



Rekomendacja nr 36/2017

z dnia 21 czerwca 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Trisenox (arsenicum trioxidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10 ml, w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trisenox (arsenicum trioxidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10 ml, EAN 5909990016433, w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1109.0, *Trójtlenek arsenu*.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii uzasadniając jej finansowanie ze środków publicznych.

Przedstawiona analiza kliniczna wskazała, że stosowanie trójtlenku arsenu w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ATRA) w porównaniu z chemioterapią w skojarzeniu z ATRA wiąże się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego zarówno po 24 miesiącach jak i 50 miesiącach. Wnioskowana technologia wykazała również wyższość nad komparatorem dla takich punktów końcowych jak: przeżycie wolne od zdarzeń, skumulowana częstość nawrotów. Jednakże w przypadku oceny jakości życia nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla większości domen.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie ATO+ATRA w porównaniu z komparatorem między innymi wiązało się z niższą szansą wystąpienia następujących zdarzeń: zdarzenia poremisyjne tj. nawroty, zdarzenia niepożądane w czasie 1-2 cyklu w 3-4 stopniu nasilenia, hematologiczne zdarzenia niepożądane: trombocytopenia w 3-4 stopniu nasilenia utrzymująca się >15 dni, neutropenia w 3-4 stopniu nasilenia utrzymująca się >15 dni.

Natomiast statystycznie istotne różnice na niekorzyść schematu ATO+ATRA w porównaniu z komparatorem odnotowano w przypadku następujących parametrów: leukocytoza (WBC >10x10⁹/l) w czasie indukcji leczenia, niehematologiczne zdarzenia niepożądane: wydłużenie



QTc, zdarzenia niepożądane wątrobowe w 3-4 stopniu nasilenia, neurotoksyczność, podwyższony poziom ALT.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie omawianej technologii w porównaniu do schematu opartego na idarubicynie i kwasie all-trans-retynowym (AIDA) jest tańsze i skuteczniejsze, co czyni omawianą technologię dominującą nad komparatorem. Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości w prawie wszystkich wariantach wnioskowanie w zakresie dominacji nie ulega zmianie. Natomiast w przypadku skrócenia horyzontu czasowego z 54 letniego (dożywotniego) na 4 letni (zbliżony do horyzontu czasowego badania klinicznego) oceniana technologia z opcji dominującej stała się strategią droższą i skuteczniejszą w porównaniu do stosowania alternatywnego schematu, a oszacowany ICUR przekracza kilkakrotnie próg opłacalności kosztowej.

Należy jednak wskazać, że wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi schematy oparte na ATRA i trójtlenku arsenu są rekomendowane jako standardowe leczenie w 1 linii.

Na 3 odnalezione rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanej technologii, 2 były pozytywne. Zwracano w nich uwagę na korzyści kliniczne, bezpieczeństwo oraz efektywność kosztową produktu. Natomiast trzecia rekomendacja została wstrzymana ze względu na brak złożonego wniosku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Trisenox (arsenicum trioxidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10 ml, EAN 5909990016433. Proponowana cena zbytu netto wynosi – [REDACTED] PLN. Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1109.0, *Trójtlenek arsenu*. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka promielocytowa (APL - ang. *acute promyelocytic leukemia*) jest szczególną postacią ostrej białaczki szpikowej, 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 – ang. *promyelocytic leukemia gene*) oraz genu dla receptora kwasu retinowego alfa (RARalfa - ang. *retinoic acid receptor 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.

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

Alternatywna technologia medyczna

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-transretynowym (ATRA – ang. *all-trans-retinoic acid*) w skojarzeniu z antracyklinami.

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 ostro białaczka promielocytowa (ICD10 - C92.4), są następujące substancje czynne: bleomycyn 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”.

Dlatego też zgodnie z powyższym za technologie alternatywną należy uznać chemioterapię według protokołu LPA2005 grupy PETHEMA/HOVON. Jest to schemat oparty na skojarzeniu ATRA z idarubicyną podawanymi w ramach indukcji, idarubicyny i mitoksantronu w ramach konsolidacji oraz idarubicyny, metotreksatu i 6-merkaptopuryny w ramach podtrzymania.

Opis wnioskowanego świadczenia

Trójtlenek arsenu (substancja czynna produktu leczniczego Trisenox) 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 retynowego (PML/RAR-alfa)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Trisenox jest wskazany w indukcji remisji i konsolidacji 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,
- nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (APL) (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retynoidu i chemioterapii), charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).

Wnioskowane wskazanie to:

- 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.

Jego treść jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił dwa randomizowane badania kliniczne (podtyp II A), porównujące efektywność kliniczną stosowania trójtlenku arsenu (ATO) w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA + chemioterapia (CT) 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) – z uwagi na niezgodność kryteriów włączenia do badania AML-17 (między innymi dotyczące populacji oraz interwencji) oceniającego skuteczność ATO+ATRA z populacją wnioskowaną, odstąpiono od prezentacji wyników badania.

Do badania APL0406 zakwalifikowano pacjentów w wieku 18-71 lat. 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).

Okres obserwacji w zależności od publikacji źródłowej wynosił:

- 34,4 miesiący (mediana follow-up – Lo-Coco 2013);
- 40,6 miesiący (mediana follow-up – Platzbecker 2016);
- 53 miesiący (mediana follow-up dla populacji podstawowej – Lo-Coco 2016).

Natomiast liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła:

- 156 – Lo-Coco 2013;
- 266 – Lo-Coco 2016.

Badanie APL0406 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w domenach (*selection bias, attrition bias, reporting bias, other bias*) oraz wysokim ryzykiem błędu systematycznego w domenach (*derformance bias, detection bias*). Wysokie ryzyko błędu wynikało z braku zaślepienia, analizowane badania były eksperymentami typu open-label.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania APL0406 odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*):
 - po 24 miesiącach prawdopodobieństwo OS wynosiło:
 - w grupie ATO+ATRA: 99% (Lo-Coco 2013), 99,2% (Platzbecker 2016);
 - w grupie ATRA+CT: 91% (Lo-Coco 2013), 94,8% (Platzbecker 2016);
 - po 50 miesiącach prawdopodobieństwo OS wynosiła:
 - w grupie ATO+ATRA: 99% (Lo-Coco 2013), 99,2% (Platzbecker 2016);
 - w grupie ATRA+CT: 88% (Lo-Coco 2013), 92,6% (Platzbecker 2016);
- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS – ang. *effects free survival*):

- po 24 miesiącach prawdopodobieństwo EFS wynosiło:
 - w grupie ATO+ATRA: 97% (Lo-Coco 2013), 98,3% (Platzbecker 2016);
 - w grupie ATRA+CT: 86% (Lo-Coco 2013), 86,8% (Platzbecker 2016);
- po 50 miesiącach prawdopodobieństwo OS wynosiła:
 - w grupie ATO+ATRA: 96% (Lo-Coco 2013), 97,3% (Platzbecker 2016);
 - w grupie ATRA+CT: 81% (Lo-Coco 2013), 80,0% (Platzbecker 2016);
- skumulowanej częstości nawrotów (CIR – ang. *cumulative incidence of relapse*):
 - dla 24 miesięcy okresu obserwacji wynosiła:
 - w grupie ATO+ATRA: 0,9% (Platzbecker 2016);
 - w grupie ATRA+CT: 8,2 % (Platzbecker 2016);
 - dla 50 miesięcy okresu obserwacji wynosiła:
 - w grupie ATO+ATRA: 1,9% (Platzbecker 2016);
 - w grupie ATRA+CT: 13,9% (Platzbecker 2016);
- oceny jakości życia dla następujących domen:
 - biegunka (po 3. Cyklu konsolidacji) – różnica średnich (MD – ang. *mean difference*) wynosiła 5,50% (95%CI: 0,20; 10,80);
 - zmęczenie (po indukcji) – MD=9,30% (95%CI:-17,92; -0,68);
 - nudności/ wymioty (po indukcji) – MD=5,2% (95%CI:-9,86; -0,54).

Dodatkowo nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- remisja całkowita;
- skumulowana częstość nawrotów (CIR) – dla 24 miesięcznego okresu obserwacji w publikacji Lo-Coco 2013;
- oceny jakości życia dla domen takich jak: 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).

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie ATO+ATRA w porównaniu z ATRA+CT wiązało się z niższą szansą wystąpienia następujących punktów końcowych:

- zdarzenia poremisyjne tj. Nawroty (Platzbecker 2016)- iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 0,13 (95% CI: 0,03; 0,57), a liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (NNT – ang. *number needed to treat*) 11 (95% CI: 7; 28);
- zdarzenia niepożądane w czasie 1-2 cyklu w 3-4 stopniu nasilenia (badanie AML-17) – OR=0,57 (95% CI: 0,34; 0,97), a NNT=8 (95% CI: 4; 106);

- niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia:
 - żołądkowo-jelitowe (w fazie indukcji na podstawie publikacji Platzbecker 2016),
 - zdarzenia w obrębie jamy ustnej (populacja 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 (na podstawie badania AML-17):
 - 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).

Natomiast statystycznie istotne różnice na niekorzyść schematu ATO+ATRA vs ATRA+CT odnotowano w przypadku następujących parametrów:

- leukocytoza (WBC >10x10⁹/l) w czasie indukcji leczenia:
 - Lo-Cocop 2013 – prawie trzykrotnie wyższą szansą – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 2,83 (95% CI: 1,42; 5,64), natomiast liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (NNH – ang. *number needed to harm*) wynosiło 5 (95% CI: 3; 13);
 - Platzbecker 2016 – ponad 200-krotnie wyższą szansą – OR=205,23 (95% CI: 13,01; 3236,47), a NNH=3 (95% CI: 2; 3);
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane:
 - 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).

Dla pozostałych punktów końcowych w ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy efektywności praktycznej wnioskodawca przedstawił wyniki jednoramiennego badania typu *real-life experience* opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Platzbecker

2016). 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.

Według informacji przedstawionej przez autorów 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.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 ograniczonych 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 rozlanego 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;
- 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:
 - 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;
 - przyjęciu odmiennej hipotezy badawczej, tj. *noninferiority* w badaniu APL0406 oraz *superiority* w próbie klinicznej AML-17;
 - 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);

- o sposobie przedstawienia wyników: część wyników w badaniu AML-17 ujęto z wyszczególnieniem populacji pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem leczonej 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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym

W ramach oceny ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym (przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Nie rozważano perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ). Z uwagi na brak współpłacenia ze strony pacjenta (leki stosowane w ramach chemioterapii są bezpłatne dla chorego). W analizie uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- 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”.

Wyniki analizy użyteczności kosztów z perspektywy płatnika publicznego wskazują na dominację strategii z użyciem produktu Trisenox. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATRA+ATO w miejsce schematu opartego na idarubicynie i kwasie all-trans-retynowym (AIDA) jest tańsze i skuteczniejsze.

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.

Natomiast cena progowa, oszacowana na podstawie powyższych założeń wynosi:

- bez uwzględnienia RSS – 68 128,60 PLN;
- po uwzględnieniu RSS – ██████████ PLN.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości w prawie 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 (██████████/QALY z RSS).

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.

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.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności powinny mieć również

zastosowanie do oceny efektywności kosztowej. Dodatkowo należy wskazać, że 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.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego, kwalifikacja do przeszczepu może nastąpić już po I linii leczenia, w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę nie ma takiej możliwości;
- 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.

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.

Przeprowadzone przez Agencję obliczenia 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 wariantcie analizy wrażliwości wyniósł 62 777 PLN/QALY [redacted]. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał przewagę ATRA+ATO vs ATRA+CT we wnioskowanym wskazaniu, wobec czego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w pięcioletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Nie uwzględniono perspektywy wspólnej, ponieważ w ramach chemioterapii pacjent otrzymuje leki bezpłatnie. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem:

- 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”.

Wnioskodawca oszacował w kolejnych latach liczbę pacjentów na: 34, 34, 35, 36, 36 osób.

Zgodnie z powyższymi założeniami, Trisenox spowoduje zwiększenie wydatków o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 4,4 mln PLN w I roku;
 - 3,8 mln PLN w II roku;
 - 3,3 mln PLN w III roku;
 - 2,8 mln PLN w IV roku;
 - 2,4 mln PLN w V roku.
- z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] w I roku;
 - [redacted] PLN w II roku;
 - [redacted] PLN w III roku;
 - [redacted] PLN w IV roku;
 - [redacted] PLN w V roku.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w modelu nie rozważano jak rozszerzenie wskazania wpłynie na sprzedaż leku Trisenox w nawracającej/opornej APL. Wnioskodawca odnosząc się do aktualnej sytuacji, uwzględnił refundację produktu Trisenox w nawracającej/opornej APL, jednak nie wskazał dokładnie wielkości 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 (7 709 PLN; 4 516 PLN; 3 470 pln; 2 848 PLN; 2 747 PLN) nie opisując metodologii liczenia tych kosztów, dodatkowo brak jest informacji o kosztach i liczbie pacjentów stosujących produkt Trisenox w nawracającej/opornej APL na chwilę obecną;

- 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wraz z przedłożonymi analizami

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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

Wyniki analizy wskazują, że oszacowana kwota uwolnionych środków będzie wyższa od kosztów związanych z finansowaniem Trisenox w docelowej populacji chorych w kolejnych latach analizy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych odnoszących się do omawianego wskazania:

- European Leukemia Net (ELNet) 2009;
- Pan Birmingham Cancer Network 2011;
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2012;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013;
- Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych 2013;
- Cancer Network 2013;
- Associacao Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) 2013;
- Seftel 2014;
- Alberta Health Services (AHS) 2015;
- Leukemia Bone Marrow Transplant Program, BC Cancer Agency, (LBMT/BCCA) 2016;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016.

Zgodnie z powyższymi wytycznymi, 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.

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-transretynowym (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.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanej technologii:

- 2 pozytywne:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2015;
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2014;
- 1 w której wskazano, że ocena została wstrzymana ze względu na brak wniosku - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) Walia 2017.

W rekomendacjach pozytywnych zwracano głównie uwagę na korzyści kliniczne, bezpieczeństwo oraz efektywność kosztową produktu

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Imnovid jest refundowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych): Austria, Belgia, Chorwacja, Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Liechtenstein, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Wielkiej Brytanii, Włochy. W tym w 1 kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Estonia, Chorwacja, Słowacja, Grecja. 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.04.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.297.2017.2.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego, Trisenox (arsenicum trioxidum) kod EAN: 5909990016433, 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- α -PML/RAR- α), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 60/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Trisenox (arsenicum trioxidum) kod EAN: 5909990016433, 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).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Trisenox (arsenicum trioxidum) kod EAN: 5909990016433, 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)
2. Raport nr OT.4352.1.2017. 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.