



## Rekomendacja nr 6/2012

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 23 stycznia 2012 r.

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu - leczenie indukacja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR - alpha) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu - leczenie indukacja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR - alpha) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Jednocześnie Prezes Agencji uważa za zasadne rozważenie zmiany sposobu finansowania trójtlenku arsenu w powyższym wskazaniu, poprzez wpisanie tego świadczenia do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.

### Uzasadnienie rekomendacji

W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup> **Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu - leczenie indukacja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR - alpha) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.



Prezes Agencji przychyliła się również do zawartej w stanowisku<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej propozycji, odnoszącej się do zmiany sposobu finansowania trójtlenku arsenu w powyższym wskazaniu, polegającej na wpisaniu terapii do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.

Trójtlenek arsenu jest stosowany jako standardowa terapia we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (APL) u dorosłych pacjentów, z translokacją t(15; 17) i/lub obecnością genu PML/RAR-alfa, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Leczenie jest oparte na wieloletniej praktyce i opiera się na wytycznych klinicznych (Polska Unia Onkologii - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, The National Comprehensive Cancer Network, British Committee for Standards in Haematology, LeukemiaNet, European Society for Medical Oncology). Pomimo niskiej jakości badań udowadniających skuteczność trójtlenku arsenu, nie jest możliwe wskazanie innej skutecznej interwencji w przedmiotowym wskazaniu. Biorąc pod uwagę potrzebę zapewnienia pacjentom dostępu do właściwego leczenia, Prezes Agencji sugeruje rozważenie umieszczenia opiniowanego leku w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii pod warunkiem znacznego obniżenia ceny preparatu Trisenox (trójtlenek arsenu).

Terapia trójtlenkiem arsenu jest droga, nie udowodniono efektywności kosztowej leku, ani nie oszacowano kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Ponadto koszt wytworzenia substancji czynnej jest nieproporcjonalnie wysoki do ceny leku oraz kosztu ponoszonego na jego refundację, stąd warunek znacznego obniżenia ceny leku.<sup>1</sup>

### **Problem zdrowotny**

Ostra białaczka promielocytowa (M3) z translokacją t(15;17), stanowi ok. 8% przypadków ostrej białaczki szpikowej (ang. *Acute myleoid leukemia* – AML) u dorosłych mieszkańców Europy. W 90% przypadków występuje translokacja t(15;17) (q22;q12-21) i onkogen PML1/RARa. Klinicznie ostra białaczka promielocytowa charakteryzuje się częstymi zaburzeniami krzepnięcia o cechach krzepnięcia wewnątrznaczyniowego. Ziarnistości z rozpadających się promielocytów mają aktywność tromboblastyczną i indukują zespół DIC z wtórną fibrynolizą. W szpiku >50% stanowią promielocyty, w których występują pałeczki Auera, często układające się w pęczki (tzw. fagoty). Rozpoznanie zwykle dokonywane jest na podstawie kryteriów morfologicznych; konieczne jest potwierdzenie na podstawie wykazania ww. translokacji metodą FISH lub RT-PCR. Białaczka promielocytowa jest pierwszym nowotworem, którego rozwój można opanować przez pobudzenie zahamowania dojrzewania i indukcję apoptozy – stosuje się w tym celu pochodna all-trans kwasu retinowego (ATRA), co powoduje dojrzewanie promielocytów do wielopłatowych granulocytów. Takie postępowanie zwykle umożliwia szybkie opanowanie zagrażającego życiu zespołu DIC (ang. *Disseminated Intravascular Coagulation*, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego) i w 85% prowadzi do uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR, ang. *Clinical Response*).

Wstępna diagnostyka i działania medyczne u dorosłych chorych na ostrą białaczkę szpikową obejmuje sprawdzenie: stanu ogólnego (czynnik prognostyczny) oraz obecności: wybroczyn i sączenia krwi z cewników naczyniowych (DIC, prawdopodobieństwo ostrej białaczki promielocytowej), gorączki i tachykardii (cechy infekcji), obrzęku brodawki, nacieków siatkówki, uszkodzenia nerwów czaszkowych (białaczka ośrodkowego układu nerwowego), słabego uzębienia, ropni okołozębowych, przerostu dziąseł (nacieki białaczkowe, najczęściej w białaczkę monocytowej), nacieków skórnych lub guzków (nacieki białaczkowe, najczęściej w białaczkę monocytowej), limfadenopatii, splenomegalii, hepatomegalii, bólu pleców, osłabienia kończyn dolnych (mięsak granulocytowy kręgosłupa, najbardziej prawdopodobna t(8;21)). Znaczne krwawienie z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrz płucny lub wewnątrzczaszkowy najczęściej występują w APL.<sup>2</sup>

APL zaliczana jest do chorób rzadkich. Według danych z raportu podmiotu odpowiedzialnego, zapadalność na APL kształtuje się na poziomie ■ osób w roku 2012, podobnie w roku 2014. Częstość zachorowań według Orphanet to 8/100 tys.

Według dwóch ekspertów klinicznych na oporną nawrotową postać APL zapada w Polsce 4-5 pacjentów rocznie, natomiast inny ekspert podaje 50 przypadków nawrotowej APL w Polsce. Zgodnie z oszacowaniami własnymi analityków AOTM, populacja w Polsce może mieścić się w przedziale 16-27 pacjentów rocznie.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Polska, Polska Unia Onkologii - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PUO – PTOK, 2009)<sup>2</sup>  
Rozpoznanie białaczki promielocytowej z t(15:17), PML/RARalfa+ musi być oparte na stwierdzeniu translokacji t(15:17) i onkogenu PML/RARalfa+. Badania te są potem wykorzystywane do monitorowania jakości remisji.

Leczenie indukujące remisję rozpoczyna się od podawania kwasu transretynowego (ATRA, *all-trans retinoic acid*), który ułatwia opanowanie zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego - DIC, stanowiącego poważne zagrożenie dla chorego. Następnie dołącza się chemioterapię antracykliną: daunorubicyną lub idarubicyną (np. protokół grupy PETHEMA i protokół AIDA grupy GIMEMA). Kwas transretynowy nie jest skuteczny w niektórych rzadszych odmianach białaczki promielocytowej z t(11:17).

W czasie leczenia należy sprawdzać tolerancję retinoidów. Do wczesnych objawów nietolerancji należy zatrzymanie płynów, czasem wodobrzusze - trzeba wówczas zmniejszyć dawkowanie ATRA. Pomocne jest podanie steroidów. Po stwierdzeniu objawów remisji całkowitej potwierdza się ją, oznaczając onkogen PML//RARalfa. Jeżeli uzyskano remisję częściową (PR), należy kontynuować leczenie za pomocą ATRA, nawet do 90 dni. W razie utrzymywania się braku remisji zachodzi konieczność stosowania leczenia alternatywnego. Obecnie zaleca się podawanie trójtlenku arsenu w dawce 0,15 mg/kg/d. w 1-2-godzinnej kroplówce dożylniej z 5-procentowym roztworem glukozy lub soli fizjologicznej. Leczenie takie stosuje się przez 5 dni w tygodniu i jest ono kontynuowane w kolejnych 5 tygodniach (25 dawek). U osób, które uzyskały całkowitą remisję, konieczne jest zastosowanie konsolidacji.

W chemioterapii stosuje się również idarubicynę (Zavedos®) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa, zaawansowany rak piersi; daunorubicynę (Cerubidine®) we wskazaniu: indukcja remisji w przedbiegu ostrej białaczki limfocytowej u dorosłych i dzieci oraz ostrej białaczki nielimfocytowej u dorosłych (białaczka szpikowa, białaczka monocytowa) oraz cytarabinę (Cytostar®) we wskazaniu: indukcja remisji i leczenie podtrzymujące w ostrych białaczkach szpikowej i limfoblastycznej oraz złośliwych chłoniakach nieziarnicznych.<sup>2</sup>

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Mechanizm działania trójtlenku arsenu nie został jeszcze całkowicie poznany. *In vitro* trójtlenek arsenu powoduje zmiany morfologiczne i fragmentacje DNA, charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej NB4. Ponadto substancja ta powoduje uszkodzenie lub degradację białka fuzji białaczki promielocytowej/receptora alfa kwasu retinowego (PML/RAR-alfa). Farmakokinetyka trójwartościowego arsenu nie została scharakteryzowana. Stężenie arsenu zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Jego stężenia w osoczu są największe pod koniec wlewu, a następnie powoli maleją. W przypadku codziennego podawania stężenia w osoczu osiągają stan równowagi po 8-10 dniach, t<sub>1/2</sub> wynosi 92 h. Arsen jest magazynowany głównie w wątrobie, nerkach, sercu, płucach, włosach i paznokciach. Trójwartościowe postacie arsenu ulegają metylacji i w większości są wydalane z moczem.

Dotychczasowe dane dotyczące aktywności trójtlenku arsenu sugerują istnienie dwóch podstawowych mechanizmów działania: indukcji apoptozy i indukcji różnicowania. W większych dawkach trójtlenek arsenu indukuje apoptozę drogą bezpośredniego lub pośredniego działania na błonę mitochondrialną, uwolnienie czynników proapoptotycznych, takich jak cytochrom C i inne. Istotne jest również to, że oporność ostrej białaczki promielocytowej na tretinoinę i chemioterapię nie oznacza oporności na trójtlenek arsenu.<sup>2</sup>

Trisenox (trójtlenek arsenu) posiada status leku sierociego. Jest finansowany ze środków publicznych na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z dnia 31 sierpnia 2009 r., z późn. zm.)

W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), trójtlenek arsenu jest finansowany w leczeniu szpitalnym w zakresie programów terapeutycznych, w ramach programu chemioterapii niestandardowej, zgodnie z Zarządzeniem Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. Procedura wnioskowa, w jakiej jest finansowany ww. produkt leczniczy przewiduje, że poszczególne wnioski o finansowanie składane są ma maksymalnie 3 cykle lub 3 miesiące terapii. Cena produktu leczniczego przedstawiana we wniosku na zgodę na leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej jest indywidualna.<sup>2</sup>

Narodowy Fundusz Zdrowia, w roku 2009 i 2010 wydał ■■■ zgody na sfinansowanie terapii trójtlenkiem arsenu, w 2011 r. natomiast wydana została ■■■.

Według wytycznych EMA i FDA, Trisenox jest wskazany u dorosłych pacjentów do indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro- Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor - alpha - PML/RAR-alpha), po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii. Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na produkt leczniczy Trisenox.<sup>2</sup>

Zgodnie z Charakterystką Produktu Leczniczego (ChPL) lek jest wskazany u dorosłych pacjentów do indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia - APL), charakteryzującej się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alpha) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.<sup>3</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Analiza kliniczna przedłożona przez podmiot odpowiedzialny, została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych, zidentyfikowanych na podstawie przeglądu systematycznego. W ramach przeglądu przedstawiono 5 badań, umożliwiających porównanie leczenia trójtlenkiem arsenu do postępowania bez zastosowania trójtlenku arsenu w analizowanym wskazaniu. W trzech badaniach monoterapię trójtlenkiem arsenu (ATO) porównywano z leczeniem ATRA z chemioterapią, a w jednym – z monoterapią ATRA. W jednym badaniu połączenie trójtlenku arsenu z chemioterapią porównano z terapią z zastosowaniem samej chemioterapii.<sup>1</sup>

Analiza w odniesieniu do populacji nawrotowej dotyczyła badań obserwacyjnych, które w większości cechowały się niską jakością metodyczną (często: brak konsekwentnego doboru próby, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników, niska liczebność próby, krótki czas obserwacji lub brak danych o okresie obserwacji). Z uwagi na znaczną heterogeniczność badań włączonych do analizy autorzy nie wykonali metaanalizy, a jedynie syntezę jakościową. Z tego względu do uzyskanych wyników należy podchodzić z ostrożnością.<sup>2</sup>

Statystycznie istotną różnicę w przeżyciu całkowitym (OS) na korzyść leczenia trójtlenkiem arsenu w porównaniu do ATRA+CT, w okresie obserwacji wynoszącym 8-24 miesięcy, stwierdzono w trzech badaniach, gdzie różnice wynosiły odpowiednio: 82% vs 23%, 66% vs 37% i 77% vs 51%. Odsetek zgonów w grupie leczonych trójtlenkiem arsenu był istotnie niższy, niż w grupie porównywanej (8% vs 33%). W 4 badaniach prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji było istotnie wyższe w grupach leczonych z udziałem trójtlenku arsenu, niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: 100% vs 47%; 91% vs 7,1%; 91% vs 25% w porównaniu do ATRA+CT; 56% vs 20% w porównaniu do ATRA); w 1 badaniu, różnica, na niekorzyść trójtlenku arsenu w porównaniu do ATRA+CT, nie była statystycznie istotna (84% vs 90%).<sup>1</sup>

Inne odnalezione informacje

Prescrire 2004<sup>2</sup>

Trójtlenek arsenu we wskazaniu ostra białaczka promielocytowa daje pozytywne rezultaty, ale sama terapia wciąż budzi pewne wątpliwości. Tak jak w przypadku tretynoiny, trójtlenek arsenu może potencjalnie wywoływać poważny zespół aktywacji leukocytów. Lek jest opcją terapeutyczną dla pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową, którzy nie mogą otrzymać tretynoiny oraz intensywnej chemioterapii.

Wyniki badań rejestracyjnych<sup>2</sup>

U pacjentów uczestniczących w badaniu jednośrodkowym nawroty występowały po 1-6 wcześniejszych terapiach, a u 2 pacjentów wystąpił nawrót po transplantacji komórek macierzystych. U pacjentów uczestniczących w badaniu wielośrodkowym nawroty występowały po 1-4 wcześniejszych terapiach, a u 5 pacjentów wystąpił nawrót po transplantacji komórek macierzystych. Podczas kontynuacji leczenia po leczeniu konsolidującym 7 pacjentów z badania jednośrodkowego oraz 18 pacjentów z badania wielośrodkowego otrzymało leczenie podtrzymujące produktem Trisenox®. Po zakończeniu leczenia produktem Trisenox® trzem pacjentom z badania jednośrodkowego oraz 15 pacjentom z badania wielośrodkowego przeszczepiono komórki macierzyste. Średni czas całkowitej remisji według Kaplana-Meiera, w badaniu jednośrodkowym wyniósł 14 miesięcy i nie został osiągnięty w badaniu wielośrodkowym. Podczas ostatniej kontroli, 6 z 12 pacjentów w badaniu jednośrodkowym pozostawało przy życiu, przy obserwacji wynoszącej średnio 28 miesięcy (zakres od 25 do 29). W badaniu wielośrodkowym 27 z 40 pacjentów pozostawało przy życiu przy obserwacji wynoszącej średnio 16 miesięcy (zakres od 9 do 25 miesięcy).

Wyniki z opracowań wtórnych<sup>2</sup>

W porównaniu do monoterapii ATRA, terapia z zastosowaniem ATO+ATRA skracala czas do wystąpienia remisji całkowitej, wydłużala czas przeżycia wolny od choroby i odsetek nawrotów, ale zwiększala częstotliwość występowania odmy podczas leczenia. W porównaniu do chemioterapii z ATO+ATRA, ATO+ATRA podwyższala odsetek remisji całkowitej, odsetek nawrotów, śmiertelność i ilość działań niepożądanych.

W przypadku nawrotowej APL, ATO+ATRA nie wykazuje przewagi nad monoterapią ATO. Wobec ograniczonej liczebności próby oraz ryzyka wystąpienia zakłóceń pochodzących z włączonych badań, efekty ATO+ATRA muszą być potwierdzone poprzez duże badania randomizowane (RCT) wysokiej jakości.

## Bezpieczeństwo stosowania

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podczas badań klinicznych związanych z leczeniem, reakcje niepożądane 3. i 4. stopnia według skali CTC (Common Toxicity Criteria) wystąpiły u 37 % pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań należą: hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej. Przypadki ciężkich reakcji niepożądanych (1-10%), związanych ze stosowaniem produktu Trisenox® obejmowały: zespół różnicowania APL (3), leukocytozę (3), wydłużenie odstępu QT (1 przypadek z torsade de pointes), migotanie/trzepotanie przedsionków (1), hiperglikemię (2) oraz różne przypadki ciężkich reakcji niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami. Zwykle, pojawiające się w związku z leczeniem, działania niepożądane miały tendencję do zanikania wraz z upływem czasu, co prawdopodobnie można tłumaczyć łagodzeniem choroby podstawowej. Pacjenci wykazywali tendencję do lepszego tolerowania leczenia konsolidującego i podtrzymującego, niż leczenia indukującego. Neuropatia obwodowa, charakteryzująca się parestezją/zaburzeniem czucia jest częstym i dobrze poznanym wynikiem działania arsenu obecnego w otoczeniu. U 44% pacjentów wystąpiły objawy, które mogły się wiązać z neuropatią. W większości przypadków objawy te miały charakter łagodny do umiarkowanego i były odwracalne po przerwaniu leczenia produktem Trisenox®.

W doniesieniach porejestracyjnych, zespół różnicowania (ang. *differentiation syndrome*), podobnie jak zespół kwasu retinowego, występował również w leczeniu produktem Trisenox® nowotworów złośliwych, innych niż ostra białaczka promielocytowa.<sup>3</sup>

## Informacje z raportu

W analizie bezpieczeństwa trójtlenku arsenu uwzględniono dane dotyczące zarówno monoterapii, jak również terapii złożonej (ATO + ATRA, ATO + CT). Do najczęściej raportowanych i jednocześnie najcięższych działań niepożądanych trójtlenku arsenu należą: hiperleukocytoza, wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół aktywacji leukocytów, neuropatia obwodowa. Wśród pozostałych, często raportowanych działań niepożądanych występowały: wysypka lub zapalenie skóry, biegunka, zapalenie płuc.

## Porównawcza analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa ATO z innymi schematami terapeutycznymi przedstawiono w 4 pracach. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, związanych z monoterapią ATO było zbliżone do ryzyka w grupie leczonej schematem złożonym, z wyjątkiem infekcji, które rzadziej odnotowywano w grupie ATO (RR = 0,52 [0,25; 0,95]).

## Efektywność kosztowa

W celu oszacowania efektywności ekonomicznej dokonano oceny analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego oraz wykonano wyszukiwania własne w bazach doniesień naukowych. W analizie ekonomicznej terapię ATO porównano z dwoma protokołami indukcji i konsolidacji remisji stosowanymi w pierwszej linii leczenia: European APL Group (ATRA+CT+daunorubicyna) i PETHEMA (ATRA+idarubicyna), do których odwołują się wytyczne LeukemiaNet. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym. Wykonano analizę minimalizacji kosztów i uwzględniono koszty substancji czynnych i koszty podania leków.

Koszt jednego opakowania (10 ampułek po 10 mg) wynosi ■■■ PLN brutto (■■■ PLN za 1 mg). Ceny jednostkowe (za 1 mg) substancji czynnych są następujące: cytarabina – ■■■ PLN; daunorubicyna – ■■■ PLN; idarubicyna – ■■■ PLN; mitoxantron – ■■■ PLN; tretinoina – ■■■ PLN.<sup>2</sup>

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny, koszt leczenia jednego pacjenta trójtlenkiem arsenu (indukcja i konsolidacja remisji) wynosi ■■■ PLN, w tym ■■■ PLN stanowią koszty leków.

Koszt CT + ATRA według protokołu European APL Group wynosi ■■■ PLN (■■■ PLN stanowią koszty leków), a koszt leczenia według protokołu PETHEMA wynosi ■■■ PLN (■■■ PLN stanowią koszty leków).

Stosowanie ATO jest o ■■■ PLN droższe w porównaniu z protokołem European APL Group oraz ■■■ PLN droższe w porównaniu z protokołem PETHEMA.

## Wpływ na budżet płatnika

W opracowaniu przedłożonym przez podmiot odpowiedzialny zdefiniowano dwa scenariusze: aktualny, w którym trójtlenek arsenu finansowany jest w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej, oraz prognozowany, w którym ATO finansowany miałby być w ramach katalogu chemioterapii.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i opracowano przy założeniu, że trójtlenek arsenu będzie finansowany w ramach katalogu chemioterapii, począwszy od 1 stycznia 2012 roku. Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Populację docelową w Polsce oszacowano na ■■■ osób rocznie.<sup>2</sup>

Koszt jednego opakowania (10 ampułek po 10 mg) wynosi ■■■ PLN brutto (■■■ PLN za 1 mg).

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, stosowanie trójtlenku arsenu w leczeniu odpornej/nawrotowej APL generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego, niż stosowanie ATRA w połączeniu z chemioterapią. Różnicę kosztów w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym oszacowano na ■■■ PLN w porównaniu do schematu AIDA (protokół leczenia APL opracowany przez włoską grupę GIMEMA-Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) i na ponad ■■■ PLN w porównaniu do ATRA z cytarabiną i daunorubicyną – w przeliczeniu na 1 pacjenta.<sup>2</sup>

Przeanalizowano dwa scenariusze: aktualny i prognozowany. W scenariuszu aktualnym koszty leczenia pacjentów z rAPL (ang. *Relapsed Acute Promyelotic Leukemia*) wynosić będą ■■■ PLN w 2012 roku, podobnie w latach 2013 i 2014, natomiast koszty ATO w kolejnych latach wynosić będą ■■■ PLN. Koszty pozostałych schematów terapeutycznych wyniosą ■■■ PLN w 2012 roku i tyle samo w latach 2013 i 2014.

W scenariuszu prognozowanym, zakładając finansowanie trójtlenku arsenu w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, koszty leczenia rAPL wynosić będą ■■■ PLN w roku 2012, podobnie w latach 2013 i 2014. Większość kosztów stanowić będą wydatki na ATO: ■■■ PLN. Refundacja ATO w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów zwiększy całkowite wydatki płatnika o ■■■ zł w roku 2012 i ■■■ PLN w roku 2014.<sup>2</sup>

Liczba wydanych przez NFZ zgód i ich koszty wyniosły odpowiednio w 2009, 2010 i 2011 roku: ■■■ (■■■ PLN); ■■■ (■■■ PLN) oraz ■■■ (■■■ PLN).

W przypadku zaprzestania finansowania trójtlenku arsenu oszczędności dla NFZ mogłyby wynieść od ok. ■■■ PLN (oszacowania podmiotu odpowiedzialnego) do ok. ■■■ PLN (na podstawie danych NFZ).<sup>2</sup>

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje kliniczne, z czego wszystkie zalecają stosowanie trójtlenku arsenu w przedmiotowym wskazaniu.

The National Comprehensive Cancer Network, 2011 – wytyczne szczegółowo definiują dawki i schematy, w jakich ATRA stosowana jest w leczeniu indukującym i w terapii konsolidacyjnej.

British Committee for Standards in Haematology, 2006

W nawrotach choroby, ATRA nie powinna być stosowana jako monoterapia, ze względu na znaczne prawdopodobieństwo wystąpienia oporności wtórnej. Trójtlenek arsenu powinien być stosowany tylko u pacjentów z dodatnim APL PML-RAR-alpha.

LeukemiaNet, 2009

Leczenie indukcyjne: terapia z użyciem ATO powinna być stosowana jako standardowe leczenie w krajach, w których związki arsenu o jakości farmaceutycznej, wytwarzane lokalnie, zapewniają tańsze leczenie, niż terapia ATRA skojarzona z chemioterapią.

Leczenie konsolidujące: stosowanie ATO w konsolidacji powinno zostać obecnie ograniczone do podawania w ramach badań klinicznych lub powinno być stosowane u pacjentów niekwalifikujących się do konwencjonalnej chemioterapii.

Leczenie z wykorzystaniem ATO: leczenie ATO powinno być ograniczone do przypadków z potwierdzonym PML / RAR-alpha. Leczenie ATO wymaga starannego monitorowania poziomu elektrolitów jak również odstępu QT / QTc.

Leczenie nawrotu: pomimo, że ATRA w skojarzeniu z chemioterapią może być stosowana jako leczenie ratujące życie; schematy na bazie ATO są obecnie uważane za pierwszą linię w leczeniu nawrotu APL. Dla pacjentów, u których nie można wykonać HSCT, dostępne opcje obejmują powtarzające się cykle ATO lub/bez ATRA z lub/bez chemioterapią. Pochodne arsenu są bardzo embriotoksyczne i są przeciwwskazane na każdym etapie ciąży.

European Society for Medical Oncology, 2010

W nawrotowej APL, ATO może indukować remisję, nawet wśród pacjentów, którzy uodpornili się na ATRA.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych<sup>2</sup>

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania trójtlenku arsenu ze środków publicznych.

Pharmaceutical Benefits AcMsory Committee, 2009

Wydano pozytywną rekomendację na stosowanie produktu: trójtlenek arsenu, roztwór do I.V. infuzji, 10 mg w 10 ml, Phenasen<sup>®</sup> we wskazaniu: leczenie indukcyjne i konsolidacyjne nawrotów APL (obecność t(15:17) lub PML/RAR- $\alpha$ ) u pacjentów, u których nie stosowano uprzednio ATO w indukcji. PBAC zaleca wpisanie trójtlenku arsenu na listę PBS na podstawie wysokiego zapotrzebowania klinicznego i niepewnej, ale akceptowalnej opłacalności w porównaniu z ATRA i intensywną chemioterapią.

Haute Autorité de Santé, 2002

Wydano zgodę na umieszczenie Trisenoxu<sup>®</sup> w wykazie leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i innych zakładach opieki zdrowotnej.

Ponadto trójtlenek arsenu jest refundowany w trzech krajach: Australii, Belgii i Czechach. We Francji i Włoszech lek nie jest refundowany.<sup>2</sup>

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 marca 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-393/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w przedmiocie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu leczenie indukcyjne i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR - alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 6/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu: indukcyjne i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby” z wykazu świadczeń gwarantowanych.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 6/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu: indukcyjne i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby” z wykazu świadczeń gwarantowanych.
2. Raport AOTM-OT-431-7, Trójtlenek arsenu - leczenie indukcyjne i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2012.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.