

Opinia nr 18/2019

z dnia 15 marca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Trisenox (trójtlenek arsenu) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględными przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Trisenox (trójtlenek arsenu) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględными przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, rekomendacje kliniczne oraz dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych trójtlenku arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej w ramach leczenia indukującego remisję u pacjentów z bezwzględными przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Trisenox był już oceniany przez Agencję w zbliżonym wskazaniu w 2017 roku i otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z komparatorem, którym jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Wybór komparatora związany jest z charakterem wniosku oraz przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin. Należy mieć na uwadze, że badanie APL0406 włączone do analizy weryfikacyjnej Agencji z 2017 r. dla leku Trisenox wskazuje na skuteczność stosowania leczenia indukującego schematu opartego na połączeniu trójtlenku arsenu (ATO) i kwasu all-transretynowego (ATRA). Wyniki badania wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w ramach takich punktów końcowych jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od zdarzeń czy remisja całkowita. Ponadto wyniki porównania wnioskowanej technologii z chemioterapią w skojarzeniu z ATRA wskazują na istotnie statystycznie wyższe

prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego zarówno po 24 miesiącach jak i 50 miesiącach. Należy zatem uznać, że wnioskowana technologia będzie skuteczniejsza również od najlepszej terapii wspomagającej (BSC).

Ocena bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się głównie na danych pochodzących z badania APLO406, którego wyniki wskazują że największą część zdarzeń niepożądanych stanowią zaburzenia wątrobowe oraz hematologiczne. Ponadto uwzględniono informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Trisenox, które w znacznej części odnoszą się do nawracającej lub odpornej białaczki promielocytowej (APL). Wskazano jednak, że u nowo zdiagnozowanych pacjentów z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka stosujących ATRA w skojarzeniu z ATO obserwowano ciężkie działania niepożądane, w tym hepatotoksyczność, małopłytkowość, neutropenię i wydłużenie odstępu QTc.

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 w skojarzeniu z antracyklinami lub trójtlenkiem arsenu.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Trisenox wskazuje na stosowanie go w skojarzeniu z ATRA.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Trisenox (trójtlenek arsenu) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględными przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.). Produkt leczniczy Trisenox będzie stosowany w skojarzeniu z kwasem all-transretynowym, co jest zgodne z CHPL Trisenox.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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 represorów o aktywności deacetylazy histonowej, powoduje kondensację chromatyny i hamuje transkrypcję kluczowych dla regulacji cyklu komórkowego genów. W wyniku tych zmian PML/RARalfa promuje samoodnowę komórek i hamuje ich różnicowanie. Istnieją również cztery wariantowe translokacje obejmujące gen RARalfa, które charakteryzują 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.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając charakter zlecenia oraz bezwzględne przeciwwskazania do stosowania antracyklin w ostrej białaczce promielocytowej, nie zidentyfikowano alternatywnej technologii możliwej

do zastosowania w fazie indukcji remisji. W związku z powyższym uznano, że technologię alternatywną względem ocenianej stanowi najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Trisenox zawiera trójtlenek arsenu w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 10 mg/10 ml, w opakowaniach po 10 ampułek.

Mechanizm działania produktu Trisenox nie został 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 retynowego (PML/RAR-alfa).

Wskazania rejestracyjne obejmują:

- 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);
- nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (APL) (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retynoidu i chemioterapii).

W obu przypadkach białaczka promielocytowa powinna się charakteryzować się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).

Informacje zawarte we wniosku wskazują na terapię skojarzoną z kwasem all-trans-retynowym w pierwszej linii leczenia zatem należy uznać, że wnioskowane wskazanie jest szersze niż rejestracyjne, ponieważ nie odnosi się do warunku posiadania translokacji i/lub obecności zmutowanego genu PLM/RAR-alfa ani do wielkości ryzyka wyjściowego.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej wykonano wyszukiwanie od maja 2017 roku, kiedy był prowadzony przegląd w ramach analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Trisenox (AWA OT.4352.1.2017). Na podstawie sporządzonej w procesie wyszukiwania listy wykluczonych badań, stwierdzono brak dodatkowych badań odpowiadających kryteriom obecnego wyszukiwania. W ramach oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa do opracowania Agencji włączono następujące badania:

- Gao 2017 – badanie retrospektywne mające na celu zidentyfikowanie różnic w wynikach leczenia ostrej białaczki promielocytowej wśród pacjentów z różnymi czynnikami ryzyka; interwencja ATRA+ATO w fazie indukcji; mediana okresu obserwacji: 30,3 miesiąca; liczba pacjentów: 108;
- Arihant 2017 – badanie retrospektywne opisujące przypadki gruźlicy podczas leczenia ostrej białaczki (m.in. ostrej białaczki promielocytowej); interwencja: ATRA+ATO w fazie indukcji; liczba pacjentów: 7;
- Yanamandra 2017 – badanie retrospektywne opisujące częstość występowania inwazyjnego zakażenia grzybiczego wśród pacjentów leczonych ATRA+ATO; okres obserwacji: 30 dni; liczba pacjentów: 98.

Badanie włączone do opracowania nr OT.4352.1.2017 oceniające ATO w leczeniu indukcyjnym:

- APL0406 (Lo-Coco 2013 (publikacja główna), Lo-Coco 2016 (aktualizacja wyników), Efficace 2014, Platzbecker 2016 (rozszerzona populacja) – badanie randomizowane z grupą kontrolną, natomiast na potrzeby aktualnego wniosku przedstawiono wyniki dla jednego ramienia

badania, które otrzymywało ATO+ATRA w ramach indukcji; mediany okresów obserwacji: Lo-Coco 2013 – 34,4 miesiące; Platzbecker 2016 - 40,6 miesiące; Lo-Coco 2016 – 53 miesiące; liczba pacjentów: 79 (Lo-Coco 2013); 129 (Lo-Coco 2016);

Skuteczność

APL0406

Przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*):

- po 24 miesiącach prawdopodobieństwo OS wyniosło:
 - w grupie ATO+ATRA: 99% (Lo-Coco 2013), 99,2% (Platzbecker 2016);
- po 50 miesiącach prawdopodobieństwo OS wyniosło:
 - w grupie ATO+ATRA: 99% (Lo-Coco 2013), 99,2% (Platzbecker 2016);

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS – ang. *effects free survival*):

- po 24 miesiącach prawdopodobieństwo EFS wyniosło:
 - w grupie ATO+ATRA: 97% (Lo-Coco 2013), 98,3% (Platzbecker 2016);
- po 50 miesiącach prawdopodobieństwo wyniosło:
 - w grupie ATO+ATRA: 96% (Lo-Coco 2013), 97,3% (Platzbecker 2016);

Remisja całkowita (CR):

- W grupie ATO+ATRA: 100% (Lo-Coco 2013), 95% (Platzbecker 2016).

Gao 2017

Spośród 106 pacjentów leczonych ATRA oraz chemioterapią konwencjonalną (w fazie indukcji stosowano ATRA+ATO):

- 93 osoby (87,7%) osiągnęły remisję całkowitą;
- 11 osób (10,4%) zmarło podczas fazy indukcji w ciągu 30 dni od przyjęcia do szpitala;
- 12 osób (11,3%) miało nawrót podczas okresu obserwacji po osiągnięciu remisji całkowitej (w tym 6 osób miało nawrót w przeciągu roku po uzyskaniu remisji całkowitej).

Dwóch pacjentów było pierwotnie opornych na zastosowane leczenie. Zmarli oni w wyniku komplikacji krwotocznych i infekcyjnych.

W subpopulacji z poziomem białka galaktyna-3 >4,09 ng/ml, odnotowano:

- U 83,7 % pacjentów remisję;
- U 14,3 % pacjentów wczesny zgon;
- U 18,4 % pacjentów nawrót choroby;
- U 86,9 % pacjentów 1-roczy czas przeżycia wolny od nawrotu choroby.

W subpopulacji z poziomem białka galaktyna-3 <4,09 ng/ml:

- U 91,2 % pacjentów remisję;
- U 7,0 % pacjentów wczesny zgon;
- U 5,3 % pacjentów nawrót choroby;
- U 96,2 % pacjentów 1-roczy czas przeżycia wolny od nawrotu choroby.

Arihant 2017

Wszyscy pacjenci w badaniu osiągnęli remisję ostrej białaczki promielocytowej.

Bezpieczeństwo

APL0406

W badaniu nie odnotowano wczesnych zgonów (punkt końcowy odnoszący się do zgonów odnotowanych na wczesnym etapie leczenia) w populacji stosującej ATO + ATRA. Utracono 14 pacjentów (ze 129) z badania z czego 5 w związku ze zdarzeniami niepożądanymi.

W badaniu, w fazie indukcji odnotowano:

- Niehematologiczne zdarzenia niepożądane:
 - Wydłużenie QTc u 8,5% pacjentów;
 - Wątrobowe w stopniu nasilenia 3-4 u 40% pacjentów;
 - Zdarzenie niepożądane żołądkowo-jelitowe w stopniu nasilenia 3-4 u 2% pacjentów;
 - Neurotoksyczność u 0,7% pacjentów;
 - Hipertrójglicydemia u 22% pacjentów.
- Hematologiczne zdarzenia niepożądane:
 - Trombocytopenia w stopniu nasilenia 3-4, utrzymująca się >15 dni u 59% pacjentów;
 - Neutropenia w stopniu nasilenia 3-4, utrzymująca się >15 dni u 46% pacjentów.

Arihant 2017

U 6 z 7 pacjentów gruźlica została zdiagnozowana w fazie indukcji i zareagowała na leczenie przeciwgruźlicze. Siódmy pacjent zmarł w wyniku gorączki neutropenicznej, która wystąpiła w fazie podtrzymującej. Podczas autopsji ujawniono, że pacjent cierpiał na gruźlicę.

U żadnego z pacjentów zdiagnozowanie gruźlicy nie wpłynęło na przebieg leczenia choroby podstawowej (ostrej białaczki promielocytowej). We wszystkich przypadkach gruźlicą były dotknięte płuca, w 5 przypadkach dodatkowo węzły chłonne śródpiersia (71,4% pacjentów), w 3 przypadkach dodatkowo opłucna (42,9%), w jednym przypadku dodatkowo osierdzie oraz w jednym przypadku dodatkowo zastawka krętniczno-kątnicza.

Mediana czasu po jakim zdiagnozowano gruźlicę po zdiagnozowaniu ostrej białaczki promielocytowej wyniosła 5 tygodni (zakres: 0-68 tygodni).

Yanamandra 2017

Spośród 98 pacjentów włączonych do badania, 18 osób miało oznaki inwazyjnego zakażenia grzybiczego (ang. invasive fungal infections, IFI). W trzech przypadkach zidentyfikowano patogen jako *Aspergillus* sps. Wszystkie z przypadków inwazyjnego zakażenia grzybiczego wystąpiły podczas trwania fazy indukcji i były leczone amfoterycyną B. Spośród osób włączonych do badania, w pierwszych 30 dniach leczenia, 11 osób zmarło. Dwoje z tych pacjentów miało oznaki inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Kolejny spośród tych pacjentów zmarł z powodu wystąpienia zespołu różnicowania, ale w badaniu pośmiertnym odnaleziono w naczyniach krwionośnych płuc ognisko *Aspergillus* (nie było ono związane ze zgonem pacjenta). Większość z zaobserwowanych inwazyjnych zakażeń grzybiczych wystąpiła u pacjentów wysokiego i średniego ryzyka (odpowiednio 44,4% i 50%). W momencie zdiagnozowania inwazyjnego zakażenia grzybiczego wszyscy pacjenci mieli neutropenię (bezwzględna liczba neutrofilii <1000). Miejscem infekcji były zatoki (u 11 z 18 pacjentów), a następnie klatka piersiowa (u 8 z 18 pacjentów). Test galaktomannanowy był wykonany w przypadku wszystkich inwazyjnych zakażeń grzybiczych i był pozytywny w 83,33% przypadków (15 z 18 pacjentów).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane wg Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Trisenox

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

Przypadki ciężkich działań niepożądanych były częste (1-10%) i spodziewano się ich w populacji z nawracającą/oporną na leczenie APL. Takie przypadki ciężkich działań niepożądanych, związanych z trójtlenkiem arsenu 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 działań niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami.

Zwykle pojawiające się w związku z leczeniem działania niepożądane miały tendencję do zanikania wraz z upływem czasu u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL, co prawdopodobnie można tłumaczyć łagodzeniem choroby podstawowej. Pacjenci wykazywali tendencję do lepszego tolerowania leczenia konsolidującego i podtrzymującego, niż leczenia indukującego. Prawdopodobnie wynika to z mylenia działań niepożądanych z niekontrolowanym rozwojem choroby na początku leczenia i jednoczesnym podawaniem wielu produktów leczniczych koniecznych dla opanowania objawów i choroby.

W wieloośrodkowym badaniu równoważności (ang. non-inferiority) III fazy porównującym stosowanie 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.

Bardzo często pojawiające się działania niepożądane, występujące we wszystkich stopniach nasilenia, to: hiperglikemia, hipoglikemia, hipomagnezemia, parestezje, zawroty i ból głowy, tachykardia, zespół różnicowania, duszności, biegunka, wymioty, nudności, świąd, wysypka, ból mięśni, gorączka, ból, zmęczenie, obrzęk, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej- AspAT, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ (ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania antracyklin) jest szersze niż wskazanie rejestracyjne leku Trisenox (z wyłączeniem przeciwwskazania do stosowania antracyklin).

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji ds. Leków uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu Trisenox przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE.

Należy zauważyć, że wskazanie, które podlega ocenie nie zostało zawężone o obligatoryjny warunek posiadania przez pacjentów translokacji i/lub obecności genu oraz nie jest pewne, czy są to nowo zdiagnozowane APL.

Podsumowując, przy założeniu, że oceniany lek będzie stosowany u pacjentów zgodnie z ChPL (tj. dorośli z translokacją i/lub obecnością genu) oraz, że są to przypadki nowo zdiagnozowanej APL, zastosowanie ocenianego leku w tym konkretnym przypadku będzie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak odnalezionych badań porównujących wnioskowaną interwencję z wybranym komparatorem, co może być w znacznej mierze związane z kwestiami etycznymi prowadzenia badań porównujących aktywne leczenie z BSC w jednostce chorobowej jaką jest białaczka. W związku z powyższym ocena skuteczności wnioskowanej technologii, w znacznej mierze, oparta jest na jednym z ramion badania randomizowanego APL0406.

Na niepewność analizy wpływ mają również czynniki takie jak:

- Część odnalezionych doniesień naukowych charakteryzuje się niską wiarygodnością w hierarchii badań naukowych;
- Charakterystyka populacji uwzględniona w badaniach może w pełni nie odpowiadać populacji określonej wnioskiem, ponieważ brak jest informacji odnośnie przeciwwskazań do stosowania antracyklin;
- Wyniki z badania Gao 2017, nie dotyczą bezpośrednio wyników leczenia indukującego, lecz całości interwencji razem z fazą konsolidacji i terapią podtrzymującą, w trakcie których pacjenci otrzymywali również chemioterapię (również z zastosowaniem antracyklin).

Efektywność technologii alternatywnych

Z uwagi na brak odnalezionych badań odnoszących się do technologii alternatywnej, nie było możliwości oceny jej efektywności.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem MZ koszt netto 3 miesięcznej terapii produktem leczniczym Trisenox 10mg/10ml wynosi [REDACTED].

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produkt leczniczy Trisenox jest aktualnie finansowany w innych niż wnioskowane wskazaniach. Podana w aktualnym Obwieszczeniu MZ cena hurtowa brutto (CHB) dla produktu leczniczego Trisenox (10 ampułek) wynosi 15 592,50 PLN. Wysokość limitu finansowania jest równa CHB Trisenoxu.

Należy mieć na uwadze, że uwzględniając CHB produktu leczniczego Trisenox oraz liczbę opakowań potrzebną do 3 miesięcznej terapii (12 opakowań), cena hurtowa brutto terapii wyniesie 187 110 zł.

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

Liczebność populacji oszacowano na podstawie informacji zawartych w analizie weryfikacyjnej Agencji z 2017 r., które wskazują na 35 osób. Uwzględniając występujące przeciwwskazania do stosowania antracyklin liczbę tę należy uznać za wariant maksymalny.

Uwzględniając powyższe założenie, koszt brutto 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Trisenox wyniesie:

- Zgodnie ze zleceniem MZ – [REDACTED];
- Zgodnie z Obwieszczeniem MZ – 6 548 850,00 PLN.

Uwzględniając powyższe założenie, koszt brutto 12-miesięcznej terapii produktem leczniczym Trisenox wyniesie:

- Zgodnie ze zleceniem MZ – [REDACTED];
- Zgodnie z Obwieszczeniem MZ – 26 195 400,00 PLN.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2. w przypadku gdy zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 albo 2, dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, o której mowa w art. 11 ustawy o refundacji, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

Ograniczenia

Ograniczeniem oceny wpływu na system ochrony zdrowia jest fakt, że obliczenia zawierają założenie dotyczące liczebności populacji – dorośli z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem, nie uwzględniając liczby pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin. Można więc założyć, że faktyczne obciążenie płatnika publicznego będzie niższe.

Ponadto w obliczeniach założono ciągłe stosowanie leku przez rok, co w fazie indukującej remisję jest mało prawdopodobne oraz że żaden pacjent nie przerwie leczenia.

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.

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.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.02.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4502.2018.2.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania

ze środków publicznych produktu leczniczego Trisenox (trójtlenek arsenu) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 60/2019 z dnia 11 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Trisenox (arsenic trioxide) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin oraz raportu nr OT.422.17.2019 Trisenox (trójtlenek arsenu) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.