



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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**

Nr: OT.422.17.2019

Data ukończenia: 6 marca 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Teva B.V.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Teva B.V.) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AML</b>	ostra białaczka szp kowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i> )
<b>APL</b>	ostra białaczka promielocytowa (ang. <i>Acute Promyelocytic Leucaemia</i> )
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATRA</b>	kwas all-trans-retynowy (ang. <i>all-trans-retinoic acid</i> )
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CCT</b>	kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>controlled clinical trial</i> )
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete Response</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DIC</b>	zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i> )
<b>ED</b>	wczesny zgon (ang. <i>early death</i> )
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FAB</b>	skala French-American-British
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>HR</b>	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IFI</b>	Inwazyjne zakażenia grzybicze (ang. <i>invasive fungal infections</i> )
<b>Kod ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>Kod EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczebność próby
<b>n</b>	liczba zdarzeń
<b>n.s.</b>	nie stwierdzono
<b>OECI</b>	Organization of European Cancer Institutes
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PCR</b>	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i> )
<b>PML/RAR-alfa</b>	ang. <i>Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor-alpha</i>
<b>PO</b>	poziom odpłatności

---

<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCT</b>	badanie kontrolowane z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do terapii lekowych
<b>RFS</b>	czas przeżycia wolny od nawrotu choroby (ang. <i>relapse-free survival</i> )
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
4.1 Problem zdrowotny.....	11
4.2 Technologia wnioskowana .....	12
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
<b>5. Istotność stanu klinicznego .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>14</b>
6.1 Przegląd Agencji.....	14
6.1.1 Opis metodyki przeglądu .....	14
6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu .....	15
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	17
6.2.1 Analiza skuteczności .....	17
6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania .....	21
6.2.3 Dodatkowe informacje .....	21
<b>7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>23</b>
<b>8. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>24</b>
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>25</b>
<b>10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>26</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>27</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>28</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>29</b>
13.1 Strategie wyszukiwania publikacji .....	29

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

14.02.2019 r., PLD.46434.4502.2018.2.AK

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Trisenox (arsenic trioxide), roztwór, ampulka á 10 mg/10 ml, EAN 5909990016433

Wnioskowane wskazanie:

ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględny przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

Koszt jednego opakowania:

Koszt terapii (3 mies. leczenia):

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Trisenox (trójtlenek arsenu), roztwór, ampułka á 10 mg/10 ml, 10 amp., EAN: 5909990016433 we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania antracyklin. Według MZ oceniany przez Agencję lek ma być przeznaczony do stosowania w ramach I linii leczenia w ramach terapii skojarzonej z ATRA (kwasem all-trans-retynowym) – pacjentka z powodu wcześniejszego leczenia raka piersi wykorzystała maksymalną dopuszczalną dawkę antracyklin.

Lek Trisenox podlegał wcześniejszej ocenie Agencji (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) i otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji.

### Problem zdrowotny

Ostra białaczka promielocytowa (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 wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Ze względu na wysokie ryzyko śmiertelnych powikłań krwotocznych APL jest uznawana za „stan nagły”, który wymaga pilnej diagnostyki i leczenia. Zgodnie z danymi przedstawionymi w AWA OT.4352.1.2017 (str. 12) całkowita liczba pacjentów mających wskazania do leczenia trójtlenkiem arsenu nie powinna przekroczyć 100 osób, należy jednak podkreślić, że ocenianie w AWA wskazanie dotyczyło stosowania leku Trisenox również w fazie konsolidacji. Wskazaną w AWA liczebność populacji ok. **35 osób** (str. 65 AWA) należy w niniejszym raporcie traktować jako wariant maksymalny populacji docelowej, jako że rozważany przypadek dotyczy konkretnej pacjentki, u której wystąpiły przeciwwskazania do stosowania antracyklin.

### Istotność stanu klinicznego

Nie otrzymano żadnych opinii ekspertów, stąd określenie istotności stanu klinicznego w opiniach ekspertów nie jest możliwe.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- dotyczące skuteczności praktycznej: Gao 2017 – badanie retrospektywne mające na celu zidentyfikowanie różnic w wynikach leczenia ostrej białaczki promielocytowej wśród pacjentów z różnymi czynnikami ryzyka. Badanie Gao 2017 w ocenie analityków Agencji zostało sklasyfikowane jako IIID wg wytycznych AOTMiT tj. poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
- dotyczące bezpieczeństwa:
  - ✓ Arihant 2017 – badanie retrospektywne opisujące przypadki gruźlicy podczas leczenia ostrej białaczki (m.in. promielocytowej),
  - ✓ Yanamandra 2017 – badanie retrospektywne opisujące częstość występowania inwazyjnego zakażenia grzybiczego wśród pacjentów leczonych ATRA+ATO.

Nie odnaleziono żadnych nowych, poza opisanymi w AWA nr OT.4352.1.2017, badań skuteczności klinicznej odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Ponieważ oceniana technologia (tj. Trisenox) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego (i zgodnym ze wskazaniem zarejestrowanym) była już przedmiotem oceny Agencji, analiza weryfikacyjna Agencji nr OT.4352.1.2017 stanowi integralną część niniejszego opracowania. Tym samym, badania opisane w ww. analizie kwalifikują się do włączenia do niniejszego opracowania – celem uniknięcia powielania przedstawiania tych samych badań w opracowaniach Agencji nie przedstawiono ich w niniejszym opracowaniu (ich wyniki są dostępne na str.19-40 AWA).

Wyniki badania Gao 2017 (w badaniu tym przedstawiono wyniki skuteczności leczenia arsenikiem wraz z kwasem all-trans-retynowym łącznie w fazie indukcji i konsolidacji, u chorych z niskim i wysokim poziomem białka galaktyna-3, co stanowi istotne ograniczenie możliwości wnioskowania na podstawie tego badania) i wykazano, że pomimo, że pacjenci z poziomem białka galaktyna-3 >4,09 ng/ml mieli niższy odsetek całkowitych remisji (83,7% vs 91,2%), wyższy odsetek wczesnych zgonów (14,3% vs 7,0%) oraz wyższy wskaźnik

nawrotów choroby (18,4% vs 5,3%), w porównaniu do pacjentów z poziomem białka galaktyna-3 <4,09 ng/ml, różnice te nie były istotne statystycznie.

Pacjenci z poziomem białka galaktyna-3 >4,09 ng/ml mieli istotnie statystycznie niższy 1-roczy czas przeżycia wolny od nawrotu choroby w porównaniu do pacjentów z poziomem białka galaktyna-3 <4,09 ng/ml (86,9% vs 96,2%; p=0,04). Skumulowana częstość występowania nawrotów choroby u pacjentów z wyższym poziomem białka galaktyna-3 jest istotnie statystycznie większa w porównaniu do pacjentów z niższym poziomem białka galaktyna-3. W zakresie skumulowanej śmiertelności nie zidentyfikowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy pacjentami z wysokim i z niskim poziomem białka galaktyna-3.

W badaniach Arihant 2017 i Yanamandra 2017 zasygnalizowano występowanie odpowiednio: gruźlicy i inwazyjnych zakażeń grzybiczych u osób leczonych arsenikiem i kwasem all-transretynowym (w tym w badaniu Yanamandra 2017 w fazie indukcji remisji).

Należy podkreślić, że ograniczeniem wnioskowania odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań włączonych do opracowania jest fakt, iż nie jest pewne, czy oceniana populacja w pełni odpowiada populacji z badań włączonych do przeglądu, jako, że wskazanie, które podlega ocenie nie zostało zawężone o obowiązkowy warunek posiadania przez chorego translokacji i/lub obecności zmutowanego genu oraz nie jest pewne, czy w piśmie MZ chodzi o pacjenta z nowo zdiagnozowaną APL.

W zleceniu MZ nie doprecyzowano też wieku pacjenta, jednak uznano, że przez wzgląd na fakt, iż jest to osoba z nowotworem piersi w wywiadzie, jest to osoba dorosła. Dodatkowo, Trisenox jest refundowany ze środków publicznych u dzieci we wskazaniu: „ostra białaczka promielocytowa (pacjenci poniżej 18 r.ż. z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa” (załącznik C.65.B. do Obwieszczenia MZ), zatem uznano, że nie jest to dziecko, jako że dzieci mają refundowany ze środków publicznych lek Trisenox.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Według ChPL 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. 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.

### **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. 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. Początkowo lek Trisenox zarejestrowano w wyjątkowych okolicznościach, gdyż ze względu na to, że choroba występuje rzadko, w chwili rejestracji informacje na temat leku były ograniczone. Po dostarczeniu przez firmę wymaganych dodatkowych informacji, wyjątkowe okoliczności wygasły w dniu 10 sierpnia 2010 r.

### **Konkurencyjność cenowa**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. produkt leczniczy Trisenox jest obecnie refundowany w ramach katalogu chemioterapii. Według wniosku MZ koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta lekiem Trisenox dla płatnika publicznego wynosi [REDAKTOWANE]. Jednakże w opinii analityka wartość ta nie stanowi kosztu netto lecz brutto. Jest to istotne o tyle, że gdyby założyć za pismem MZ, iż podany koszt jest kosztem netto, to przy przeliczeniu go na koszty brutto, w ewentualnej pozytywnej decyzji administracyjnej MZ na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, kwota określona w tej decyzji byłaby wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto, co jest niezgodne z art. 47i ust. 2 ustawy o



świadczeniach. Wartość netto wnioskowanej terapii w opinii analityka powinna wynosić 165 000,00 zł (13 750,00 cena zbytu netto zgodnie z Obwieszczeniem MZ x 12 opakowań).

**Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Wskazaną w AWA liczebność populacji ok. 35 osób (str. 65 AWA) należy w niniejszym raporcie traktować jako wariant maksymalny (w AWA jako prawdopodobny), jako że rozważany przypadek dotyczy pacjentki, u której wystąpiły przeciwwskazania do stosowania antracyklin. Prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi w zależności od przyjętych założeń od 23,10 mln zł do [REDACTED] lub od 26,20 mln zł [REDACTED].

**Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych polskich, europejskich lub o zasięgu światowym dotyczących leczenia pacjentów z ostrą białaczką promielocytową, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego innych niż opisanych w AWA OT.4352.1.2017; nie otrzymano też żadnych nowych opinii eksperckich. Stąd aktualnie pozostają wnioski płynące z AWA nr OT.4352.1.2017 i otrzymanych opinii eksperckich na potrzeby realizacji ww. AWA, zgodnie z którymi komparatorem dla schematu arsenik + kwas all-trans-retynowy w indukcji remisji jest schemat kwas all-trans-retynowy + antracykliny (idarubicyna, daunorubicyna, cytarabina). Tym samym, przy istnieniu bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania antracyklin w ostrej białaczce promielocytowej obecnie nie ma możliwości aktywnego leczenia w fazie indukcji remisji innej niż stosowanie ocenianego schematu kwas all-trans-retynowy+trójtlenek arsenu. Dlatego uznano, że technologię alternatywną względem ocenianej stanowi najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

**Uwagi dodatkowe**

Brak.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 05.02.2019 r., znak PLD.46434.4502.2018.2.AK (data wpływu do AOTMiT: 14.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Trisenox (arsenic trioxide), roztwór, ampułka á 10 mg/10 ml, 10 amp., EAN 5909990016433

we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględny przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin.

Dodatkowo, Ministerstwo Zdrowia przekazało wraz ze zleceniem informację, że oceniany przez Agencję lek ma być przeznaczony do stosowania w ramach I linii leczenia w ramach terapii skojarzonej z ATRA (kwasem all-trans-retynowym) – pacjentka z powodu wcześniejszego leczenia raka piersi wykorzystwała maksymalną dopuszczalną dawkę antracyklin.

Lek Trisenox (arsenic trioxide), roztwór, ampułka á 10 mg/10 ml, 10 amp., 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)”, podlegał wcześniejszej ocenie Agencji - zlecenie MZ z dnia 03.04.2017 r. w sprawie przygotowania, na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT.

Otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 60/2017 z 19.06.2017 r.) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 36/2017 z 21.06.2017 r.).

Źródło: SRP 60/2017, RP 36/2017

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1 Problem zdrowotny

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

Ostra białaczka promielocytowa (APL, acute promyelocytic leukemia; ICD-10: C92.4) 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 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 charakteryzuje brak lub słaba wrażliwość na kwas retynowy oraz gorsze rokowanie.

Źródło: AWA OT.4352.1.2017

#### Etiologia i patogenez

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 wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). Ze względu na wysokie ryzyko śmiertelnych powikłań krwotocznych APL jest uznawana za „stan nagły”, który wymaga pilnej diagnostyki i leczenia.

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 rozmazie z morfologii krwi zwykle obserwuje się wysoką leukocytozę z licznymi promielocytami.

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.

Źródło: AWA OT.4352.1.2017

#### Epidemiologia

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.

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C92.4 w latach 2012-2016 (dane NFZ)

Rok	Liczba pacjentów w wieku < 18 r.ż.	Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 r.ż.
2012	5	144
2013	8	144
2014	12	140
2015	7	158
2016	6	164

Źródło: AWA OT.4352.1.2017

Zgodnie z danymi przedstawionymi w AWA OT.4352.1.2017 (str. 12) całkowita liczba pacjentów mających wskazania do leczenia arsenikiem nie powinna przekroczyć 100 osób, należy jednak podkreślić, że ocenianie w AWA wskazanie dotyczyło stosowania leku Trisenox również w fazie konsolidacji. Wskazaną w AWA liczebność populacji ok. **35 osób** (str. 65 AWA) należy w niniejszym raporcie traktować jako wariant maksymalnej populacji docelowej, jako że rozważany przypadek dotyczy pacjentki, u której wystąpiły przeciwwskazania do stosowania antracyklin.

## 4.2 Technologia wnioskowana

### 4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Trisenox, roztwór, ampułka á 10 mg/10 ml, 10 amp., EAN 5909990016433
<b>Kod ATC</b>	L01XX27; inne leki przeciwnowotworowe
<b>Substancja czynna</b>	trójtlenek arsenu
<b>Ocenianie wskazanie</b>	ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględny przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin*
<b>Dawkowanie wg danych MZ</b>	0,15 mg/kg m.c. na dobę
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące / 90 dni
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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 retynowego (PML/RAR-alfa)

\*Dodatkowo, Ministerstwo Zdrowia przekazało wraz ze zleceniem informację, że oceniany przez Agencję lek ma być przeznaczony do stosowania w ramach I linii leczenia w ramach terapii skojarzonej z ATRA (kwasem all-trans-retynowym) – pacjentka z powodu wcześniejszego leczenia raka piersi wykorzystwała maksymalną dopuszczalną dawkę antracyklin.

Źródło: ChPL Trisenox, zlecenie MZ

### 4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 marca 2002
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Jest wskazany do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek <math>\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}</math>) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA),</li> <li>• 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).</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Trisenox

## **5. Istotność stanu klinicznego**

Nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej, stąd określenie istotności stanu klinicznego w opinii ekspertów nie jest możliwe.

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1 Przegląd Agencji

#### 6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania trójtlenku arsenu w ostrej białaczce promielocytowej w ramach leczenia indukującego remisję u pacjentów z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.02.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** dorośli chorzy na ostrą białaczkę promielocytową.

**Interwencja:** trójtlenek arsenu (forma podawana dożylnie) zastosowany wraz z kwasem all-trans-retynowym w fazie indukcji remisji.

**Komparator:** najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care, BSC).

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa.

**Typ badań:**

- badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez,
- badania pierwotne – badania eksperymentalne (RCT, quasi-RCT, CCT), badania obserwacyjne, wykluczano badania typu opis przypadku lub serii przypadków.

**Inne:** włączano badania opublikowane po 23.05.2017 r. (data wyszukiwania przeprowadzonego w AWA nr OT.4352.1.2017 r.) w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt).

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonywała jedna osoba.

Ponieważ oceniana technologia (tj. Trisenox) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego (i zgodnym ze wskazaniem zarejestrowanym) była już przedmiotem oceny Agencji, analiza weryfikacyjna Agencji nr OT.4352.1.2017 stanowi integralną część niniejszego opracowania. Tym samym, badania opisane w ww. analizie kwalifikują się do włączenia do niniejszego opracowania – celem uniknięcia powielania przedstawiania tych samych badań w opracowaniach Agencji nie przedstawiono ich w niniejszym opracowaniu (ich wyniki są dostępne na str.19-40 AWA).

### 6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- dotyczące skuteczności praktycznej: Gao 2017 – badanie retrospektywne mające na celu zidentyfikowanie różnic w wynikach leczenia ostrej białaczki promielocytowej wśród pacjentów z różnymi czynnikami ryzyka. Badanie Gao 2017 w ocenie analityków Agencji zostało sklasyfikowane jako IIID wg wytycznych AOTMiT tj. poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną. Dodatkowo, w badaniu tym przedstawiono wyniki skuteczności leczenia arsenikiem wraz z kwasem all-trans-retynowym łącznie w fazie indukcji i konsolidacji, co stanowi istotne ograniczenie możliwości wnioskowania na podstawie tego badania;
- dotyczące bezpieczeństwa:
  - ✓ Arihant 2017 – badanie retrospektywne opisujące przypadki gruźlicy podczas leczenia ostrej białaczki (m.in. ostrej białaczki promielocytowej),
  - ✓ Yanamandra 2017 – badanie retrospektywne opisujące częstość występowania inwazyjnego zakażenia grzybiczego wśród pacjentów leczonych ATRA+ATO.

Nie odnaleziono żadnych nowych, poza opisanymi w AWA nr OT.4352.1.2017, badań skuteczności klinicznej odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Gao 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Medical and Health Science and Technology Development Program (2015WS0508) of Shandong and Binzhou Medical University Scientific Research Fund (BY2013KJ38) (dodatkowo autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie retrospektywne przeprowadzone w jednym ośrodku w Chinach,</li> <li>• Interwencja:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ faza indukcji: ATRA (25 mg/m<sup>2</sup>/dobę) + ATO i.v. (10 mg/dobę) do czasu uzyskania kompletnej remisji,</li> <li>✓ faza konsolidacji: ATO i.v. przez 4-6 cykli (w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka podano również co najmniej dwa cykle chemioterapii konwencjonalnej zawierającego m.in. daunorubicynę, homoharingtoninę lub mitoksantron),</li> <li>✓ faza podtrzymująca: ATRA + ATO (p.o. lub i.v.).</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową t(15;17)(q22;q21).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=108 os.</p> <p>Do badania włączono również grupę 120 osób (określonych jako zdrowa grupa kontrolna). Były to osoby zdrowe, które nie przyjmowały żadnych leków mogących mieć wpływ na szpik kostny oraz krew obwodową. Grupę tę wykorzystano do określenia poziomu białka (galaktyny-3).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wczesny zgon (ang. <i>early death</i>, ED),</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS),</li> <li>• odsetek pacjentów z 1-rocznym czasem przeżycia wolnym od nawrotu choroby (ang. <i>relapse-free survival</i>, RFS),</li> <li>• nawrót choroby (ang. <i>relapse</i>).</li> </ul>
<p><b>Arihant 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> autorzy badania deklarują brak wsparcia finansowego (dodatkowo autorzy badania zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesów).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie retrospektywne,</li> <li>• Interwencja (w fazie indukcji wśród pacjentów z ostrą białaczką promielocytową): ATRA + ATO (dodatkowo pacjenci ci przez pierwsze 3 tyg. leczenia otrzymywali prednizolon w dawce 1 mg/kg m.c., w profilaktyce wystąpienia zespołu różnicowania)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z ostrą białaczką (limfoblastyczną, szpikową lub promielocytową), u których zdiagnozowano gruźlicę podczas leczenia lub w okresie obserwacji,</li> <li>• osoby w wieku powyżej 12 lat.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> (z ostrą białaczką promielocytową): N=7 os.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana czasu po jakim zdiagnozowano gruźlicę po zdiagnozowaniu ostrej białaczki promielocytowej,</li> <li>• odpowiedź na leczenie przeciwgruźlicze,</li> <li>• wpływ gruźlicy na schemat leczenia ostrej białaczki,</li> <li>• wybrane działania niepożądane,</li> <li>• zgon.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Yanamandra 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> autorzy badania deklarują brak wsparcia finansowego jakiegokolwiek agencji (dodatkowo autorzy badania zadeklarowali brak konfliktu interesów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie retrospektywne przeprowadzone w jednym ośrodku na północy Indii,</li> <li>• okres obserwacji: 30 dni,</li> <li>• interwencja: ATRA + ATO.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z ostrą białaczką promielocytową.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=98 os.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wystąpienie inwazyjnej infekcji grzybiczej.</li> </ul>



## 6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1 Analiza skuteczności

#### Gao 2017

Mediana wieku pacjentów wyniosła 40,1 lat (zakres: 15-72). Mediana czasu obserwacji wszystkich pacjentów wyniosła 30,3 miesiąca (zakres: 0,2-83). Mediana poziomu białka galaktyna-3 wyniosła 4,09 ng/ml (zakres: 0,42-12,32) u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową, w porównaniu do 1,67 ng/ml (zakres: 0,29-8,17) w zdrowej grupie kontrolnej. Różnica ta była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Grupę pacjentów z ostrą białaczką promielocytową podzielono na dwie podgrupy: pacjenci z poziomem białka galaktyna-3  $> 4,09$  ng/ml oraz  $< 4,09$  ng/ml. Wyższy poziom białka galaktyna-3 był istotnie statystycznie związany ze starszym wiekiem ( $p < 0,001$ ), łuszczycą w wywiadzie ( $p = 0,036$ ), koagulopatią ( $p = 0,042$ ) oraz ekspresją CD34 ( $p = 0,004$ ).

#### Implikacje kliniczne związane z poziomem białka galaktyna-3 wśród pacjentów z ostrą białaczką promielocytową

Spośród 106 pacjentów leczonych ATRA oraz chemioterapią konwencjonalną:

- 93 osoby (87,7%) pacjentów osiągnęło 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.

**Pomimo, że pacjenci z poziomem białka galaktyna-3  $> 4,09$  ng/ml mieli niższy odsetek całkowitych remisji (83,7% vs 91,2%), wyższy odsetek wczesnych zgonów (14,3% vs 7,0%) oraz wyższy wskaźnik nawrotów choroby (18,4% vs 5,3%), w porównaniu do pacjentów z poziomem białka galaktyna-3  $< 4,09$  ng/ml, różnice te nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ).**

**Pacjenci z poziomem białka galaktyna-3  $> 4,09$  ng/ml mieli istotnie statystycznie niższy 1-roczny czas przeżycia wolny od nawrotu choroby w porównaniu do pacjentów z poziomem białka galaktyna-3  $< 4,09$  ng/ml (86,9% vs 96,2%;  $p = 0,04$ ).**

W ramach przeprowadzonej analizy testowano również wpływ innych czynników na wyniki leczenia pacjentów z ostrą białaczką promielocytową, m.in. takich jak: płeć, wiek, obecność łuszczycy w wywiadzie, liczba białych krwinek, liczba płytek krwi, podtyp morfologiczny. Osoby z ekspresją CD2 miały istotnie statystycznie niższy odsetek całkowitych remisji oraz większy odsetek wczesnych zgonów. Wiek pacjentów był silnie skorelowany ze zwiększonym odsetkiem wczesnych zgonów oraz zwiększonym odsetkiem nawrotów choroby. Czynniki istotnie pogarszającymi wpływ na 1-roczny czas wolny od nawrotu choroby jest wiek ( $> 50$  lat), podwyższony poziom białka galaktyna-3 ( $> 4,09$  ng/ml) oraz ekspresja CD34 i CD56 ( $p < 0,05$ ).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

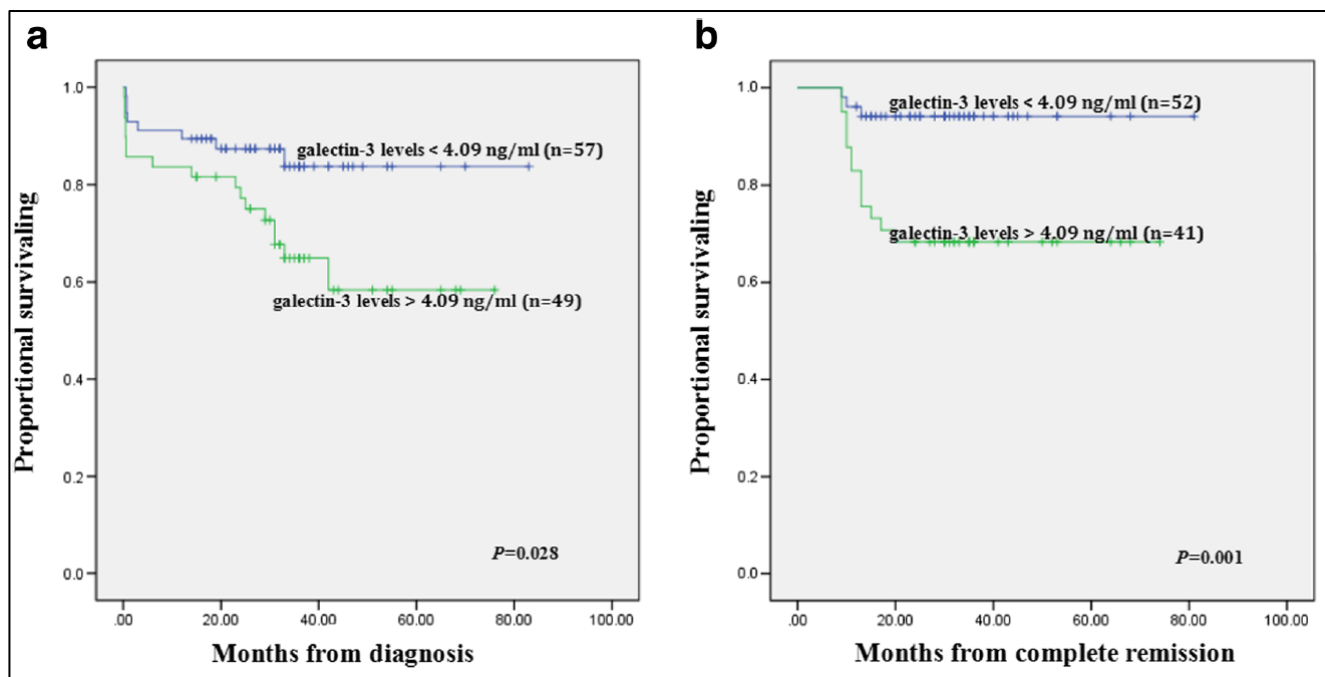
**Tabela 5. Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych z podziałem na badane zmienne (N=106 os.)**

Badane zmienne		CR	p-wartość	Wczesny zgon	p-wartość	Nawrót choroby	p-wartość	1-roczny RFS	p-wartość
Płeć	Kobiety (N=44)	38 (86,4%)	n.s.	5 (11,4%)	n.s.	4 (9,1%)	n.s.	36 (94,7%)	n.s.
	Mężczyźni (N=62)	55 (88,7%)		6 (9,7%)		8 (12,9%)		48 (87,3%)	
Wiek	$> 50$ lat (N=20)	15 (75%)	0,067	5 (33,3%)	0,032	5 (25%)	0,047	11 (73,3%)	0,035
	$\leq 50$ lat (N=86)	78 (90,7%)		6 (7,0%)		7 (8,1%)		73 (93,6%)	
Łuszczyca	Tak (N=13)	10 (76,9%)	n.s.	2 (15,4%)	n.s.	2 (15,4%)	n.s.	8 (80%)	n.s.

Badane zmienne		CR	p-wartość	Wczesny zgon	p-wartość	Nawrót choroby	p-wartość	1-roczyzny RFS	p-wartość
W wywiadzie	Nie (N=93)	83 (89,2%)		9 (9,7%)		10 (10,8%)		76 (91,6%)	
Morfologia	M3 (N=73)	67 (91,8%)	n.s.	7 (9,6%)	n.s.	8 (11%)	n.s.	61 (91%)	n.s.
	M3v (N=33)	26 (78,8%)		4 (12,1%)		4 (12,1%)		23 (88,5%)	
Liczba białych krwinek/ $\mu$ l	> 10 000 (N=16)	12 (75%)	n.s.	4 (25%)	0,060	2 (12,5%)	n.s.	9 (75%)	0,089
	$\leq$ 10 000 (N=90)	81 (90%)		7 (7,8%)		10 (11,1%)		75 (92,6%)	
Liczba płytek krwi (1000/ml)	> 40 (N=45)	37 (82,2%)	n.s.	6 (13,3%)	n.s.	2 (4,4%)	0,067	34 (91,9%)	n.s.
	$\leq$ 40 (N=61)	56 (91,8%)		5 (8,2%)		10 (16,4%)		50 (89,3%)	
FLT3-IDT	Pozytywny (N=41)	35 (85,4%)	n.s.	6 (14,6%)	n.s.	5 (12,2%)	n.s.	31 (88,6%)	n.s.
	Negatywny (N=65)	58 (89,2%)		5 (7,7%)		7 (10,8%)		53 (91,4%)	
Ekspresja CD34	Pozytywna (N=23)	19 (82,6%)	n.s.	4 (17,4%)	n.s.	5 (21,7%)	n.s.	14 (73,7%)	0,022
	Negatywna (N=75)	67 (89,3%)		6 (8%)		7 (9,3%)		63 (94%)	
Ekspresja CD2	Pozytywna (N=18)	12 (66,7%)	0,008	6 (31,6%)	0,002	2 (10,5%)	n.s.	11 (91,6%)	n.s.
	Negatywna (N=80)	74 (92,5%)		4 (5,1%)		10 (12,7%)		66 (89,2%)	
Ekspresja CD56	Pozytywna (N=12)	10 (83,3%)	n.s.	2 (16,7%)	n.s.	3 (25%)	n.s.	8 (80%)	0,040
	Negatywna (N=86)	76 (88,4%)		8 (9,3%)		9 (10,5%)		69 (90,8%)	
Poziom białka galaktyna-3	$\geq$ 4,09 ng/ml (N=49)	41 (83,7%)	n.s.	7 (14,3%)	n.s.	9 (18,4%)	0,062	34 (82,9%)	0,040
	< 4,09 ng/ml (N=57)	52 (91,2%)		4 (7,0%)		3 (5,3%)		50 (96,2%)	

Analiza krzywych Kaplana-Meiera wskazuje, że pacjenci z wyższym poziomem białka galaktyna-3 mają istotnie statystycznie krótsze przeżycie całkowite ( $p=0,028$ ) oraz czas przeżycia wolny od nawrotu choroby (ang. *relapse-free survival*, RFS) ( $p=0,001$ ) niż osoby z niższym poziomem białka galaktyna-3.

Szczegóły zostały przedstawione na poniższej rycinie.

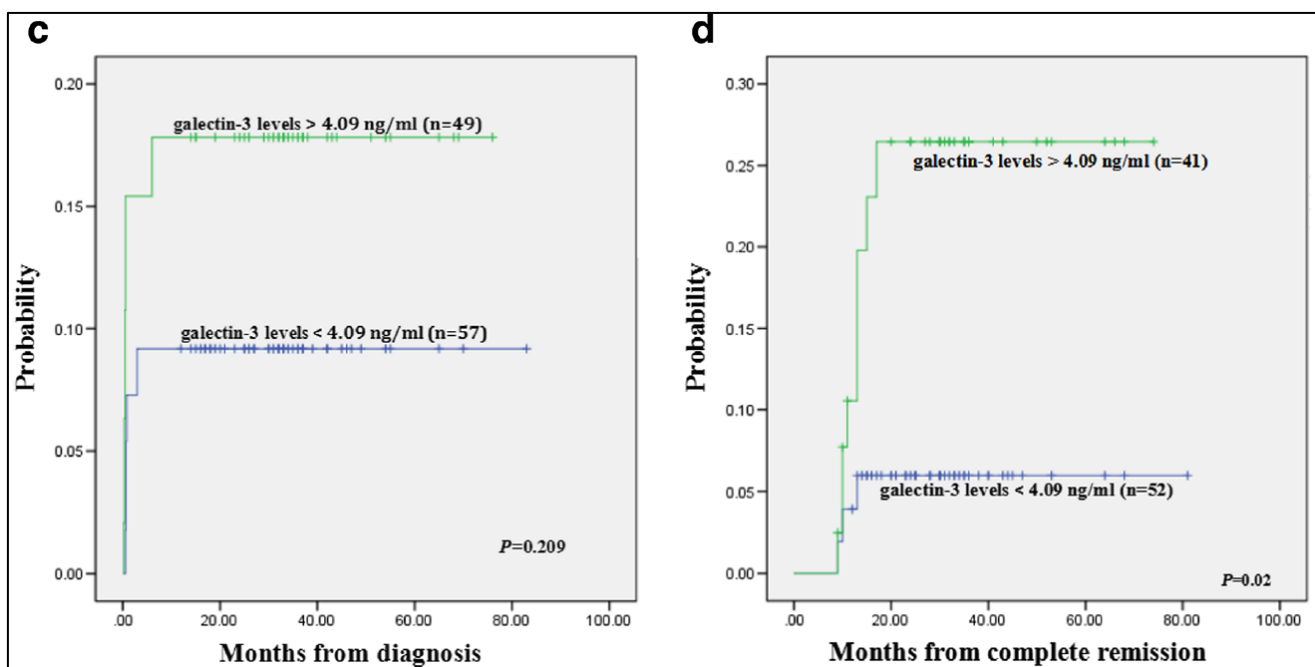


Ryc. 1 Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów z APL w nawiązaniu do poziomu białka galaktyna-3. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (rycina a) oraz przeżycia wolnego od nawrotów (rycina b)

Skumulowana częstość występowania nawrotów choroby u pacjentów z wyższym poziomem białka galaktyna-3 jest istotnie statystycznie większa w porównaniu do pacjentów z niższym poziomem białka galaktyna-3 ( $p=0,02$ ).

W zakresie skumulowanej śmiertelności nie zidentyfikowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy pacjentami z wysokim i z niskim poziomem białka galaktyna-3 ( $p=0,209$ ).

Szczegóły zostały przedstawione na poniższej rycinie.



Ryc. 2 Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów z APL w nawiązaniu do poziomu białka galaktyna-3. Skumulowana śmiertelność (rycina c) oraz skumulowana częstość nawrotów (rycina d).

W celu dalszego zbadania różnic w osiągniętych wynikach leczenia ostrej białaczki promielocytowej pomiędzy pacjentami z różnym poziomem białka galaktyna-3, 106 pacjentów włączonych do badania podzielono na cztery kwartyle. Pierwszy kwartył obejmował pacjentów z poziomem białka galaktyna-3 <2,47 ng/ml, drugi kwartył z poziomem mieszczącym się w zakresie 2,47-4,09 ng/ml, trzeci kwartył obejmował pacjentów z poziomem białka galaktyna-3 mieszczącym się w zakresie 4,09-5,88 ng/ml, natomiast czwarty kwartył z poziomem >5,88 ng/ml. Kwartyle te zostały wyznaczone przez mediany poziomu białka galaktyna-3 w grupie <4,09 ng/ml oraz >4,09 ng/ml. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego wskazują, że pacjenci znajdujący się w czwartym kwartylu (poziom białka galaktyna-3 > 5,88 ng/ml) mają najgorsze rokowania, natomiast ci znajdujący się w pierwszym kwartylu (poziom białka galaktyna-3 <2,47 ng/ml) mają najlepsze rokowania (rycina 2, publikacja źródłowa str.7).

### Wpływ poziomu białka galaktyna-3 na przeżycie całkowite oraz czas wolny od nawrotu choroby

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę, w której testowano parametry takie jak: wiek (próg: 50 lat), miano białych krwinek (próg: 10 000/ul), miano płytek krwi (próg: 40 000/ul), FLT-ITD, CD34, CD2, CD56, białko galaktyna-3 (próg: 4,09 ng/ml).

Wyższe miano białych krwinek (>10 000/ul) oraz wyższy poziom białka galaktyna-3 (>4,09 ng/ml) były istotnie statystycznie związane z gorszymi wynikami w zakresie przeżycia całkowitego w analizie jednoczynnikowej ( $p < 0,05$ ). Wiek, liczba płytek krwi, FLT-IT, CD34, CD2 oraz CD56 nie miały istotnego wpływu na przeżycie całkowite.

Znaczenie w wieloczynnikowej analizie dla przeżycia całkowitego miała jedynie liczba białych krwinek (HR=2,671;  $p=0,017$ ).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Wyniki skuteczności jedno- i wielokierunkowej analizy przeżycia w modelu proporcjonalnych hazardów Coxa**

Zmienne	Przeżycie całkowite			Przeżycie wolne od nawrotu choroby		
	Analiza jednoczynnikowa	Analiza wieloczynnikowa		Analiza jednoczynnikowa	Analiza wieloczynnikowa	
	p-wartość	p-wartość	HR [95%CI]	p-wartość	p-wartość	HR [95%CI]
Wiek (lata) >50 vs <50	0,060	0,699	1,203 [0,471; 3,076]	0,017	0,614	1,345 [0,425; 4,258]
Miano białych krwinek (/ul) >10 000 vs ≤10 000	0,005	0,012	2,671 [1,141; 6,254]	0,139	-	-
Miano płytek krwi (1000/ml) >40 vs ≤40	0,454	-	-	0,201	-	-
Poziom białka galaktyna-3 (ng/ml) >4,09 vs <4,09	0,034	0,237	1,826 [0,673; 4,953]	0,006	0,049	3,852 [1,007; 14,731]
FLT3-ITD, negatywny vs pozytywny	0,342	-	-	0,596	-	-
CD34, pozytywny vs negatywny	0,081	0,570	1,312 [0,514; 3,347]	0,022	0,184	2,086 [0,704; 6,178]
CD2, pozytywny vs negatywny	0,085	0,203	1,86 [0,715; 4,852]	0,874	-	-
CD56, pozytywny vs negatywny	0,386	-	-	0,245	-	-

W przypadku czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby (ang. *relapse-free survival*, RFS) parametrami istotnymi statystycznie w przeprowadzonej analizie jednoczynnikowej okazały się: wiek ( $p=0,017$ ), podwyższony poziom białka galaktyna-3 ( $p=0,006$ ) oraz ekspresja CD34 ( $p=0,022$ ). Miano białych krwinek, miano płytek krwi,

FLT3-ITD, CD2 i CD56 nie miały istotnie statystycznego wpływu na czas przeżycia wolny od nawrotu choroby. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że wysoki poziom białka galaktyna-3 (>4,09 ng/ml) był jedynym niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym dla czasu wolnego od nawrotu choroby (HR=3,852; p=0,049).

## 6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

### **Arihant 2017**

Mediana wieku 26 pacjentów w grupie z ostrą białaczką promielocytową wyniosła 29 lat (zakres: 23-55). U żadnego z pacjentów zdiagnozowanie gruźlicy nie wpłynęło na przebieg leczenia choroby podstawowej (ostrej białaczki promielocytowej). Wszyscy pacjenci osiągnęli remisję 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 (143%) oraz w jednym przypadku dodatkowo zastawka krętniczo-kątnicza (14,3%).

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

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.

### **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 wiązane 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). Spośród wszystkich przypadków inwazyjnego zakażenia grzybiczego trzy przypadki były definitywne, 14 przypadków było prawdopodobnych, a jeden przypadek był możliwy.

## 6.2.3 Dodatkowe informacje

### **Najczęstsze działania niepożądane wg ChPL**

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 (AIAT). 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 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 (badanie APL0406; patrz punkt 5.1) 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.

#### **Ostrzeżenia i komunikaty (wyszukiwanie dn. 26.02.2019 r.)**

URPL: nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Trisenox.

FDA: nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Trisenox opublikowanych od 2016 r.

EMA: nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Trisenox.

## 7. 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 bezwzględnymi przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin) jest szersze niż wskazanie rejestracyjne leku Trisenox.

Według ChPL Trisenox jest wskazany do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką z niskim lub pośrednim ryzykiem w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym
- nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (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).

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

W zleceniu MZ nie doprecyzowano też wieku pacjenta, jednak uznano, że przez wzgląd na fakt, iż jest to osoba z nowotworem piersi w wywiadzie, jest to osoba dorosła. Dodatkowo, Trisenox jest refundowany ze środków publicznych u dzieci we wskazaniu: „ostra białaczka promielocytowa (pacjenci poniżej 18 r.ż. z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa (załącznik C.65.B. do Obwieszczenia MZ), zatem uznano, że nie jest to dziecko.

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

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. Początkowo lek Trisenox zarejestrowano w wyjątkowych okolicznościach, gdyż ze względu na to, że choroba występuje rzadko, w chwili rejestracji informacje na temat leku były ograniczone. Po dostarczeniu przez firmę wymaganych dodatkowych informacji, wyjątkowe okoliczności wygasły w dniu 10 sierpnia 2010 r.

Źródło: [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/trisenox-epar-summary-public\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/trisenox-epar-summary-public_pl.pdf) (dostęp: 26.02.2019 r.), ChPL Trisenox, Obwieszczenie MZ

## 8. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. produkt leczniczy Trisenox jest obecnie refundowany w ramach katalogu chemioterapii.

Tabela 7. Refundacja produktu leczniczego Trisenox

Nazwa, postać, dawka, opakowanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Trisenox (arsenic trioxide), roztwór, ampułka á 10 mg/10 ml, EAN 5909990016433	14 850,00	15 592,50	15 592,50	bezpłatny

Skróty: UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Źródło: Obwieszczenie MZ

Przy założeniu, że w 1 opakowaniu leku jest 10 ampułek, a wnioskowana ilość ampułek zgodnie z pismem MZ to 120 sztuk, świadczy to jednocześnie o zapotrzebowaniu na 12 opakowań produktu leczniczego dla jednego pacjenta.

Według kosztu podanego we wniosku MZ, koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta lekiem Trisenox dla płatnika publicznego wynosi [REDAKTOWANE] **Jednakże w opinii analityka wartość ta nie stanowi kosztu netto lecz brutto:**

**cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (15 592,50 zł) x 12 opakowań = 187 110 zł koszt brutto.**

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.

**Jest to istotne o tyle, że gdyby założyć za pismem MZ, iż podany koszt jest kosztem netto, to przy przeliczeniu go na koszty brutto, w ewentualnej pozytywnej decyzji administracyjnej MZ na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, kwota określona w tej decyzji byłaby wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto, co jest niezgodne z art. 47i ust. 2 ustawy o świadczeniach.**

Tabela 8. Dane kosztowe dla technologii ocenianej wg analityków

Kategoria kosztu	CZN <sup>a</sup>	CHB <sup>b</sup>
<b>Koszt produktu leczniczego Trisenox (arsenic trioxide) wg obwieszczenia MZ [zł] na 1 pacjenta</b>		
1 opakowanie, ampułka á 10 mg/10 ml	13 750,00 zł	15 592,50 zł
12 opakowań, ampułka á 10 mg/10 ml	165 000,00 zł	187 110,00 zł

<sup>a</sup> rozumiana jako cena zbytu netto

<sup>b</sup> cena netto powiększona o 8% podatek VAT i 5% marżę hurtową

Wartość netto wnioskowanej terapii w opinii analityka powinna wynosić 165 000,00 zł (13 750,00 cena zbytu netto zgodnie z Obwieszczeniem MZ x 12 opakowań).



## 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Zgodnie z danymi przedstawionymi w AWA OT.4352.1.2017 (str. 12) całkowita liczba pacjentów mających wskazania do leczenia arsenikiem nie powinna przekroczyć 100 osób, należy jednak podkreślić, że oceniane w AWA wskazanie dotyczyło stosowania leku Trisenox również w fazie konsolidacji.

Wskazaną w AWA liczebność populacji ok. **35 osób** (str. 65 AWA) **należy w niniejszym raporcie traktować jako wariant maksymalny (w AWA jako prawdopodobny)**, jako że rozważany przypadek dotyczy pacjentki, u której wystąpiły przeciwwskazania do stosowania antracyklin.

### Koszt terapii

Przy obliczeniach Agencji, biorąc pod uwagę zapisy art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach uznano, że podany w piśmie MZ koszt netto terapii jest błędny i posiłkowano się kosztem terapii zgodnie z Obwieszczeniem MZ. Koszty podane w piśmie MZ potraktowano jako wariant alternatywny.

Tabela 9. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Kategoria kosztu	Koszty terapii liczone wg cen z Obwieszczenia MZ		Koszty terapii liczone wg pisma MZ – wariant alternatywny	
	CZN <sup>A</sup>	CHB <sup>B</sup>	CZN <sup>C</sup>	CHB <sup>D</sup>
<b>Koszt produktu leczniczego Trisenox [zł] na 1 pacjenta</b>				
<b>1 opakowanie</b>	13 750,00	15 592,50	████████	████████
<b>3-miesięczna terapia<sup>E</sup></b>	165 000,00	187 110,00	████████	████████
<b>12-miesięczna terapia</b>	660 000,00	748 440,00	████████	████████
<b>Koszt produktu leczniczego Trisenox [zł] na 35 pacjentów</b>				
<b>3-miesięczna terapia<sup>E</sup></b>	5 775 000	6 548 850,00	████████	████████
<b>12-miesięczna<sup>D</sup> terapia</b>	23 100 000	26 195 400,00	████████	████████

<sup>A</sup> rozumiana jako cena zbytu netto

<sup>B</sup> z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

<sup>C</sup> liczona wg pisma MZ jako wartość netto wnioskowanej terapii

<sup>D</sup> z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

<sup>E</sup> koszt 12 opakowań (uwzględnienie dawkowania zgodnie z pismem MZ)

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić.

Prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi w zależności od przyjętych założeń od 23,10 mln zł do ██████████ lub od 26,20 mln zł do ██████████

## 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 22.02.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej wg wytycznych praktyki klinicznej.

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- *European Hematology Association* <https://ehaweb.org>
- *European LeukemiaNet* <https://www.leukemia-net.org>
- *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* <https://www.eortc.org>
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
- *Organization of European Cancer Institutes (OECI)* <http://www.oeci-eeig.org>
- *Guidelines International Network (GIN)*, <http://www.g-i-n.net>
- *International Society of Hematology* <https://www.ishworld.org>
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>
- Polska Unia Onkologii <http://www.puo.pl>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów <http://pthit.pl>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [www.ptok.pl](http://www.ptok.pl)
- Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych <https://palg.pl>
- Trip Database, Medline (via PubMed), <https://www.medicalguidelines.pl>

Przy przeszukiwaniu stron internetowych posługiwano się słowami kluczowymi takimi jak: *acute promyelocytic leukemia, APL, AML, acute myeloid leukemia* lub przejrano wszystkie opublikowane przez daną organizację wytyczne.

Szukano nowych wytycznych praktyki klinicznej (tj. opublikowanych po dniu wyszukiwania wytycznych w AWA nr OT.4352.1.2017): polskich, europejskich lub o zasięgu światowym.

Nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z ostrą białaczką promielocytową, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, nie otrzymano też żadnych nowych opinii eksperckich.

Stąd aktualne pozostają wnioski płynące z AWA nr OT.4352.1.2017 i otrzymanych opinii eksperckich na potrzeby realizacji ww. AWA, zgodnie z którymi komparatorem dla schematu ATO+ATRA w indukcji remisji jest schemat kwas all-trans-retynowy + antracykliny (idarubicyna, daunorubicyna, cytarabina).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.02.2019 r. w rozpoznaniu: C92.4 aktualnie refundowane są następujące substancje czynne: Bleomycin Sulphate, Busulfanum, Carboplatinum, Cisplatinum, Cladribinum, Cyklofosfamidum, Cytarabinum, Cytarabinum Depocyte, Dacarbazinum, **Doxorubicinum**, **Epirubicinum**, Etoposidum, Fludarabinum, Hydroxycarbamidum, **Idarubicin**, Ifosfamidum, Interferonum Alfa-2b, Isotretinoinum, Mercaptopurinum, Methotrexatum, Pegaspargasum, Tioguaninum, Tretinoinum, Vincristinum, Arsenicum Trioxidum, **Mitoxantronum**. Wyboldowano nazwy antracyklin.

**Tym samym, przy istnieniu bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania antracyklin w ostrej białaczce promielocytowej obecnie nie ma możliwości aktywnego leczenia w fazie indukcji remisji innej niż stosowanie ocenianego schematu kwas all-trans-retynowy+trójtlenek arsenu. Dlatego uznano, że technologię alternatywną względem ocenianej stanowi najlepsze leczenie wspomagające (BSC).**

## **11. Opinie ekspertów**

Nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

## 12. Piśmiennictwo

<b>Arihant 2017</b>	Arihant J et al: Analysis of Clinical Profile and Outcome of Tuberculosis in Patients with Acute Leukemia; Indian Society of Haematology & Transfusion Medicine 2017; DOI 10.1007/s12288-017-0875-z
<b>AWA Trisenox 2017</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Trisenox (arsenic trioxide) 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) charakteryzująca się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic –Acid Receptor-alpha-PML/RAR-alfa) nr AOTMIT – OT.4352.1.2017, czerwiec 2017
<b>ChPL Trisenox</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trisenox (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 19.02.2019 r.)
<b>Gao 2017</b>	Gao N et al.: Clinical impact of galectin-3 in newly diagnosed t (15;17) (q22;q21)/PML-RARa acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide-based regimens; Annals of Hematology 2017; DOI 10.1007/s00277-017-2948-3
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2019-02-27 ws. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-03-01
<b>RP 36/2017</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 36/2017 z dnia 21 czerwca 2017 roku) w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Trisenox (arsenic trioxide), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10 ml, w ramach chemioterapii w całkowitym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>SRP 60/2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 60/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku) dla 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) charakteryzująca się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic – Acid Receptor-alpha-PML/RAR-alfa)
<b>Yanamandra 2017</b>	Yanamandra U et al.: Invasive Fungal Infections in Acute Promyelocytic Leukemia on Dual Differentiating Agents: Real World Data; Indian Society of Hematology and Blood Transfusion 2017; DOI 10.1007/s12288-017-0894-9
<b>Strony internetowe</b>	
<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trisenox-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trisenox-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp 05.03.2019 r.)	
<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a> (dostęp: 18.02.2019 r.)	

## 13. Załączniki

### 13.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	Search ((As2O3 OR Arsenous Anhydride OR Diarsenic Trioxide OR Arsenic Oxide (As2O3) OR Arsenic(III) Oxide OR Tetraarsenic Oxide OR Arsenolite OR As4O6 OR Tetra\$Arsenic Oxide OR Tetraarsenic Hexaoxide OR Arsenic Oxide (As4O6) OR Tetra\$Arsenic Hexaoxide OR Naonobin OR Trisenox OR Trixenox)) OR "Arsenic Trioxide"[Mesh] Filters: Publication date from 2017/05/23 to 2019/02/21; Humans; English; Polish	117
#6	Search ((As2O3 OR Arsenous Anhydride OR Diarsenic Trioxide OR Arsenic Oxide (As2O3) OR Arsenic(III) Oxide OR Tetraarsenic Oxide OR Arsenolite OR As4O6 OR Tetra\$Arsenic Oxide OR Tetraarsenic Hexaoxide OR Arsenic Oxide (As4O6) OR Tetra\$Arsenic Hexaoxide OR Naonobin OR Trisenox OR Trixenox)) OR "Arsenic Trioxide"[Mesh] Filters: Publication date from 2017/05/23 to 2019/02/21; Humans; English	117
#5	Search ((As2O3 OR Arsenous Anhydride OR Diarsenic Trioxide OR Arsenic Oxide (As2O3) OR Arsenic(III) Oxide OR Tetraarsenic Oxide OR Arsenolite OR As4O6 OR Tetra\$Arsenic Oxide OR Tetraarsenic Hexaoxide OR Arsenic Oxide (As4O6) OR Tetra\$Arsenic Hexaoxide OR Naonobin OR Trisenox OR Trixenox)) OR "Arsenic Trioxide"[Mesh] Filters: Publication date from 2017/05/23 to 2019/02/21; Humans	128
#4	Search ((As2O3 OR Arsenous Anhydride OR Diarsenic Trioxide OR Arsenic Oxide (As2O3) OR Arsenic(III) Oxide OR Tetraarsenic Oxide OR Arsenolite OR As4O6 OR Tetra\$Arsenic Oxide OR Tetraarsenic Hexaoxide OR Arsenic Oxide (As4O6) OR Tetra\$Arsenic Hexaoxide OR Naonobin OR Trisenox OR Trixenox)) OR "Arsenic Trioxide"[Mesh] Filters: Publication date from 2017/05/23 to 2019/02/21	341
#3	Search ((As2O3 OR Arsenous Anhydride OR Diarsenic Trioxide OR Arsenic Oxide (As2O3) OR Arsenic(III) Oxide OR Tetraarsenic Oxide OR Arsenolite OR As4O6 OR Tetra\$Arsenic Oxide OR Tetraarsenic Hexaoxide OR Arsenic Oxide (As4O6) OR Tetra\$Arsenic Hexaoxide OR Naonobin OR Trisenox OR Trixenox)) OR "Arsenic Trioxide"[Mesh]	3683
#2	Search As2O3 OR Arsenous Anhydride OR Diarsenic Trioxide OR Arsenic Oxide (As2O3) OR Arsenic(III) Oxide OR Tetraarsenic Oxide OR Arsenolite OR As4O6 OR Tetra\$Arsenic Oxide OR Tetraarsenic Hexaoxide OR Arsenic Oxide (As4O6) OR Tetra\$Arsenic Hexaoxide OR Naonobin OR Trisenox OR Trixenox	3693
#1	Search "Arsenic Trioxide"[Mesh]	2658

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	arsenic trioxide/	9816
#2	(arsenic sesquioxide or arsenic trioxyde or arsenicum album or arsenious acid or arsenious anhydride or arsenious oxide or arsenious trioxide or arsenite or arsenolite or arsenous acid or arsenous acid anhydride or arsenous oxide or arsentrioxide or asadin or trisenox or white arsenic).ab,kw,ti.	6217
#3	1 or 2	12892
#4	promyelocytic leukemia/	10228
#5	(acute promyelocyte leukaemia or acute promyelocyte leukemia or acute promyelocytic leukaemia or acute promyelocytic leukemia or leukaemia, promyelocytic, acute or leukemia, promyelocytic, acute or promyelocyte leukaemia or promyelocyte leukemia or promyelocytic leukaemia).ab,kw,ti.	8893
#6	4 or 5	13284
#7	3 and 6	2693
#8	limit 7 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2017 - Current")	257
#9	remove duplicates from 8	243

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	arsenic trioxide OR Trisenox OR Arsenic with Cochrane L brary publication date Between May 2017 and Feb 2019	90