przeliczono na okresy roczne bez dyskontowania. W ramach analizy uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty wnioskowanej technologii medycznej;
- koszty leków wchodzących w skład poszczególnych schematów leczenia;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania;
- koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych szpiku oraz koszty dalszego leczenia pacjentów po przeszczepie;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty leczenia „ratunkowego”.

Koszt ATRA - technologii która wchodzi w skład obu porównywanych schematów leczenia ustalono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 23.02.2017 r. W przypadku chemioterapii, refundowane są 4 substancje: idarubicyna, mitoksantron, metotreksat oraz 6-merkaptopuryna. Ze względu na zbliżone wartości, w analizie za koszt 1 mg przyjęto minimum z wszystkich wartości dla danej substancji (zgodnie z obwieszczeniem MZ z 23.02.2017).

Za koszt podania leków przyjęto koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP S01 *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.* Wycenę punktową przyjęto zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ nr 129/2016/DSOZ, a średni koszt punktu na podstawie informatora o umowach NFZ. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapeutyków w postaci wlewu oraz koszt porady ambulatoryjnej związanej z podaniem leku uwzględniono w przypadku konsolidacji i ewentualnego leczenia podtrzymującego. Wycenę punktową osobodnia/porady przyjęto zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ nr 68/2016/DGL.

Ponadto założono, iż w fazie konsolidacji oraz leczenia podtrzymującego koszt podania leków doustnych będzie bezpłatny.

W przypadku monitorowania skuteczności terapii uwzględniono koszt badań w ramach świadczenia *Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych* (na podstawie informatora o umowach NFZ). Koszt związany z przeszczepem komórek krwiotwórczych oszacowano na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2016/DSOZ oraz AWA Iclusiq z 2016 r. Dodatkowo w ramach przeszczepu od niespokrewnionego dawcy uwzględniono koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku. Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w modelu znajduje się w rozdz. 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu.*

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (na podstawie AWB wnioskodawcy tabela 11 str. 18)

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	34	34	35	36	36
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	-	-	-	-	-
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	34 min. 21 maks. 42	34 min. 21 maks. 42	35 min. 22 maks. 43	36 min. 22 maks. 43	36 min.22 maks. 43

* dorośli z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem; ** taka sama liczba pacjentów jak w pierwszym wierszu tabeli wynika z założenia o 100% przejęciu udziałów dotychczasowych technologii już w I roku refundacji; niewielki wzrost populacji w poszczególnych latach jest efektem prognozowanej liczby chorych na APL

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	4 133 082	4 995 542	5 709 827	6 373 032	7 074 882
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	8 581 103	8 785 184	8 984 637	9 199 143	9 435 120
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	4 448 020	3 789 642	3 274 810	2 826 110	2 360 238

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę wykazały wzrost wydatków w wyniku rozszerzenia wskazania refundacyjnego.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantach podstawowym i porównawczym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją leku Trisenox stosowanego w ramach chemioterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 4,4 mln zł [redacted] w I roku;
- 3,8 mln zł [redacted] w II roku;
- 3,3 mln zł [redacted] w III roku;
- 2,8 mln zł [redacted] w IV roku;
- 2,4 mln zł [redacted] w V roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
----------	----------------------------	------------------------

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące liczebności populacji oparto na danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów, Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych oraz publikacji (patrz rozdz. 6.1.2.). Oszacowania wnioskodawcy zestawiono z danymi NFZ i opinią eksperta w rozdz. 6.3.1. <i>Ocena modelu wnioskodawcy.</i>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Nie uzasadniono wyboru 5-letniego horyzontu czasowego.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył, że Trisenox przejmie cały rynek we wnioskowanym wskazaniu „Zgodnie z wynikami analizy klinicznej oraz w oparciu o analizę problemu decyzyjnego wydaje się wysoce prawdopodobne, iż większość pacjentów będzie stosować w I linii leczenia wnioskowaną technologię medyczną”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	Wnioskowana technologia nie była dotychczas refundowana.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	W modelu nie rozważano jak rozszerzenie wskazania wpłynie na sprzedaż leku Trisenox w nawracającej/opornej APL w scenariuszu nowym. Wnioskodawca w scenariuszu istniejącym uwzględnił refundację produktu Trisenox w nawracającej/opornej APL, jednak nie wskazał dokładnie wiekości populacji, odnosząc się tylko do ilości zrefundowanych opakowań: 16,7 - 48,2. Ponadto wnioskodawca zaimplementował do budżetu wartości odnoszące się do kosztów opakowań produktu Trisenox w scenariuszu istniejącym () nie opisując metodologii liczenia tych kosztów. Brak informacji o kosztach i liczbie pacjentów stosujących produkt Trisenox w nawracającej/opornej APL w scenariuszu istniejącym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	patrz rozdz. 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	patrz rozdz. 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przyjął zakwalifikowanie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej "1109.0, Trójtlenek arsenu" - lek stosowany w ramach chemioterapii. Jest to grupa limitowa, w ramach której Trisenox jest obecnie refundowany w leczeniu dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie APL oraz u dzieci z APL.

W modelu przyjęto 5-letni horyzont czasowy (listopad 2017 – październik 2022). W ramach chemioterapii pacjent otrzymuje leki nieodpłatnie, stąd perspektywa wspólna nie została uwzględniona.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie polskich danych epidemiologicznych i publikacji. Z racji tego, iż Krajowy Rejestr Nowotworów uwzględnia jedynie dane dotyczące ostrej białaczki szpikowej,

dane niepewne dotyczące odsetka APL wśród ostrych białaczek szpikowych oraz odsetka APL z niskim i pośrednim ryzykiem, testowano w ramach analizy wrażliwości. Dane otrzymane od NFZ wskazują, iż liczba pacjentów z rozpoznaniem C92.4 w latach 2012-2016 wynosiła od 37 do 62 osób. Należy mieć na uwadze, iż dane NFZ uwzględniają pacjentów nowo zdiagnozowanych i tych z postacią nawracającą/oporną oraz nie zawierają informacji na temat ryzyka. Biorąc pod uwagę dane NFZ oraz założenie wnioskodawcy na temat odsetka APL niskiego/pośredniego ryzyka (77%) przewidywana liczebność populacji docelowej może wynosić 28-45 osób. Obliczenia te są zgodne z oszacowaniami wnioskodawcy zarówno w wariancie podstawowym, jaki i minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości. Przyjęta w modelu wielkość populacji docelowej jest także zbliżona do tej, która została oszacowana przez eksperta, czyli nie więcej niż 50 osób.

Jako technologię alternatywną dla wnioskowanej technologii wybrano stosowany dotychczas w I linii leczenia APL schemat: ATRA w połączeniu z chemioterapią. Wybór komparatora jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną, co potwierdza opinia eksperta.

Na podstawie wyników analizy klinicznej wnioskodawca założył, że w scenariuszu nowym Trisenox przejmie cały rynek dotychczasowych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu i będzie stosowany w ramach schematu ATO+ATRA. Natomiast w opinii eksperta w scenariuszu nowym dotychczasowy schemat leczenia nadal byłby stosowany np. w przypadku oporności na arsenik.

W ramach danych kosztowych do modelu AWB zaimplementowano wyniki analizy ekonomicznej, które przeliczono na okresy roczne bez dyskontowania.

Wyniki analizy przedstawiono bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W analizie wpływu na system ochrony zdrowia wykazano wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego wynikający z rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu Trisenox. Pomimo rosnącej liczby osób z populacji docelowej i wyższych wydatków płatnika publicznego na refundację samego produktu Trisenox obserwuje się, na podstawie wyników przedstawionych przez wnioskodawcę, iż całkowite wydatki na leczenie APL będą się systematycznie zmniejszać, tj. o ~ 0,52 mln PLN rocznie. Według wnioskodawcy, jest to związane z ograniczeniem liczby nawrotów po leczeniu I linii ATO + ATRA w porównaniu ze schematem ATRA + chemioterapia.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 40. Wyniki inkrementalne wariantów skrajnych w scenariuszu nowym [PLN]. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
wariant podstawowy					
Koszty sumaryczne	4 448 020	3 789 642	3 274 810	2 826 110	2 360 238
wariant minimalny					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty sumaryczne	2 758 397	2 350 110	2 030 842	1 752 585	1 463 679
wariant maksymalny					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty sumaryczne	5 474 487	4 664 175	4 030 536	3 478 290	2 904 908

W analizie wpływu na budżet przedstawiono wyniki dla scenariuszy skrajnych, które wykazały, że po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowego wskazania leku Trisenox nastąpi zmiana wydatków z perspektywy płatnika publicznego, stanowiących wydatki inkrementalne. W wariantcie minimalnym wyniosą one od 2,7 mln zł do 1,5 mln zł (). Natomiast w wariantcie maksymalnym wzrost wydatków wynosi między 5,5 a 2,9 mln zł ().

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ w przypadku refundacji produktu Trisenox w indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym, charakteryzującą się translokacją t (15;17) i/lub obecnością genu PML/RAR-alfa. Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach scenariusza istniejącego przyjęto aktualną sytuację – produkt Trisenox nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu (ale jest refundowany u osób dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie APL oraz u dzieci z APL). W ramach nowego scenariusza założono uzyskanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego wskazania. Ponadto przyjęto, że produkt Trisenox w ramach schematu ATO+ATRA przejmie całkowity udział dotychczasowego schematu ATRA+chemioterapia.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie polskich danych epidemiologicznych i publikacji, m.in. na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczących zachorowalności na białaczkę szpikową. Należy mieć na uwadze, że dane uzyskane z KRN dotyczą populacji > 15 r.ż., natomiast wnioskowane wskazanie obejmuje dorosłych, tj. >18 r.ż. Następnie w oparciu o Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczkę u Osób Dorosłych wyznaczono średni odsetek pacjentów z AML wśród nowo diagnozowanych chorych z białaczką szpikową. Ponadto przyjęto że średni odsetek APL wśród ostrych białacek szpikowych stanowi 6,5%, a APL z niskim/pośrednim ryzykiem stanowi 77% wszystkich ostrych białacek promielocytowych.

Przy oszacowaniu liczebności chorych kwalifikujących się do leczenia trójtlenkiem arsenu nie rozważano jak objęcie refundacją leku Trisenox w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL o niskim/pośrednim ryzyku wpłynie w kolejnych latach analizy na wielkość populacji stosującej ten lek z nawrotową/oporną APL. Wnioskodawca w scenariuszu istniejącym uwzględnił refundację produktu Trisenox w nawracającej/opornej APL, jednak nie wskazał dokładnie wielkości populacji, odnosząc się tylko do ilości zrefundowanych opakowań. Uwzględnienie refundacji leku Trisenox u pacjentów z nawrotową/oporną APL tylko w scenariuszu istniejącym zaniża koszty inkrementalne.

Dla obliczenia kosztów autorzy AWB wykorzystali wyniki modelu CUA, które przeliczono na okresy roczne bez dyskontowania.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawione przez wnioskodawcę wykazały, że rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla produktu Trisenox spowoduje wzrost wydatków dla płatnika publicznego wielkości 4,4 mln PLN () w I roku. W V roku wzrost wynosiłby 2,4 mln (). Zmniejszenie wydatków w kolejnych latach horyzontu wyjaśnia wnioskodawca: „Z uwagi na korzystny wpływ leczenia produktem Trisenox na ograniczenie nawrotów, wydatki inkrementalne płatnika publicznego zmniejszyłyby się o ok 0,52 mln PLN rocznie.”

Pomimo, iż w analizie ekonomicznej wykazano, że terapia schematem ATRA+ATO jest dominująca (tańsza i skuteczniejsza) w 54-letnim horyzoncie czasowym w porównaniu z dotychczasowym schematem AIDA (patrz rozdz. 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy), zaimplementowane koszty do AWB pochodzą z analizy ekonomicznej z pierwszych 5 lat, stąd w AWB wykazano dodatkowe wydatki dla płatnika publicznego (dla przykładu: zaimplementowane koszty dla I roku ATRA+ATO i AIDA wynoszą odpowiednio 253 418 PLN i 122 059 PLN).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach racjonalizacji wydatków zaproponowano wygenerowanie oszczędności poprzez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu.

Upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu można osiągnąć różnymi sposobami. Informacja o tańszych odpowiednikach ma na celu zaznajomienie społeczeństwa z korzyściami wynikającymi ze stosowania produktów tańszych niż limit, którymi są zarówno oszczędności dla pacjenta, jak i niższe wydatki ponoszone przez płatnika.

Oczekiwany efektem upowszechnienia takich informacji są oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej. Nastąpi wzrost udziału w rynku leków tańszych, co doprowadzi do trwałego obniżenia podstaw limitu w wielu grupach limitowych – będzie to główny mechanizm generujący oszczędności dla płatnika. Co więcej, przed przesunięciem podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej również zostaną wygenerowane oszczędności poprzez finansowanie leków tańszych niż limit. Dodatkowym efektem może być wzrost konkurencyjności cenowej i presja na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach.

Szczegółowe obliczenia efektów interwencji oszczędnościowej zaprezentowane w dalszej części analizy dotyczą przykładowych grup limitowych, jednakże przedstawione rozwiązanie swoim zasięgiem nie ogranicza się jedynie do tych grup. W celu uwolnienia środków finansowych w budżecie płatnika, zaprezentowano skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej: **83.0**, Hormony tarczycy - lewotyroksyna do stosowania doustnego

Zastosowanie proponowanego rozwiązania oszczędnościowego spowoduje uwolnienie środków w wysokości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Przedstawiona symulacja proponowanego rozwiązania oszczędnościowego przeprowadzona dla grupy limitowej nr 83.0 (Hormony tarczycy - lewotyroksyna do stosowania doustnego) prowadzi do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ w wysokości **5,10 mln PLN** rocznie (scenariusz pesymistyczny). Kwota ta pozwala całkowicie zrekompensować wzrost wydatków płatnika związanych z objęciem refundacją przedmiotowego produktu leczniczego wykazanych w AWB.

Uwzględniając fakt, że proponowane działanie wpłynie także na pozostałe grupy limitowe obliczono, że oszczędności dla całego budżetu NFZ przeznaczonego na refundację apteczną, nawet przy założeniu uzyskania oszczędności na poziomie 5-krotnie niższym od odsetka oszczędności uzyskanego w przykładowej grupie limitowej, wyniosą ok. **221,25 mln PLN** rocznie (scenariusz bazowy). Przyjmując natomiast, że oszczędności dla całkowitego budżetu NFZ przeznaczonego na finansowanie produktów dostępnych w aptece na receptę będą 2-krotnie niższe od odsetka oszczędności uzyskanego w przykładowej grupie limitowej, wyniosą one ok. **553,12 mln PLN** rocznie (scenariusz optymistyczny).

Tabela 41. Prognoza rocznych oszczędności [PLN].

Roczna kwota refundacji		koszt inkrementalny
brak rozwiązania oszczędnościowego	rozwiązanie oszczędnościowe	
wariant pesymistyczny		
36 271 186	31 169 955	-5 101 231
wariant bazowy		
7 865 661 000	7 644 413 478	-221 247 522
wariant optymistyczny		
7 865 661 000	7 312 542 194	-553 118 806

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Trisenox we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa.

przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.05.2017 przy zastosowaniu słowa kluczowego *Trisenox*, *arsenicum trioxidum*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną (zawieszoną). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne, bezpieczeństwo oraz efektywność kosztową produktu. Australijska organizacja rekomenduje finansowanie trójtlenku arsenu (analogiczny produkt Phenasen) także u pacjentów z APL z wysokim ryzykiem ale jednocześnie zwraca uwagę na konieczność obniżenia ceny leku. Rekomendacja walijska została wstrzymana ze względu na brak wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla Trisenox

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC Australia 2015	Trójtlenek arsenu (Phenasen) w I linii leczenia APL	Rekomenduje się finansowanie trójtlenku arsenu (PHENASEN) w I linii leczenia u pacjentów z APL z niskim, pośrednim oraz wysokim ryzykiem (w schemacie ATO + ATRA ± chemioterapia). Przedstawiony ICER był na granicy opłacalności ale wg PBAC jest to akceptowalne biorąc pod uwagę relatywnie małą populację osób mających stosować tę terapię. PBAC zauważa, że rozszerzenie refundacji do I linii leczenia będzie skutkowało wzrostem liczby pacjentów stosujących ATO i z tego powodu zaleca obniżenie ceny.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH Kanada 2014	Trisenox w skojarzeniu z ATRA w I linii leczenia w indukcji remisji i/lub konsolidacji u pacjentów z niskim lub pośrednim ryzykiem.	pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) rekomenduje finansowanie trójtlenku arsenu w tym wskazaniu ze względu na korzyści kliniczne, efektywność kosztową oraz oczekiwania pacjentów (dłuższa remisja, lepsza jakość życia, bezpieczeństwo terapii). Leczenie schematem ATRA + chemioterapia charakteryzuje się krótko- i długookresową toksycznością. Dlatego też potrzeba terapii o lepszym profilu bezpieczeństwa oraz co najmniej takiej samej skuteczności jak dotychczasowe leczenie.
All Wales Medicines Strategy Group AWMSG Walia 2017	Trisenox w indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem w skojarzeniu z ARTA	Brak rekomendacji – ocena wstrzymana. Ze względu na brak wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego, zastosowanie produktu Trisenox w indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem w skojarzeniu z ARTA nie może być zatwierdzone.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Typowy lek szpitalny w Austrii, leczenie w 100% finansowane przez szpital	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie
Belgia	100%	Stosowane tylko w szpitalu i tyko zwracane według wskazań i jest ograniczone w ilość fiolek (tylko 50 infuzji w indukcji i 25 infuzji w konsolidacji) <u>2 linia APL</u>	nie
Bułgaria	-	-	-
Chorwacja	100% w szpitalu	<u>1 i 2 linia APL</u> , po uzyskaniu zgody wydanej przez Szpitalny Komitet ds. Leków	nie
Cypr	-	-	-
Czechy	95 070,80 CZK	<u>2 linia APL</u>	nie
Dania	-	-	-
Estonia	100%	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie
Finlandia	100% w szpitalu	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie
Francja	100%	<u>2 linia APL</u>	nie
Grecja	100%	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie
Hiszpania	100% w szpitalu	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie
Holandia	100%	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie
Irlandia	100%	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie
Islandia	-	-	-
Liechtenstein	100%	<u>2 linia APL</u>	nie
Litwa	-	-	-
Luksemburg	100% w szpitalu	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie
Łotwa	-	-	-
Malta	-	-	-
Niemcy	100%	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie
Norwegia	100% finansowany z budżetu szpitalnego	Brak ograniczeń	nie
Portugalia	100% finansowany z budżetu szpitalnego	<u>2 linia APL</u>	nie
Rumunia	-	-	-
Słowacja	100% w szpitalu	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie
Słowenia	-	-	-
Szwajcaria	100%	<u>2 linia APL</u>	nie
Szwecja	100% finansowany z budżetu szpitalnego	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie
Węgry	-	-	-
Wielka Brytania	100% w szpitalu	<u>1 i 2 linia APL</u>	nie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Włochy	100% w szpitalu	2 linia APL – lek zaklasyfikowany do grupy „C” finansowany w szpitalu; 1 linia APL – wskazanie off label finansowane od 25/07/2014 w oparciu o przepis prawa Włoskiego 648/96 – w czasie pół roku sposób finansowania zostanie zrewidowany w związku z rejestrowaniem wskazania przez EMA i zmieni się sposób finansowania jak dla 2 linii leczenia APL	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Trisenox jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 14 krajach Trisenox finansowany jest w 1 i 2 linii leczenia APL, natomiast w 7 pozostałych Trisenox finansowany jest tylko w 2 linii leczenia APL. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 44. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii</p>	<p>Skuteczność arsen ku (tym w istocie jest substancja czynna) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej została wielokrotnie potwierdzona zarówno w Chinach (gdzie dokonano odkrycia tej skuteczności), jak i w Europie i Stanach Zjednoczonych). Arsenik w skojarzeniu z kwasem transretinowym stał się pierwszą metodą leczenia, która nie wykorzystuje cytostatyków, skuteczną (powodując długotrwałe remisje całkowite) w jakiegokolwiek ostrej białaczce. Jest to leczenie dobrze tolerowane przez chorych. Leczenie to stało się obecnie międzynarodowym standardem w indukcji remisji w ostrej białaczce promielocytowej, gdyż umożliwia wieloletnie przeżycie 70-80% chorych, co dla ostrej białaczki jest wynikiem wyjątkowo dobrym.</p>	<p>Brak.</p>	<p>Uważam, że wnioskowana technologia winna być finansowana ze środków publicznych.</p>
<p>Dr hab. Marek Hus Konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii</p>	<p>Wysoka skuteczność w APL „LR” Wysoki stopień bezpieczeństwa Istotnie niższe ryzyko powikłań</p>	<p>Brak</p>	<p>Terapia zgodna z wytycznymi ESMO oraz Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych W APL o niskim i pośrednim ryzyku bardzo wysoka skuteczność w terapii indukcyjnej i podtrzymaniu</p>

10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do dnia przekazania AWA na posiedzenie Rady Przejrzystości, nie otrzymano opinii od żadnego z przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trisenox (arsenicum tioxidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10 ml, EAN 5909990016433 w ramach chemioterapii we wskazaniu „Indukcja remisji i konsolidacja u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. *Acute Promyelocytic Leucaemia, APL*) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. *all-trans-retinoic acid, ATRA*) charakteryzującą się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. *Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa*)”, wpłynął do AOTMiT dnia 05.04.2017 r., pismem znak: PLA.4600.297.2017.2.MR z dnia 05.04.2016, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Treść wskazania refundacyjnego jest zgodna z wskazaniem zarejestrowanym oraz z kryteriami włączenia w badaniu rejestracyjny APL0406. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Trisenox obejmują bezpłatny poziom odpłatności oraz finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej: 1109.0, Trójtlenek arsenu (grupa, w której preparat Trisenox jest obecnie refundowany, między innymi w APL po niepowodzeniu leczenia lub nawrocie choroby).

Problem zdrowotny

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) jest szczególną postacią AML, w której blok różnicowania linii granulocytarnej nastąpił w stadium promielocyta. Morfologicznie odpowiada ona podtypowi M3 według dawnej skali FAB (*French-American-British*). W ponad 95% przypadków APL u podstaw patogenezy leży zrównoważona translokacja t(15;17)(q22,q21). W jej wyniku powstaje gen fuzyjny PML/RARalfa, złożony z genu białaczki promielocytowej (PML, *promyelocytic leukemia gene*) oraz genu dla receptora kwasu retinowego alfa (RARalfa, *retinoic acid recveptor alpha*). Powstałe w wyniku translokacji t(15;17)(q22,q21) białko PML/RARalfa, poprzez aktywację kompleksu kompresorów o aktywności deacetylazy histonowej, powoduje kondensację chromatyny i hamuje transkrypcję kluczowych dla regulacji cyklu komórkowego genów. W wyniku tych zmian PMR/RARalfa promuje samoodnowę komórek i hamuje ich różnicowanie. Istnieją również cztery wariantowe translokacje obejmujące gen RARalfa, które charakteryzuje brak lub słaba wrażliwość na kwas retinowy oraz gorsze rokowanie.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywną wskazał chemioterapię według protokołu LPA2005 grupy PETHEMA/HOVON. Jest to schemat oparty na skojarzeniu ATRA z idarubicyną podawanych w ramach indukcji idarubicyny i mitoksantronu w ramach konsolidacji oraz idarubicyny, metotreksatu i 6-merkaptopuryny w ramach podtrzymania. Wybór komparatora jest zgodny z opinią ekspertów (prof. W. Jędrzejczak, dr hab. M. Hus) oraz z rekomendacjami klinicznymi.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwie randomizowane, próby kliniczne (podtyp II A), porównujące efektywność kliniczną stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA + chemioterapią w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem (badanie APL0406);
- zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim i pośrednim lub wysokim ryzykiem (badanie AML-17).

W ramach oceny skuteczności klinicznej stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA podawanego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, przedstawiono wyniki badania klinicznego APL0406. Ze względu na duże rozbieżności między innymi dotyczące populacji oraz interwencji nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności z badania AML-17.

W badaniu APL0406 w grupie pacjentów stosujących trójtlenek arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu do terapii ATRA+CT, zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo:

- przeżycia całkowitego (OS) po 24 i 50 miesiącach,
- skumulowanej częstości nawrotów (CIR) po 24 i 50 miesiącach oraz
- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) po 24 i 50 miesiącach.

Natomiast w badaniu APL0406 w grupie pacjentów stosujących trójtlenek arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu do terapii ATRA+CT, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w:

- remisji całkowitej (CR),
- w ocenie jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla większości domen.

W ramach analizy efektywności praktycznej wnioskodawca przedstawił wyniki jednoramiennego badania typu real-life experience opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Platzbecker 2016). Według informacji przedstawionej przez autorów abstraktu konferencyjnego stosowanie ATO w skojarzeniu z ATRA w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem, było dobrze tolerowane oraz nie zaobserwowano wystąpienia nowych wcześniej nienotowanych zdarzeń niepożądanych czy innych form toksyczności zastosowanej interwencji.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA podawanego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL), uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne: badanie *APL0406* oraz badanie *AML-17*.

W badaniu AML-17 (ogólna populacja: pacjenci z niskim i pośrednim lub wysokim ryzykiem) w grupie pacjentów stosujących schemat ATO+ATRA w porównaniu do ATRA+CT odnotowano większy odsetek wystąpień następujących punktów końcowych: „zdarzenia poremisyjne – zgony”, „przyczyny zgonów po 60 dniach (sercowe, niewydolność nerek, kilka przyczyn)”. Różnice ww. występowaniu punktów końcowych były nieistotne statystycznie.

Podczas badań klinicznych związane z leczeniem reakcje niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC wystąpiły u 37% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań należy hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej.

Przypadki ciężkich reakcji niepożądanych były częste (1–10%) i spodziewano się ich w tej populacji. Takie przypadki ciężkich reakcji niepożądanych, związanych z produktem Trisenox obejmowały: zespół różnicowania APL (3), leukocytozę (3), wydłużenie odstępu QT (4, 1 przypadek z *torsade de pointes*), migotanie/trzepotanie przedsionków (1), hiperglikemię (2) oraz różne przypadki ciężkich reakcji niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu; ATO) stosowanego do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^9/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA), charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).

Analizę opłacalności przeprowadzono jako porównanie trójtlenku arsenu (ATO) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ATRA) ze schematem opartym na kwasie all-trans-retynowym (ATRA) podawanym z chemioterapią (idarubicyna, mitoksantron, metotreksat oraz 6-merkaptopuryna).

W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym. Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy płatnika publicznego wskazują na **dominację** strategii z użyciem produktu Trisenox. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATRA+ATO w miejsce schematu AIDA jest tańsze i skuteczniejsze.

Wnioskodawca w modelu ekonomicznym wykazał istotną różnicę terapii ATO + ATRA nad ATRA + CT w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość, pomimo że w badaniu APL0406 nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy ww. interwencjami w ocenie jakości życia.

Generowane przez model wyniki, wykazały, że **stosowanie alternatywnego schematu ATRA + IDA charakteryzuje wyższym kosztem stosowania** w porównaniu do schematu wnioskowanego. Wynika to przede wszystkim z wrażliwości parametru *prawdopodobieństwa nawrotu po remisji w I linii*, mającego istotny wpływ na wysokość współczynnika ICUR.

Wyższe prawdopodobieństwa nawrotu po remisji w I linii leczenia ustalone dla komparatora wpływa na większe prawdopodobieństwo przejścia kolejnych linii leczenia, a tym samym determinuje wyższe koszty związane z:

- przeprowadzeniem przeszczepu,
- hospitalizacją związaną podaniem chemioterapeutyków w kolejnej linii indukcji, konsolidacji i ewentualnym podtrzymaniu,
- leczeniem ratunkowym po nawrocie po wykonaniu przeszczepu.

Przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące prawdopodobieństwa nawrotu po remisji w I linii oparte są na podstawie skumulowanej częstości nawrotów dla populacji *extended cohort* badania APL0406, jednakże ze względu na istotny wpływ powyższego parametru na generowane przez model wyniki, w ramach dodatkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję zdecydowano się przetestować parametry skuteczności dotyczące skumulowanej częstości nawrotów dla populacji podstawowej z badania APL0406.

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości, w której zdecydowano się przetestować wyniki skumulowanej częstości nawrotów dla populacji podstawowej z badaniem APL0406 (1% w ramieniu ATO + ATRA; 6% w ramieniu ATRA + CT), a także alternatywne koszty leczenia ratunkowego nieuwzględniające kosztów przeszczepu.

Przeprowadzone przez Agencję wyniki analizy wrażliwości wykazały, że strategia z użyciem produktu Trisenox (ATRA + ATO) z opcji dominującej stała się strategią droższą i skuteczniejszą w porównaniu do stosowania alternatywnego schematu ATRA + IDA. Oszacowany ICUR dla porównania ATRA+ATO vs AIDA w powyższym wariancie analizy wrażliwości wyniósł 62 777 PLN/QALY (). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ w przypadku refundacji produktu Trisenox w indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym, charakteryzującą się translokacją t (15;17) i/lub obecnością genu PML/RAR-alfa. Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach scenariusza istniejącego przyjęto aktualną sytuację – produkt Trisenox nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu (ale jest refundowany u osób dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie APL oraz u dzieci z APL). W ramach nowego scenariusza założono uzyskanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego wskazania. Ponadto przyjęto, że produkt Trisenox w ramach schematu ATO+ATRA przejmie całkowity udział dotychczasowego schematu ATRA+chemioterapia.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie polskich danych epidemiologicznych i publikacji, m.in. na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczących zachorowalności na białaczkę szpikową. Należy mieć na uwadze, że dane uzyskane z KRN dotyczą populacji > 15 r.ż., natomiast wnioskowane wskazanie obejmuje dorosłych, tj. >18 r.ż. Następnie w oparciu o Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczkę u Osób Dorosłych wyznaczono średni odsetek pacjentów z AML wśród nowo zdiagnozowanych chorych z białaczką szpikową. Ponadto przyjęto że średni odsetek APL wśród ostrych białaczek szpikowych stanowi 6,5%, a APL z niskim/pośrednim ryzykiem stanowi 77% wszystkich ostrych białaczek promielocytowych.

Przy oszacowaniu liczebności chorych kwalifikujących się do leczenia trójtlenkiem arsenu nie rozważano jak objęcie refundacją leku Trisenox w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL o niskim/pośrednim ryzyku wpłynie w kolejnych latach analizy na wielkość populacji stosującej ten lek z nawrotową/oporną APL. Wnioskodawca w scenariuszu istniejącym uwzględnił refundację produktu Trisenox w nawracającej/opornej APL, jednak nie wskazał dokładnie wielkości populacji, odnosząc się tylko do ilości zrefundowanych opakowań. Uwzględnienie refundacji leku Trisenox u pacjentów z nawrotową/oporną APL tylko w scenariuszu istniejącym zaniża koszty inkrementalne.

Dla obliczenia kosztów autorzy AWB wykorzystali wyniki modelu CUA, które przeliczono na okresy roczne bez dyskontowania.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawione przez wnioskodawcę wykazały, że rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla produktu Trisenox spowoduje wzrost wydatków dla płatnika publicznego wielkości 4,4 mln PLN () w I roku. W V roku wzrost wynosiłby 2,4 mln (). Zmniejszenie wydatków w kolejnych latach horyzontu wyjaśnia wnioskodawca: „Z uwagi na korzystny wpływ leczenia produktem Trisenox na ograniczenie nawrotów, wydatki inkrementalne płatnika publicznego zmniejszałyby się o ok 0,52 mln PLN rocznie.”

Pomimo, iż w analizie ekonomicznej wykazano, że terapia schematem ATRA+ATO jest dominująca (tańsza i skuteczniejsza) w 54-letnim horyzoncie czasowym w porównaniu z dotychczasowym schematem AIDA (patrz rozdz. 5.2. *Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy*), zaimplementowane koszty do AWB pochodzą z analizy ekonomicznej z pierwszych 5 lat, stąd w AWB wykazano dodatkowe wydatki dla płatnika publicznego (dla przykładu: zaimplementowane koszty dla I roku ATRA+ATO i AIDA wynoszą odpowiednio 253 418 PLN i 122 059 PLN).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną (zawieszoną). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyści kliniczne, bezpieczeństwo oraz efektywność kosztową produktu. Australijska organizacja rekomenduje finansowanie trójtlenku arsenu (analogiczny produkt Phenasen) także u pacjentów z APL z wysokim ryzykiem ale jednocześnie zwraca uwagę na konieczność obniżenia ceny leku. Rekomendacja walijska została wstrzymana ze względu na brak wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Adel 2006	Adès L et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. <i>J Clin Oncol.</i> 2006 Dec 20;24(36):5703-10
Burnett 2015 (badanie AML-17)	Burnett, AK, Russell NH, Hills RK et al., Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia in all risk group (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial, <i>Lancet</i> , 2015, vol. 16: 1295-1305.
Efficace F 2014 (badanie APL0406)	Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2014, 32, no.30; 3406-3412 (wyniki dotyczące jakości życia).
Iland 2015	Iland HJ, Bradstock K, Supple SG et al., All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4), <i>Blood</i> , 2012: vol. 120, no 8: 1570—1580
Lo-Coco 2013 (badanie APL0406)	Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al., Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2013, vol. 369, no. 2, 111-121
Lo-Coco 2016 (badanie APL0406)	Lo-Coco F, Di Donato L, Schlenk RF, Targeted therapy alone for acute promyelocytic leukemia, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2016, vol. 374, no. 12, 1197-1198 (aktualizacja wyników).
Lo-Coco 2010	Lo-Coco F et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. <i>Blood</i> . 2010 Oct 28;116(17):3171-9
Platzbecker 2016 (badanie APL0406)	Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L et al., Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2016, Jul 11; 1-8 (rozszerzona populacja).
Platzbecker 2016 (poster)	Platzbecker U, Lengfelder E, Goetze KS et al., Real life experience with ATRA-arsenic trioxide based regimen in acute promyelocytic leukemia – updated results of the prospective German Intergroup Napoleon Registry, 2016, abstrakt 2815, session: 615, poster II.
Powell 2010	Powell BL et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. <i>Blood</i> . 2010 Nov 11;116(19):3751-7
Wang 2004	Wang G, Li W, Ciu 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, <i>Hematological Oncology</i> , 2004; 22: 63-71.
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
DGHO 2012	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. 2012. Recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. Acute Promyelocytic Leukemia (APL)
PTOK 2013	Wierzbowska A. (2013) Wytuczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Ostra białaczka szpikowa. VM Media Sp z o.o. VM group sp. k.
Kanada 2014	Seftel MD, Barnett MJ, Couban S, Leber B, Storing J, Assaily W, et al. A Canadian consensus on the management of newly diagnosed and relapsed acute promyelocytic leukemia in adults. <i>Curr Oncol</i> 2014 Oct;21(5):234-50.
LBMT/BCCA 2016	The Leukemia/Bone Marrow Transplant Program of British Columbia, BA Cancer Group. [dostęp: http://www.leukemiabmtprogram.com/healthcare_professionals/cancer_management_guidelines/APL.html ; 2.11.2016 r.]
ELNet 2009	Sanz MA et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. <i>BLOOD</i> , 26 FEBRUARY 2009, VOLUME 113, NUMBER 9, 1875-1891
ESMO 2013	M. F. Fey & C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. 2013. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 24(suppl 6):vi138–vi143.
AngCN 2013	Craig J. Guidelines for the diagnosis and management of Adult Acute Leukaemia within AngCN. http://www.angcn.nhs.uk/ . 2013.
ABHH 2013	Pagnano KB, Rego EM, Rohr S, Chauffaille ML, Jacomo RH, Bittencourt R, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment for acute promyelocytic leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira - 2013. <i>Rev Bras Hematol Hemoter</i> 2014;36(1):71-92.
AHS 2015	Alberta Health Service. Clinical practice guideline 2015. Acute Promyelocytic Leukemia.
PBCN 2011	Barnish L, Lumley M, Clark F. Guidelines for the Management of Acute Myeloid Leukaemia in Adults (AML) - Pan Birmingham Cancer Network . http://www.birminghamcancer.nhs.uk/research . 2011.
NCCN 2016	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2016 Acute Myeloid Leukemia. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp 2016

pERC 2014	Rekomendacja Pan-Canadian Oncology Drug Review (PCODR) Expert Review Committee (pERC) CADH Canada. https://www.cadth.ca/trisenox-acute-promyelocytic-leukemia-details . 2014.
AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2017. http://www.awmsg.org/
TGA 2015/ PBAC 2015	Therapeutic Goods Administration (TGA) https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-03542-3 . Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/arsenic-trioxide-psd-november-2015.pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Trisenox	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trisenox (data dostępu 10.04.2017)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17.).
Szczeklik 2011	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne, Medycyna Praktyczna, 2011
Wierzbowska 2015	Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa. W: "Onkologia kliniczna. Tom 3." pod red. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., Via Medica, Gdańsk, 2015

13. Załączniki

Załącznik 1. Strategia wyszukiwania.

Załącznik 2. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, [REDACTED], Kraków, marzec 2017

Załącznik 3. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, [REDACTED], Kraków, marzec 2017

Załącznik 4. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, [REDACTED], Kraków, marzec 2017

Załącznik 5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, [REDACTED], Kraków, marzec 2017

Załącznik 6. Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (ALP) z niskim lub pośrednim ryzykiem, [REDACTED], Kraków, marzec 2017

Załącznik 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla Trisenox® (trójtlenek arsenu) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Prezesa AOTMiT, znak OT.4352.1.2017.TI.2