

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 6/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.**

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu: indukcja remisji 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

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa (ang. Pro-Myelocytic Leucaemia/Retinoic-Acid Receptor-alpha) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie Rada proponuje zmianę sposobu finansowania trójtlenku arsenu w powyższym wskazaniu, poprzez wpisanie do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.

Uzasadnienie

Podanie trójtlenku arsenu stanowi obecnie standard w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej (APL), charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i/lub obecnością genu PML/RAR-alfa, u dorosłych pacjentów, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Skuteczność trójtlenku arsenu we wspomnianym wskazaniu została wykazana w badaniach niskiej jakości (bez randomizacji), jednak jest to opcja poparta wieloletnią praktyką i uznana w wielu wytycznych. Nie można również obecnie wskazać innej skutecznej interwencji, która mogłaby zastąpić trójtlenek arsenu w analizowanym wskazaniu. Z tego względu Rada rekomenduje wpisanie opiniowanego leku do katalogu substancji czynnych, stosowanych w chemioterapii, co zapewni właściwą dostępność dla pacjentów.

Problemem jest natomiast wysoka cena trójtlenku arsenu, dostępnego obecnie jedynie jako produkt leczniczy Trisenox. Analiza ekonomiczna przedłożona przez podmiot odpowiedzialny nie dowodzi efektywności kosztów stosowania tego produktu przy obecnej cenie – pokazano jedynie, że jego stosowanie jest droższe od leczenia pierwszej linii i nie oszacowano kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Cena leku i koszty ponoszone obecnie przez płatnika na jego refundację są w opinii Rady nieproporcjonalnie wysokie do kosztu wytworzenia substancji czynnej, która jest prostym związkiem chemicznym, znanym i stosowanym na długo przed rejestracją produktu Trisenox, dlatego zalecone przez Radę finansowanie, w ramach katalogu substancji czynnych, stosowanych w chemioterapii, powinno być uwarunkowane znacznym obniżeniem ceny opiniowanego produktu leczniczego.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Trójtlenek arsenu - leczenie indukcją remisji 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” nr AOTM-OT-431-7.¹

Problem zdrowotny

Ostra białaczka promielocytowa (APL – z ang. *Acute Promyelocytic Leukemia*) stanowi podtyp białaczki szpikowej (AML – z ang. *Acute Myeloblastic Leukemia*), charakteryzujący się obecnością cytogenetycznej rearanżacji t(15;17)(q22;q12-21) albo produktu translokacji PML/RAR-alfa. APL stanowi 8% przypadków AML. Klinicznie charakteryzuje się częstymi zaburzeniami krzepnięcia o cechach krzepnięcia wewnątrznaczyniowego. Ziarnistości z rozpadających się promielocytów mają aktywność tromboplastyczną i indukują zagrażający życiu zespół zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC – z ang. *Disseminated Intravascular Coagulation*) z wtórną fibrylizacją.^{1,2}

APL zaliczana jest do chorób rzadkich – chorobowość szacowana jest na 8/100 tys. osób. Na podstawie danych NFZ, dotyczących liczby pacjentów leczonych kwasem retynowym i podawanej w piśmiennictwie naukowej częstości nawrotów, Agencja szacuje populację docelową ocenianego świadczenia na ok. 16-27 osób rocznie. Oszacowania dwóch ekspertów klinicznych wskazują na nieco niższą roczną liczbę przypadków z opornością lub nawrotem (4-5 przypadków; trzeci ekspert – „do 50 przypadków”), podobnie jak szacunki przedstawione w analizach podmiotu odpowiedzialnego dla produktu Trisenox (6 osób rocznie).¹

Obecna standardowa terapia

W leczeniu ostrej białaczki promielocytowej stosuje się kwas całkowicie transretynowy (ATRA – z ang. *All-Trans Retinoic Acid*), co zwykle umożliwia szybkie opanowanie zagrażającego życiu DIC i w 85% prowadzi do uzyskania całkowitej remisji. Ze względu na nietrwałość remisji po ATRA, po uzyskaniu normalizacji obrazu krwi - podobnie jak w innych białaczkach szpikowych - stosuje się chemioterapię. W leczeniu indukcyjnym stosuje się ATRA i idarubicynę lub daunorubicynę; w leczeniu konsolidacyjnym – schemat z udziałem daunorubicyny lub idarubicyny i mitoskantronu. Remisję podtrzymuje się kilkuletnim leczeniem merkaptopuryną z metotreksatem i powtarzаныmi kursami ATRA.^{1,2}

W przypadku oporności na leczenie pierwszej linii, tj. utrzymującego się braku całkowitej remisji po leczeniu indukcyjnym, zalecane jest zastosowanie alternatywnego leczenia w postaci podania trójtlenku arsenu (interwencja stanowiąca przedmiot niniejszej oceny).^{1,2}

W nawrocie choroby podejmuje się kolejną próbę leczenia z zastosowaniem ATRA i antracykliny – zaleca się rozważenie dodania trójtlenku arsenu. W przypadkach dużego ryzyka wznowy (określanego w oparciu o zmiany cytogenetyczne i molekularne) za konieczne uważa się wykonanie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, po uzyskaniu drugiej całkowitej remisji. W piśmiennictwie wskazuje się również na możliwość zastosowania gemtuzumabu ozogamyzyny, jednak Europejska Agencja Leków odmówiła rejestracji produktu leczniczego Mylotarg, a w USA produkt ten został wycofany z obrotu.^{1,2}

Opis świadczenia

Trójtlenek arsenu jako produkt leczniczy zarejestrowano na terytorium Unii Europejskiej w 2002 roku - produkt leczniczy Trisenox (Trisenox 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji). Mechanizm działania nie został w pełni poznany. Dotychczasowe dane dotyczące aktywności trójtlenku arsenu w odniesieniu do komórek ostrej białaczki promielocytowej sugerują 2 podstawowe mechanizmy działania: indukację apoptozy i indukację różnicowania.^{1,3}

Trisenox jest wskazany do podawania u dorosłych pacjentów do indukacji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.^{1,3}

Wskazanie podane w zleceniu oceny świadczenia jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, natomiast z piśmiennictwa wynika, że w praktyce klinicznej trójtlenek arsenu może być stosowany również w pierwszej linii leczenia APL, jak również u chorych z przeciwwskazaniami do prowadzenia intensywnej chemioterapii z ATRA.¹

W leczeniu indukującym remisję Trisenox podawany jest we wlewie dożylnym, w stałej dawce 0,15 mg/kg mc./dobę codziennie, aż do osiągnięcia remisji w obrazie szpiku kostnego. Jeśli nie uzyskano remisji w obrazie szpiku kostnego do 50 dnia leczenia, należy przerwać podawanie. Leczenie konsolidujące należy rozpocząć od 3 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia indukującego - podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, 25 dawek przez 5 dni w tygodniu, z dwudniową przerwą, powtarzanych przez 5 tygodni.^{1,3}

Oceniane świadczenie jest finansowane w ramach programu chemioterapii niestandardowej.¹

Efektywność kliniczna

W ocenie efektywności klinicznej trójtlenku arsenu w leczeniu opornej/nawrotowej APL (indukcja i konsolidacja remisji) wykorzystano analizę efektywności klinicznej – przegląd systematyczny - przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny, właściwy dla produktu leczniczego Trisenox. W ramach wspomnianego przeglądu przedstawiono 5 badań, umożliwiających porównanie leczenia trójtlenkiem arsenu do postępowania bez zastosowania trójtlenku arsenu w analizowanym wskazaniu. W trzech badaniach monoterapię trójtlenkiem arsenu porównywano z leczeniem ARTA z chemioterapią (*Hu 1999, Hu 2000, Thomas 2005*), a w jednym – z monoterapią ATRA (*Wang 2004*). W jednym badaniu połączenie trójtlenku arsenu z chemioterapią porównano z samą chemioterapią (*Au 2003*). W żadnym z wymienionych badań nie przeprowadzono randomizacji, co stanowi poważne ograniczenie wiarygodności przeprowadzonych porównań. Badane próby liczyły od 40 do 75 pacjentów. Z uwagi na znaczną metodologiczną i kliniczną heterogeniczność wymienionych badań, m. in. zróżnicowanie interwencji stosowanych w konsolidacji remisji, nie przeprowadzono ilościowej meta-analizy wyników. W pozostałych badaniach włączonych do przeglądu trójtlenek arsenu stosowano w obu porównywanych grupach (monoterapia vs leczenie skojarzone) lub były to badania bez grup kontrolnych.¹

Statystycznie istotną różnicę w przeżyciu całkowitym (OS) na korzyść leczenia trójtlenkiem arsenu, w okresie obserwacji wynoszącym 8-24 miesięcy, stwierdzono w trzech badaniach: *Au 2003, Hu 2000, Thomas 2005* (odpowiednio: 82% vs 23%, 66% vs 37% i 77% vs 51%). W kolejnym badaniu (*Wang 2004*) odsetek zgonów w grupie leczonych trójtlenkiem arsenu był istotnie niższy niż w grupie porównywanej (8% vs 33%). W 4 badaniach (*Au 2003, Hu 1999, Hu 2000 i Wang 2004*) 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%; 56% vs 20%); w 1 badaniu (*Thomas 2005*) różnica, na niekorzyść trójtlenku arsenu, nie była statystycznie istotna (84% vs 90%).¹

Stosowanie trójtlenku arsenu w przypadku oporności lub nawrotu APL t(15:17) i (lub) PML/RAR-alfa zalecane jest w wytycznych Polskiej Unii Onkologii (2009), *European Society for Medical Oncology* (2010), *National Comprehensive Cancer Network* (2011), *British Committee for Standards in Haematology* (2006) i *European LeukemiaNet* (2009).^{1,4-8} W ocenie *Prescrire* (2004) trójtlenek arsenu jest opcją terapeutyczną dla pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową, którzy nie mogą przyjmować ATRA z intensywną chemioterapią.^{1,9}

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Trisenox, stosowanie trójtlenku arsenu bardzo często powoduje zaburzenia dotyczące metabolizmu i odżywiania, układu nerwowego i oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w tym zespół różnicowania APL), żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i w miejscu podania oraz tachykardię, świąd, wysypkę i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (w tym wydłużenie odstępu QT w EKG).^{1,3}

Do analizy bezpieczeństwa przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny włączono badania, w których trójtlenek arsenu stosowano w monoterapii i w leczeniu skojarzonym. Do najczęściej raportowanych i jednocześnie najcięższych zdarzeń niepożądanych należały: hiperleukocytoza (54%), wydłużenie odstępu QT w EKG (39%), zespół aktywacji leukocytów (26%) i neuropatia obwodowa

(19%); często raportowano również występowanie wysypki lub zapalenia skóry, biegunki i zapalenia płuc. Tylko dla jednego badania z grupą kontrolną, porównującego leczenie z udziałem trójtlenku arsenu do leczenia bez trójtlenku arsenu, opublikowano wartości liczbowe, umożliwiające przeprowadzenie statystycznego porównania prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń niepożądanych: *Thomas 2005*. We wspomnianym badaniu leczenie trójtlenkiem arsenu w monoterapii, w porównaniu z leczeniem ATRA z chemioterapią, związane było ze zbliżoną częstością poszczególnych działań niepożądanych, z wyjątkiem infekcji, istotnie częściej odnotowywanych w grupie kontrolnej.¹

Prescrire (2004) ocenia stosunek korzyści do ryzyka stosowania trójtlenku arsenu w nawrotowej i odpornej APL jako podobny do tego stosunku dla ATRA stosowanego w połączeniu z chemioterapią.^{1,9}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

W ocenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Trisenox w leczeniu odpornej/nawrotowej APL (indukcja i konsolidacja remisji) wykorzystano analizę ekonomiczną przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny, przeprowadzono również wyszukiwania własne opublikowanych analiz ekonomicznych. Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę przeprowadzoną techniką minimalizacji kosztów, powołując się na brak możliwości wiarygodnego oszacowania wielkości dodatkowego efektu zdrowotnego ocenianej interwencji (brak badań odpowiedniej jakości). Koszt stosowania trójtlenku arsenu porównano z kosztami stosowania terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia, tj. ATRA w połączeniu z idarubicyną (schemat AIDA) oraz ATRA w połączeniu z cytarabiną i daunorubicyną - aktualną praktykę w analizowanych wskazaniach stanowi podawanie trójtlenku arsenu; przy braku dostępności tej interwencji najbardziej prawdopodobne jest podejmowanie próby indukcji remisji przy użyciu schematu zastosowanego w pierwszej linii, w szczególności w leczeniu nawrotów. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem kosztów substancji czynnych i kosztów podania leków (hospitalizacja).¹

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 [REDAKTOWANO] w porównaniu do schematu AIDA i na ponad [REDAKTOWANO] w porównaniu do ATRA z cytarabiną i daunorubicyną – w przeliczeniu na 1 pacjenta. Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanej terapii.¹

W ocenie wpływu na budżet decyzji wskazanej w zleceniu Ministra Zdrowia, tj. usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany sposobu lub poziomu finansowania trójtlenku arsenu w rozpatrywanym wskazaniu, wykorzystano analizę wpływu na system ochrony zdrowia przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Trisenox. Przedstawioną analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w horyzoncie 3 lat, przy założeniu liczebności populacji docelowej równej 6 pacjentom rocznie. Dodatkowy koszt dla NFZ, wynikający ze zmiany sposobu finansowania trójtlenku arsenu, polegającej na włączeniu tej substancji do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, oszacowano na [REDAKTOWANO] rocznie. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy odpowiedniej dla oceny konsekwencji finansowych usunięcia opiniowanego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych, nie rozpatrzono również możliwości utworzenia programu zdrowotnego (lekowego) leczenia trójtlenkiem arsenu. W ocenie Agencji, dokonanej w oparciu o dane przedstawione przez NFZ i w analizie podmiotu odpowiedzialnego, oszczędności wynikające z zaprzestania finansowania trójtlenku arsenu mogłyby wynieść od ok. [REDAKTOWANO] do [REDAKTOWANO].¹

Odnaleziono dwie rekomendacje zagranicznych agencji HTA, dotyczące finansowania trójtlenku arsenu ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu: agencji australijskiej (PBAC, 2009) i francuskiej (HAS, 2002). Obie rekomendacje są pozytywne; PBAC pozytywną rekomendację dla trójtlenku arsenu uzasadnia dużą potrzebą kliniczną i akceptowalnym kosztem uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (mimo, że jego oszacowanie obciążone jest znaczną niepewnością), w porównaniu z ATRA i intensywną chemioterapią.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Trójtlenek arsenu - leczenie indukacja remisji 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” nr AOTM-OT-431-7/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, styczeń 2012
2. Hołowicki J. Białaczki ostre. W: Szczeklik A. (red.) Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Trisenox 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (EMA)
4. Hołowicki J. (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG) Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego. Ostre białaczki szpikowe. W: Krzakowski M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk: Via Medica, 2009
5. Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v158–v161, 2010
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2011.
7. Milligan DW, D. Grimwade, J. O. Cullis, L. Bond, D. Swirsky, C. Craddock, J. Kell, J. Homewood, K. Campbell, S. McGinley, K. Wheatley and G. Jackson. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *British Journal of Haematology*, 135, 450–474
8. Miguel A. Sanz, David Grimwade, Martin S. Tallman, Bob Lowenberg, Pierre Fenau, Elihu H. Estey, Tomoki Naoe, Eva Lengfelder, Thomas Buchner, Hartmut Dohner, Alan K. Burnett, and Francesco Lo-Coco. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009 113:1875-1891
9. Arsenic trioxide. Acute promyelocytic leukaemia: encouraging results but persistent doubts. *Prescrire International* 2004, 13 (72): 135-137