



Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 27-02-2017

Lægemidlets navn:
Trisenox (arsentrioxid)

Kontaktperson:

Navn: Ove Juul Nielsen
Institution: Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet
Stilling: Overlæge dr.med.
Adresse: Blegdamsvej 9, 2100 København Ø
Telefonnummer: 35451144
E-mailadresse: ove.juul.nielsen@regionh.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Andreja Dimitrijevic, overlæge, Hæmatologisk afdeling X, Odense Universitetshospital
Ove Juul Nielsen, overlæge dr.med., Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet
Mini-MTV er udarbejdet i løbet af februar/marts 2017.

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

Akut Leukæmi Gruppen under Dansk Hæmatologisk Selskab

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Arsentrioxid er, på nuværende tidspunkt, standard behandling til induktion af remission og konsolidering hos voksne patienter med recidiverende/refraktær akut promyelocyt leukæmi (APL), kendetegnet ved tilstedeværelsen af t(15;17) translokationen og/eller tilstedeværelsen af genet Promyelocytisk leukæmi/Retinoinstyrereceptor-alfa (PML/RAR-alfa).

Den første linje behandling skal have omfattet et retinoid samt kemoterapi.

Vi vil ansøge om tilladelsen, at arsentrioxid bliver første valg i første linje behandling for alle undertype APL.

Produktresumé samt vurdering fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vedlægges.

4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?

ca. 10 patienter pr år i hele Danmark.

Algoritme:

Der er ca. 250 nye tilfælde af AML hos voksne om året i DK.

Af disse har ca. 4 % Akut Promyelocyt Leukæmi (APL). Alle APL patienter modtager kurativt intenderet behandling.

Alle er potentielt kandidater til behandling med arsentrioxid.

5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

Formålet med foreliggende mini-MTV er at plædere for, at kemoterapifri behandling med arsentrioxid og ALL Trans Retinoinsyre, ATRA fremover erstatter konventionel antracyclin baseret kemoterapi hos alle patienter med Akut Promyelocyt Leukæmi (APL) uanset risikogruppe i hele behandlingsforløbet. Der er national konsensus i alle hæmatologiske centre i Danmark om, at kemoterapifri behandling med arsentrioxid og ATRA bør være det terapeutiske første valg ved APL, under forudsætning af at der opnås tilladelse til denne behandling af KRIS.

Arsentrioxid udgør et meget potent behandlingsprincip i behandling af APL patienter, i det arsentrioxid gives i kombination med et differentierende lægemiddel, som kaldes ATRA, eller ALL Trans Retinoinsyre.

Denne kombination af arsentrioxid, der gives intravenøst og ATRA, som gives peroralt indebærer, at alle APL patienter i hele behandlingsforløbet alene kan behandles med et kemoterapifrit regime.

Den registrerede indikation har indtil videre været APL med relaps af leukæmi eller refraktær leukæmi.

Et større randomiseret forsøg omfattende nydiagnosticerede APL patienter med langvarig opfølgning (4 år) har klart dokumenteret, at udsigten til langvarig helbredelse med dette kemoterapifri regime (arsentrioxid og ATRA) er signifikant bedre, samt risiko for tilbagefald signifikant mindre, i forhold til et konventionelt antracyclin-baseret kemoterapiregime, hvis der i hele behandlingsforløbet gives kemoterapifri behandling (Platzbecker et al 2016).

I et andet randomiseret forsøg er det kemoterapifri regime påvist at være mindst ækvipotent (Burnett et al 2015) i forhold til antracyclin-baserede kemoterapi.

Voksne patienter med akut myeloid leukæmi, herunder APL, vil næsten altid modtage behandling i følge en national behandlingsrekommandation udarbejdet af et udvalg under Dansk Hæmatologisk Selskab. Der foreligger en opdateret dansk national konsensus fra efteråret 2016, som anbefaler, at der som første valg gives kemoterapifrit regime til APL patienter.

Behandling med en kombination af arsentrioxid og ATRA som første valg dvs. fra diagnosetidspunktet udgør således et etableret behandlingsprincip ved APL, uanset risikogruppe.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

De relevante publicerede arsentrioxid-relaterede kliniske studier er fundet ved systematisk søgning i PUBMED, hvor de vigtigste søgeord er: arsentrioxide, acute promyelocytic leukemia.

Herudover er der systematisk foretaget søgning i følgende databaser:

- Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
- The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
- MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
- EuroScan Database <http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library) <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
- Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt

'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')

- Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
- Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
- Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
- Medicinalfirmaernes hjemmesider
- Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
- Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidens niveauet er 1 a. Se vedlagte Tabel 1: Evidens arsentrioxid

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Ét af de publicerede, randomiserede kliniske studier vedrørende effekten af behandling med arsentrioxid + ATRA "up front" hos patienter med akut promyelocyt leukæmi inkluderede patienter med APL fra bl.a. Danmark (AML-17 protokollen). Alle hæmatologiske centre i DK har således inkluderet et antal APL patienter i denne AML-17 forsøgsprotokol. Dermed må de resultater, som er opnået i denne kliniske afprøvning af arsentrioxid kombineret med ATRA anses for at være særdeles relevante for den kliniske praksis i DK (Burnett 2015).

Der er som tidligere anført en national konsensus i DK vedrørende behandling af APL hos voksne.

Kliniske retningslinjer for behandling af akut promyelocyt leukæmi hos voksne findes på dansk hæmatologisk selskabs hjemmeside: www.hematology.dk

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Tabel med angivelse af inklusions- og eksklusionskriterier for inklusion i afprøvning af arsentrioxid

Klinisk studie	Burnett AK et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1295-305	Uwe Platzbecker et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial Journal of Clin Oncol 35:605-612,2016. Fase 3 studie
Inklusionskriterier	Alle patienter med APL	APL patienter med lav eller

	>16 år uanset risikogruppe	intermediær risiko leukæmi (leukocyttal < 10 mia/l) PS 0-2 P-Kreatinin ($\leq 265 \mu\text{mol/l}$) P-Bilirubin level ($\leq 51 \mu\text{mol/l}$)
Eksklusionskriterier	Klinisk betydende lunge- eller hjertesygdom, samt anden aktiv malign sygdom	Høj risiko APL, Samt signifikant nyre- og leverpåvirkning

Kontrolarmen i begge de to Fase 3, randomiserede multicenterundersøgelser var antracyclin-baserede regimer kombineret med ATRA.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Følgende resultater kan uddrages af de to mest væsentlige kliniske afprøvninger ("pivotal studies") af arsentrioxid:

1) Burnett AK et al.

Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial.

Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1295-305

	Trisenox + ATRA (%) N =116	Antracyclin + ATRA (%) N=119	P værdi
CR	94	89	0,15
EFS 4 år	83	89	0,25
Relaps fri overlevelse – 4 år	98	70	<0,0001
Terapi relateret MDS/AML	0	3	0,34

**2) Platzbecker U et al.
Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial
Journal of Clin Oncol 35:605-612,2016.**

	Trisenox + ATRA (%) N =129	Antracyclin + ATRA (%) N=137	P værdi
DFS 4 år	97,3	82,6	<0,001
EFS 4 år	97	80	<0,001
OS 4 år	99,2	92,6	0,007
Kumulativ incidens Af relaps 4 år	0,9	8,2	0,0013

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Bivirkninger i tilslutning til arsenitrioxid behandling:

Der forekom bivirkninger hos 37 % af patienterne ved kliniske forsøg. De mest almindeligt rapporterede reaktioner var hyperglykæmi, hypokaliæmi, neutropeni og øget alanin-aminotransferase (ALT).

Leukocytose optrådte hos 50 % af patienter med APL, vurderet ud fra en hæmatologisk bedømmelse fra indberettede bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger (AB) var almindeligt forekommende (1-10%) og ikke uventet i denne population.

De alvorlige bivirkninger (AB), der kunne henføres til arsenitrioxid, inkluderede APL differentieringssyndrom (3), leukocytose (3), forlænget QT-interval (4, 1 med torsade de pointes), atrieflimmer/atrieflagren (1), hyperglykaemia (2) og en række forskellige alvorlige bivirkninger i relation til blødninger, infektioner, smerte, diare, kvalme.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Der er ingen af afprøvninger af arsenetrioxid, som for tiden finder sted i Danmark.

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Arsentrioxid i kombination med ATRA vurderes at være en velindiceret behandlingsmodalitet ved APL, som muliggør kemoterapifri terapi i hele behandlingsforløbet. Der foreligger ikke særlige etiske betænkeligheder ved at behandle ALL patienter med arsenetrioxid.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Ét studie (Burnett et al 2015) har systematisk vurderet livskvalitet hos APL patienter som modtog hhv et kemofrit regime (arsentrioxid + ATRA) overfor antracyclin-baseret kemoterapi. Der var ingen signifikant forskel i samlet livskvalitet (QOL), men patienter som modtog arsenetrioxid + ATRA havde

- 1) betydeligt færre indlæggelser
- 2) kunne overgå til ambulans behandling i udstrakt grad
- 3) færre infektiøse komplikationer, og derfor
- 4) mindre behov for antibiotisk behandling og
- 5) der var ingen tilfælde af sekundær kemoterapi-induceret cancer.
- 6) intet hårfald (alopeci)

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Læger og sygeplejersker, der behandler og plejer patienter med AML, er rutineret i administration af intravenøs kemoterapi, samt monitorering af patienter mht. behandlingsrelaterede komplikationer. Behandlingen vil kunne gives uden udvidelse af personalekapaciteten, men forudsætter udarbejdelse af skriftlige behandlingsvejledninger for såvel læger, sygeplejersker og apotek. Forventeligt vil patienterne være indlagt ved indledning af arsenetrioxid-behandlingen i forbindelse med første kur (meget stor risiko for sygdomsrelateret blødning eller trombose), hvorefter en stor andel af patienterne forventes at kunne behandles i et semiambulant forløb med fremmøde i afdelingen til arsenetrioxid-behandling og efterfølgende opfølgning i neutropeni perioden (periode med lave tal). Alle afdelinger har i dag etableret hjemmebehandling.

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

Hovedparten af patienterne vil være indlagt i stationære sengeafsnit i forbindelse med indledning af arsenetrioxid-behandling. Patienter, hvis almen tilstand tillader udskrivelse, vil fortsætte behandles i semiambulant regi i den anden halvdel af første kur eller efter første kur (induktion). Alle afdelinger har etableret semiambulant behandling.

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den

konkrete afdeling?
Man skulle påregne ekstra brug af sygeplejerske timer i forbindelse med indgift af arsenetrioxid-behandling på afdeling og i semiambulant enhed. Tilsvarende kan der opnås en besparelse af læge- og sygeplejerske timer på grund af afskaffelse af vedligeholdelse behandling, som er standard i nuværende kemoregime.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Ingen. Konsekvenserne af behandlingen er meget lig dem, man ser ved vanlig administration af kemoterapi.
19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?
Der forventes ikke ændringer i vanligt samarbejde med andre afdelinger eller ændringer i behov for genoptræning etc. Primærsektoren forventes ikke at deltage i behandlingen af patienterne, idet behandling foregår i regi af stationært sengeafsnit og semiambulatorium.

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.? Der vurderes ikke at være nogen etableringsudgifter. Udarbejdelse af instrukser og patientinformation kan ske indenfor de nuværende afdelingsbudgetter.
21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år? Det forventes, jf. spørgsmål 4 og 13, at ca. 8-10 patienter årligt vil blive tilbudt behandling i Danmark.
22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år? Alternativet til arsenetrioxid-behandling for de ca. 10 patienter vil være behandling med kemoterapi og ATRA (AIDA regime). Merudgifterne i forbindelse med arsenetrioxid-behandling kan anslås til følgende per patient: Første kur (induktion) vil være under indlæggelse og efterfølgende fire kure vil være semiambulante og i sjældne tilfælde af komplikationer under indlæggelse. Medicinudgifter vil være ca. 500.000 kr. per patient (samlet forbrug af arsenik 17 mg/kg for hele behandlingen, svarende til 1190 mg ved en vægt på 70 kg). Prisen for arseniktrioxid er 36.779 kr. for 100 mg. Prisen er beregnet uden at tage hensyn til eventuelt spild af medicin, som vil variere afhængig af patients vægt. Ved anslået antal af de nye patienter (10 patienter per år) vil medicin udgift bliver 5 mio. kr. per år. Til sammenligning vil vores nuværende standard behandling med AIDA regime koster 23.460 kr. i udgifter til Idarubicin og Mitoxatrone (samlet forbrug af Idarubicin 136 mg og Mitoxantrone 68 mg for en gennemsnits overflade på 1,7 m ²). Prisen er beregnet uden at tage højde for eventuelt spild af medicin og med udgangspunkt i prisen på 1 mg Idarubicin på 115 kr. og Mitoxatrone på 150 kr. Det giver en pris på ca. 250.000 kr. for 10 patienter. Brug af ATRA vil være nogenlunde ens i begge regime. Forbrug af læge timer og sygeplejerske timer vil være højere i arsenetrioxid behandling under selve behandlingen (én induktion og 4 konsolideringer), men det vil næsten udligne sig på længere sigt, som AIDA regime vil kræve to års efterfølgende vedligeholdelse behandling, som er standard i Danmark. Udgifter til purinethol, methotrexat i vedligeholdelse behandling er ikke beregnet, i det doseringen varierer betydeligt meget mellem de forskellige patienter.

Der vil dog kunne opnås en besparelse i form af mindre behov for behandling af tilbagefald ved brug af arsenetrioxid plus ATRA regime.

Der findes flere publicerede artikler, som undersøger cost-effectiveness ved arsenetrioxid behandling. Artiklerne omhandler beregninger fra Italien, USA og Canada og sendes med ansøgning.

1. Jean Lachaine et al, Economic evaluation of arsenic trioxide for treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia in Canada, Hematol Oncol 2015
2. Morgan Kruse et al, Budgetary Impact of Treating Acute Promyelocytic Leukemia Patients with First-Line Arsenic Trioxide and Retinoic Acid from an Italian Payer Perspective, PloS One 2015
3. Martin Tallman et al, Cost-Effectiveness Analysis of Treating Acute Promyelocytic Leukemia Patients With Arsenic Trioxide and Retinoic Acid in the United States, Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Der forventes ikke ændret udgiftsniveau for andre sygehuse, sektorer etc.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Umiddelbart er det svært at identificere usikkerheder forbundet med ovenstående beregninger, såfremt de under spørgsmål 3 anførte indikationer overholdes.

Øvrige kommentarer

Ingen