



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trisenox (arsenicum trioxidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10 ml, 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), w ramach istniejącej grupy limitowej: 1109.0, Trójtlenek arsenu (grupa, w której lek jest obecnie refundowany), jako leku stosowanego w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uzyskania efektywności kosztowej w kilkuletnim horyzoncie czasowym.

Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Trisenox (arsenicum trioxidum) był dotychczas finansowany we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej) charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby (wcześniejsze leczenie powinno było obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii). Aktualny wniosek dotyczy finansowania leku Trisenox (arsenicum trioxidum, ATO)



w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ATRA) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem, charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa.

Skuteczności i bezpieczeństwo stosowania trójtlenku arsenu (w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym) była w omawianym wskazaniu przedmiotem dwóch badań II fazy z randomizacją (badanie APL0406 i badanie AML-17) cechujących się zadowalającą jakością. Z uwagi na niezgodność kryteriów włączenia do badania AML-17 oceniającego skuteczność ATO+ATRA z populacją wnioskowaną, analizę weryfikacyjną AOTM oparto o wyniki badania APL0406. W badaniu APL0406, w grupie chorych stosujących trójtlenek arsenu w skojarzeniu z ATRA, w porównaniu do terapii ATRA+CT, zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 24 i 50 miesiącach, niższą skumulowaną częstość nawrotów po 24 i 50 miesiącach oraz wyższe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń po 24 i 50 miesiącach. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w ocenie jakości życia, według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, dla większości domen w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Reakcje niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC wystąpiły u 37% chorych włączonych do badań. Do najczęściej zgłaszanych działań należy hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Przypadki ciężkich reakcji niepożądanych, związanych z produktem Trisenox występowały stosunkowo często (1-10%) i obejmowały zespół różnicowania APL, leukocytozę, wydłużenie odstępu QT, migotanie/trzepotanie przedsionków, hiperglikemię oraz różne przypadki ciężkich reakcji niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami.

Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że strategia z użyciem produktu Trisenox (ATRA + ATO) jest w wariancie podstawowym bardziej skuteczna, lecz droższa, w porównaniu do stosowania schematu ATRA+chemioterapia. Oszacowany ICUR dla porównania schematu wnioskowanego z leczeniem standardowym mieści się, po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, poniżej progu opłacalności dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce.

Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka gdyż oszacowany ICUR dla porównania schematu wnioskowanego z leczeniem standardowym jest niepewny i zależy od przyjętego horyzontu czasowego: przy przyjęciu krótszego horyzontu (np. 4-letniego) stosowanie Trisenoxu staje się nieefektywne kosztowo. Ponadto analiza wnioskodawcy nie zawiera uzasadnienia ceny leku.

Aktualne wytyczne krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych, 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). Eksperti krajowi uważają za zasadne finansowanie Trisenoxu (ATO) w omawianym wskazaniu. Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla trójtlenku arsenu w omawianym wskazaniu, w tym 2 pozytywne i 1 negatywną (zawieszoną).

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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)”. Data ukończenia: 08.06.2017.