MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ARSENICUM TRIOXIDUM

INDICAŢIA: Pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă: leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnostictă (număr de leucocite≤10 x 10^3/µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR), caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și/sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa).

Data depunerii dosarului	31.01.2018
Număr dosar	21093

PUNCTAJ: 85

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ARSENICUM TRIOXIDUM
1.2. DC: TRISENOX 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3 Cod ATC: L01XX27
1.4. Data eliberării APP: 05.03.2002
1.5. Deținătorul APP: TEVA B.V. Olanda reprezentată prin Teva Pharmaceuticals S.R.L
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentraţia	1 mg/ml - fiecare ml de concentrat conține trioxid de arsen 1 mg
Calea de administrare	Perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 10 fiole cu conc. pt sol. perf. x 10 ml

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	14489,71 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1448,971 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Trisenox

Indicaţie terapeutică	**Doza recomandată**	**Durata medie a tratamentului conform RCP**
TRISENOX este indicat pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă: leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103 /µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR), caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa).	• Doza recomandată este aceeași pentru adulți și vârstnici. *LAP cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată* ➢ *Schema tratamentului de inducție* ▪ Trisenox trebuie administrat intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete. Dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt. ➢ *Schema tratamentului de consolidare* ▪ Trisenox trebuie administrat intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi,	*LAP cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată* ➢ *Schema tratamentului de inducție* ▪ Trisenox trebuie administrat intravenos până la obținerea remisiunii complete. Dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt. ➢ *Schema tratamentului de consolidare* ▪ Tratamentul trebuie

	5 zile pe săptămână. Tratamentul trebuie continuat timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.	continuat timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.

- Insuficiență hepatică: Deoarece nu sunt disponibile date referitoare la toate grupurile cu insuficiență hepatică și pot apărea efecte hepatotoxice în timpul tratamentului cu Trisenox, se recomandă prudență când se utilizează Trisenox la pacienții cu insuficiență hepatică.
- Insuficiență renală: Deoarece nu sunt disponibile date referitoare la toate grupurile cu insuficiență renală, se recomandă prudență când se utilizează Trisenox la pacienții cu insuficiență renală.
- Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Trisenox la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent, referitoare la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani, sunt descrise în RCP, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Nu sunt disponibile date referitoare la copii cu vârsta sub 5 ani.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Trisenox a fost evaluată de către Comisia de Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 19 iulie 2017.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Trisenox este **important** în indicația: ,, *pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă: leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103 /µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR), caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa)*''.
- Trisenox în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR) a demonstrat un *beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV)* comparativ cu asocierea AATR-chimioterapie , în indicația: ,, *pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă: leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103 /µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR), caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa)*'', având în vedere demonstrarea non-inferiorității în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, supraviețuire fără evenimente (SFE) la 2 ani, și testul de superioritate efectuat ulterior, permițând confirmarea superiorității Arsenicum Trioxidum în asociere cu AATR comparativ cu cu asocierea AATR-chimioterapie, lipsa demonstrării unui câștig în supraviețuirea globală și calitatea vieții.

Comisia de Transparenta a dat aviz favorabil pentru includerea Trisenox în sistemul de compensare.

Experții au concluzionat că **comparatorii relevanți** pentru practica clinică din Franța sunt: Zavedos și genericele (idarubicina) Pfizer, Cerubidine (daunorubicină) Sanofi-Aventis Franța, Novantrone și genericele (mitoxantronă) Meda Pharma, Aracytine și genericele (citarabină) Pfizer.

Medicamentele utilizate în prezent în LAP nou diagnosticată, în terapia de inducție și remisie în asociere cu AATR sunt antracicline (idarubicină, daunorubicină, mitoxantronă) +/- citarabină. Aceste medicamente sunt indicate

pentru tratamentul leucemiilor mieloblastice acute, indiferent de prezența translocației t(15; 17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa) și fără distincția nivelului de risc al pacienților.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Trisenox a fost evaluată tehnic de de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 1 iunie 2018.

În raportul NICE TA 526 medicamentul Arsenicum trioxidum este recomandat ca opțiune teraputică pentru inducerea remisiunii și consolidare în leucemia acută promielocitară (LAP) caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa), la pacienții adulți care prezintă:

- boală netratată, cu risc scăzut până la intermediar (definită ca număr de leucocite ≤10 x 103 /µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR);
- boală recurentă sau refractară, după tratament anterior trebuie cu un retinoid și chimioterapie.

Pacienții cu leucemia acută promielocitară cu risc scăzut sau intermediar, sunt tratați cu AATR în asociere cu chimioterapie (terapie denumită AIDA). Dovezile principale din studiile clinice efectuate arată că, pentru boala netratată, asocierea arsenicum trioxidum cu AATR este mai eficientă comparativ cu AIDA. Folosind cele mai plauzibile ipoteze cost-eficacitate, Arsenicum trioxidum în asociere cu AATR poate fi considerat o alternativă terapeutică cost-eficientă pentru resursele NHS comparativ cu AIDA pentru boală netratată.

Arsenicum trioxidum este deja utilizat pentru tratarea leucemiei acute promielocitare recidivante sau refractare. Dovezile din studiile clinice și dovezile privind cost-eficacitatea arsenicum trioxidum în boala recurentă sau refractară sunt incerte, deoarece studiul clinic a fost mic și nu a comparat arsenicum trioxidum cu AIDA. Cu toate acestea, arsenicum trioxidum poate fi considerat o alternativă terapeutică cost-eficientă pentru resursele NHS în boala recurentă sau refractară. Prin urmare, arsenicum trioxidum este recomandat atât pentru boala netratată, cât și pentru boala recurentă sau refractară.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Nu a fost publicat până în prezent de către The Scottish Medicines Consortium (SMC) raportul de evaluare tehnică pentru DCI Arsenicum Trioxidum pentru indicația: *''pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă: leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103 /µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR), caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa)''*.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Nu a fost publicat până în prezent de către Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI Arsenicum Trioxidum pentru indicația: *''pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă: leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103 /µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR), caracterizată prin*

prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa)''.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Nu a fost publicat până în prezent de către Comitetul Federal Comun (G-BA) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate DCI Arsenicum Trioxidum pentru indicația: *'' pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă: leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103 /µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR), caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa)''*.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Arsenicum Trioxidum, este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Slovacia, Spania, Suedia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Arsenicum Trioxidum a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni

Supraviețuirea globală a pacienților care prezintă leucemie acută promielocitară(LAP) este influențată favorabil de terapiile administrate.

Conform unui articol publicat în revista Oncology Letters, în anul 2018 de către Can Chen și colaboratorii (Early mortality in acute promyelocytic leukemia: Potential predictors), în studiile clinice inițiale care au inclus pacienți cu LAP , supraviețuire mediană a fost de o săptămână, variind de la o zi la o lună la pacienții netratați sau care au primit doar corticosteroizi. Mortalitatea prematură (ED - mortalitatea în primele 30 de zile după administratrea terapiei) rămâne o contribuție majoră la eșecul tratamentului. Într-un studiu recent, Park et colab. au raportat că incidența ratei morții premature la pacienții cu LAP a fost de 17,3%.[1]

Introducerea acidului retinoic all-trans (AATR) și a arsenicum trioxidum (ATO) au îmbunătățit semnificativ prognosticul pacienților cu LAP. Cu toate acestea, studiile epidemiologice dezvăluie că incidența morții premature (ED) la pacienții cu LAP rămâne ridicată. 29% dintre pacienții cu LAP mor în primele 30 de zile de la diagnostic și 35% din populația de pacienți cu ED nu primește niciodată terapie cu AATR. [2]

Alte date din literatura de specialitate atestă că leucemia acută promielocitară netratată, este cea mai agresivă formă de LAM, cu o supraviețuire mediană sub o lună. [3]

Într-un articol publicat în anul 2015 de CC Coombs și colaboratorii în revista Blood Cancer Journal (Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future), se precizează că leucemia promielocitică acută (LAP) este un subtip unic de leucemie mieloidă acută (LAM), caracterizată printr-o evoluție rapid fatală cu o incidență ridicată a decesului precoce prin tulburări hemoragice. Acest lucru a devenit evident în primele studii clinice efectuate vizând această patologie, când pacienții care nu au fost tratați sau au primit corticosteroizi au prezentat o supraviețuire medie mai mica de o săptămână, variind de la o zi la o lună. Conform recomandărilor actuale când un diagnostic de LAP este suspectat pe baza prezentării clinice și/sau a morfologiei, boala ar trebuie tratată ca o urgență medicală. Administrarea urgentă de AATR trebuie inițiată în asociere cu măsuri de susținere adecvate tulburarilor de coagulare, în timp ce diagnosticul genetic este stabilit rapid. [4]

Studiile clinice inițiale privind terapia de inducție, incluzând 6-mercaptopurină (6-MP), în monoterapie sau în combinație cu corticosteroizi, metilglioxal guanyl hidrazină și / sau metotrexat au demonstrat eficacitate scăzută. În studiile efectuate, ratele de remisie au fost de 5-14%, cu o supraviețuire variind de la 3 la 16 săptămâni (cu o mediana de 3,5 săptămâni) pentru toți pacienții incluși în studiu și 4 luni până la mai mult de 6 ani în rândul pacienților care au răspuns la tratament. Cunningham și colab. au raportat o supraviețuire mediană de 6 săptămâni în cazul LAP recidivantă. [4]

În raportul HAS CT 16155 din 19 iulie 2017, se precizează că leucemia promielocitară acută (LAP) este un subtip al leucemie mieloblastice acută (LAM), caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și/sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa) și reprezintă între 5% și 15% din cazuri de LAM diagnosticate în fiecare an.

Prognosticul este influențat de următorii factori de risc: vârsta pacientului (≥ 60-65 ani), numărul inițial de leucocite și comorbiditățile (infecții, diabet zaharat, boală coronariană, BPOC).

Diagnosticarea și tratamentul rapid al LAP este esențială, aceasta fiind o afecțiune cu implicații majore asupra prognosticului vital, din cauza riscului ridicat de complicații hemoragice. Rata mortalității precoce este ridicată (20-30%). Dacă este suspectat LAP, tratamentul precoce cu acid trans-retinoic (AATR) este inițiat în așteptarea confirmării citogenetice și moleculare a diagnosticului.

Medicamentele utilizate în prezent în LAP nou diagnosticată, în terapia de inducție și remisie în asociere cu AATR sunt antracicline (idarubicină, daunorubicină, mitoxantronă) +/- citarabină. Aceste medicamente sunt indicate pentru tratamentul leucemiilor mieloblastice acute, indiferent de prezența translocației t(15; 17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa) și fără distincția nivelului de risc al pacienților.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, sunt rambursate următoarele medicamente pentru tratamentul pacienţiilor diagnosticaţi cu leucemie acută mieloblastică. Aceste medicamente sunt compensate în regim de 100% și sunt menționate în programul de oncologie listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată.

Medicamentele destinate tratării afecțiunii amintite sunt:

1. Fludarabină

- Tratamentul de primă linie/ Tratamentul de a doua linie: LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)

2. Decitabinum

- Pacienţi adulţi, nou diagnosticaţi cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) - care nu sunt candidaţi pentru chimioterapia standard de inducţie

3. Azacitidinum

- Tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaşti şi linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.

4. Idarubicinum

- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG)

Conform ghidului clinic ESMO referitor la diagnosticarea, tratamentul și monitorizarea leucemiilor acute mieloblastice (LAM) la pacienții adulți, publicat în anul 2013 (Annals of Oncology), LAP necesită o abordare terapeutică specifică. Terapia cu AATR trebuie inițiată ori de câte ori se ia în considerare diagnosticul de LAP în cazul unei leucemii în curs de investigare, și se asociază cu chimioterapia pe bază de antraciclină odată ce LAP este confirmată.

Chimioterapia de inducție constă în terapie cu AATR în asociere cu o antraciclină, iar rolul citarabinei în tratamentul LAP este controversat. Utilizarea de arsenicum trioxidum (ATO) în terapia de primă linie LAP este promițătoare, dar rezultatele pe termen lung nu sunt încă disponibile. Dacă rezultatele inducției ATO-AATR (fără chimioterapie) se mențin în timp, această terapie ar putea deveni un nou standard, cel puțin în LAP cu risc intermediar-scăzut.

Strategia optimă de consolidare în LAP este mai puțin clară, dar există consens în acordarea de două-trei cicluri de chimioterapie pe bază de antraciclină. O proporție mare de pacienții ajunge la cu remisie moleculară după această serie de tratament, unde translocația t (15; 17) nu mai este detectabilă de PCR. Pacienții cu boală moleculară persistentă (adică echivalentul molecular al t (15; 17) încă detectabil cu analize PCR cantitative sensibile), pot necesita terapie de întreținere, incluzând chimioterapie ablativă pe termen lung și AATR.

Se apreciază că pentru pacienții cu leucemie acută promielocitară, în lipsa tratamentului, speranța medie de supraviețuire este sub 12 luni.

Medicamentul idarubicinum este utilizat conform ghidului clinic ESMO în tratamentul leucemiei acute promielocitare, iar în România, conform datelor din O.MS 1301/500/2008, actualizat , este rambursat pentru tratamentul leucemiei acute mieloblastice. Prin urmare, medicamentul Arsenicum Trioxidum, raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România, este singura terapie țintită destinată tratamentului pacienților adulți cu leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103 /µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR), caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa).

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni.

Eficacitatea și tolerabilitatea Trisenox au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic controlat, de fază III, randomizat, multicentric, de non-inferioritate (Studiul APL0406) , conceput pentru a compara Trisenox în asociere cu acid all-trans-retinoic (AATR) versus AATR în asociere cu chimioterapie pe bază de antraciclină (de exemplu idarubicină și mitoxantronă-regimul AIDA).

Acesta a inclus pacienți cu LAP nou diagnosticată, cu risc scăzut până la intermediar, , confirmată prin prezența t(15; 17) sau LPM-RARα pe baza RT-PCR sau a distribuției nucleare a LPM micro-granulate la nivelul celulelor leucemice, respectiv 77 de pacienți în grupul Trisenox+AATR și 79 de pacienți în grupul AATR +chimioterapie.

Obiectivul principal al studiului a fost compararea pacienților cu LAP nou diagnosticată, tratați cu Trisenox în asociere cu acid all-trans-retinoic (AATR) versus AATR în asociere cu chimioterapie pe bază de antraciclină, pe baza supraviețuirii fără evenimente (SFE) la 2 ani. Parametrii secundari de evaluare a eficacității au inclus următoarele: remisia hematologică completă (RHC), supraviețuirea generală (SG) la 2 ani, supraviețuire în absența bolii (SAB) la 2 ani, incidența cumulativă a recurenței (ICR) la doi ani.

În cohorta originală a studiului APL0406, a fost realizată remisiunea hematologică completă la toți cei 77 de pacienți din grupul Trisenox+AATR care au putut fi evaluați (100%) și la 75 din 79 de pacienți din grupul AATR +chimioterapie (95%) (P = 0,12). Durata mediană de monitorizare a fost de 34,4 luni. SFE la 2 ani a fost 97% în grupul Trisenox+AATR și 86% în grupul AATR +chimioterapie (CI 95%: 2 - 22; p <0,001 pentru non- inferioritate și p = 0,02 pentru superioritate Trisenox+AATR), cu o diferență de 11 % între grupurile de tratament. Supravietuirea generală la doi ani a fost de 99% (95% CI: 96-100) în grupul Trisenox+AATR și 91% (95% CI: 85-97) în grupul AATR +chimioterapie (p = 0,02).

După o monitorizare mediană de 53 de luni, SFE estimat la 50 de luni pentru cei 156 de pacienți din cohorta original a fost de 96% pentru grupul de pacienți tratați cu Trisenox+AATR și 81% pentru grupul de pacienți tratați AATR +chimioterapie (valoare p 0,0034), conform analizei ITT fiind semnificativă statistic.

Evenimentele postremisie din grupul AATR +chimioterapie au inclus 6 recidive și 5 decese în remisie (1 din cauza leucemiei secundare), în timp ce în grupul Trisenox+AATR s-au înregistrat 2 recidive și 1 deces în remisiune, fără alte evenimente înregistrate în acest grup de tratament după publicarea inițială.

În cohorta extinsă a studiului APL0406, toți cele 4 parametrii de evaluare a eficacității au arătat o diferență semnificativă între grupurile de tratament , în favoarea Trisenox+AATR versus AATR +chimioterapie atât la 24 de luni cât și la 50 de luni . SFE la 2 ani a fost de 98% în grupul Trisenox+AATR și 87% în grupul AATR +chimioterapie, cu o diferență de 11 % între grupurile de tratament (p =<0,0001). Supraviețuirea generală la 2 ani a fost 99% în grupul Trisenox+AATR și 95% în grupul AATR +chimioterapie, supraviețuirea în absența bolii la 2 ani a fost 98% și respective 89% (p = 0,0003) și incidența cumulativă a recurenței (ICR) la 2 ani a fost 0,9% și 8,2%. (P = 0.0013). Supraviețuirea generală la 5 ani a fost de 99% în grupul Trisenox+AATR și 93% în grupul AATR +chimioterapie (p = 0,0073), , supraviețuirea în absența bolii la 5 ani au fost 97% și 83% (p = 0,0003). Incidența cumulativă a recurenței au fost de 1,9% și 14% (p = 0,0013).

În studiul AML17, în subgrupul cu risc scăzut-intermediar corespunzător indicației propuse pentru autorizarea de introducere pe piață, chiar dacă obiectivul principal al acestui studiu de sprijin nu a fost atins, supraviețuirea fără evenimente ca obiectiv secundar a arătat o îmbunătățire semnificativă pentru Trisenox în asociere cu AATR . Supraviețuirea fără evenimente la 4 ani a fost 92% (95% CI: 84-97 în grupul Trisenox+AATR față de 71% (95% CI:55-83) în grupul AATR+idarubicină (HR = 0,34; IC 95%: 0,15 -0,75), p = 0,008). Supraviețuirea generală la 4 ani a fost 95% (IC 95%: 86 - 98) în grupul Trisenox + AATR față de 90% (CI 95%: 81-95) în grupul AATR+ idarubicină (HR = 0,47; IC 95%: 0,16-1,39).

Prin urmare, medicamentul Arsenicum Trioxidum crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni , iar raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România, este singura terapie țintită destinată tratamentului pacienților adulți cu leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103 /µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR), caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa).

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din

10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare (destinație orfană) ’’ dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului […] ’’. Și ordinul 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, definește ’’ DCI pentru boli rare – […] DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului’’. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecţiune.

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referinţă în Europa pentru bolile rare şi medicamentele orfane, portal finanţat inclusiv de Uniunea Europeană, **leucemie acută promielocitară (LAP) este inclusă pe lista bolilor rare.**

Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019) întocmit de orphanet:https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf. În acest raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN, leucemie acută promielocitară (LAP) este clasificată ca și boală rară, având alocat numărul **ORPHA: 520 Acute promyelocytic leukemia.**

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - recomandă rambursarea fără restricții față de RCP 2.2. SMC – nu a fost publicat raportul de evaluare	**15**
2.3. IQWIG – nu a fost publicat raportul de evaluare 2.4. G-BA – nu a fost publicat raportul de evaluare	**0**
3. Statutul de compensare al DCI Arsenicum Trioxidum în statele membre ale UE –14 țări	**25**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni	**10**
4.2.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	**10**
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau	**10**

reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	
TOTAL PUNCTAJ	**85 puncte**

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Arsenicum Trioxidum** pentru indicația: ‘’ *pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă: leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103 /µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR), caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa)*’’ , **întrunește punctajul de admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Arsenicum Trioxidum pentru indicația: ‘’*pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă: leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103 /µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR), caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa)*’’ .

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Can Chen, Xilian Huang, Kaile Wang, Kuang Chen, Danquan Gao, and Shenxian Qian, Early mortality in acute promyelocytic leukemia: Potential predictors, Oncol Lett. 2018 Apr 15, Published online 2018 Jan 24
2. Fang Xu, MS,a,b Chunli Wang, MS,a Changxin Yin, MS,a Xuejie Jiang, MD,a Ling Jiang, MD,a Zhixiang Wang, MS,a and Fanyi Meng, Msa, Analysis of early death in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia patients, Medicine (Baltimore). 2017 Dec; 96(51)
3. Erick Crespo-Solis, Jorge Contreras-Cisneros, Roberta Demichelis-Gómez, Adriana Rosas-López, Juan Mauricio Vera-Zertuche, Alvaro Aguayo, and Xavier López-Karpovitch, Survival and treatment response in adults with acute promyelocytic leukemia treated with a modified International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia protocol, Rev Bras Hematol Hemoter. 2016 Oct-Dec; 38
4. C C Coombs, M Tavakkoli and M S Tallman, Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future, Blood Cancer J. 2015 Apr; 5
5. M. F. Fey, C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 24, Issue suppl_6, October 2013,
6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trisenox-h-c-388-ii-0058-epar-assessment-report-variation_en.pdf
7. Rezumatul caracteristicilor produsului – Trisenox 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trisenox-epar-product-information_ro.pdf

Raport finalizat în data de 23.08.2019

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu