



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Arsenicum trioxidum
we wskazaniach:

pacjenci poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: OT.434.29.2016

Data ukończenia: 02 październik 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	5
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	7
4. Źródła.....	8
5. Załączniki.....	9
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	9
5.3. Diagram Prisma	11

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMIT-OT-434-29/2016 [załączniku 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 320/2016 [załączniku 2] z dnia 7 listopada 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Trisenox (arsenicum trioxidum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Wskazanie rejestracyjne leków zawierających substancję czynną arsenicum trioxidum (Trisenox, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml), obejmuje:

„TRISENOX jest wskazany do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3 / \mu\text{l}$) jednocześnie z kwasem all- trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA),
- nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (APL) (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retynoidu i chemioterapii),

charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa (ang. Promyelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid-Receptor-alpha).

Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na trójtlenek arsenu”.

Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją produktów leczniczych zawierających arsenicum trioxidum jest zgodny ze wskazaniem ze zlecenia.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 01.10.2019 przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne rekomendacji klinicznych na podstawie raportu nr BOR.434.29.2016T. W ramach wyszukiwania odnaleziono aktualizację europejskich rekomendacji ELNet z 2019 r.

Podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Aktualizacja rekomendacji klinicznych dotyczących ostrej białaczki promielocytowej u pacjentów <18 r.ż.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
ELNet 2019 European Leukemia Net Europa	<p>Zalecenia ogólne:</p> <p>Leczenie indukujące:</p> <ul style="list-style-type: none">• U pacjentów z WBC $\leq 10 \times 10^9 / L$ terapia indukcyjna powinna obejmować ATRA i ATO bez chemioterapii. Chemioterapia oparta na ATRA i antracyklinach jest drugą opcją, gdy ATO jest przeciwwskazane lub niedrogi (Ib-A).• U pacjentów z WBC $> 10 \times 10^9 / L$ istnieją dwie opcje: ATRA plus ATO z pewną dawką chemioterapii lub konwencjonalna ATRA plus chemioterapia na bazie antracyklin (Ib-A).• Leczenie preparatem ATRA należy kontynuować do momentu ostatecznego różnicowania blastów i osiągnięcia CR, co występuje praktycznie u wszystkich pacjentów po konwencjonalnym leczeniu indukcyjnym ATRA + antracykliną lub ATRA + ATO (IIa-B). <p>Leczenie konsolidujące:</p> <ul style="list-style-type: none">• W przypadku pacjentów leczonych bez chemioterapii cztery kursy konsolidacji ATO (0,15 mg / kg / dzień 5 dni w tygodniu, 4 tygodnie i 4 tygodnie przerwy) i siedem kursów ATRA (45 mg / m² na dobę dla dorosłych; 25 mg / m² dziennie dla dzieci, 2 tygodnie i 2 tygodnie przerwy) są zalecane (Ib-A). <p>Wytyczne dotyczące leczenia dzieci i młodzieży pozostały bez zmian:</p> <ul style="list-style-type: none">• zalecane jest stosowanie ATRA (25mg/m²/dzień) (IIa-B). <p><i>Poziom dowódów:</i> Ib – metaanaliza randomizowanych badań, IIa – przynajmniej jedno poprawnie zaprojektowane badanie kontrolne bez randomizacji.</p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i> A - wymagane co najmniej jednego randomizowanego badanie, stanowiącego część literatury dotyczącej danej rekomendacji; B – wymagany dostęp do poprawnie zaprojektowanych badań, ale bez randomizowanych badań klinicznych w temacie rekomendacji.</p>
PTOK 2013 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej Polska	<p>Wytyczne nie precyzują grup wiekowych, których dotyczy leczenie ATO. Powołują się jednak na Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych.</p> <p>Ostra białaczka promielocytowa jest podtypem AML o odmiennej biologii, różnym obrazie klinicznym i z dużą szansą na wyleczenie. Rokowanie w tej białaczce znacznie się poprawiło po wprowadzeniu do jej leczenia kwasu all-transretynowego (ATRA, all-trans retinoic acid) i trójtlenku arsenu (ATO, arsenic trioxide).</p> <p>Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group) rekomenduje do leczenia APL protokół grupy PETHEMA/HOVON LPA2005 (www.palg.witaj.pl). Leczenie ATRA w dawce 45 mg/m²/dobę należy rozpocząć z chwilą podejrzenia APL na podstawie obrazu klinicznego i morfologii komórek białaczkowych, bez oczekiwania na potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytoge-netycznym i/lub molekularnym. Po potwierdzeniu rozpoznania należy dołączyć idarubicynę (IDA) w dawce 12 mg/m²i.v. w dniach 2., 4., 6., 8. i kontynuować stosowanie ATRA do czasu uzyskania CR. U chorych powyżej 70. roku życia IDA należy stosować jedynie w dniach 2., 4. i 6.</p> <p>W przypadku wzrostu liczby WBC powyżej 5 g/l zalecane jest dołączenie deksa-metazonu w dawce 2,5 mg/m²p.o. co 12 godzin przez kolejnych 15 dni w celu prewencji rozwoju zespołu różnicowania ADS (APL differentiation syndrome). Leczenie konsolidujące jest dostosowane do grupy ryzyka, określonej na podstawie leukocytozy i poziomu płytek w chwili rozpoznania APL (ryc. 5). Po zakończeniu konsolidacji należy kontynuować leczenie podtrzymujące (ATRA 45 mg/m²/d. p.o. przez 15 dni co 3 miesiące + 6-merkaptopuryna 50 mg/m²/d. p.o. + metoteksat 15 mg/m²/d. p.o. 1 × w tygodniu) przez kolejne 2 lata.</p> <p>U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin IDA może być zastąpiona ATO, który w monoterapii w dawce 0,15 mg/kg i.v. do czasu uzyskania CR jest zarejestrowany w leczeniu nawrotów APL lub w przypadku nieskuteczności leczenia schematem AIDA (ATRA + IDA). Ważną odmiennością leczenia APL jest możliwość monitorowania obecności trans-kryptu PMR/RARa, co jest przydatne do oceny skuteczności leczenia i ryzyka nawrotu.</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających *arsenicum trioxidum* w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką promielocytową (APL). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 27-30.09.2019 r. w bazie medycznej *The Cochrane Library*, *Medline*, *Embase* Jako datę odcięcia przyjęto dzień 26.10.2016 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr AOTMIT-OT-434-29/2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: OSTRA BIAŁACZKA PROMIELOCYTOWA (C92.4) w przypadku: pacjentów poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa (mediana wieku pacjentów włączonych do badania poniżej 18 roku życia)

Interwencja: arsenicum trioxidum (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: nie ograniczono – wszystkie punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem, wyłączone badania związane z oceną farmakokinetyki

Typ badań:

Opracowania wtórne;

Badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych;

Serie przypadków powyżej 9 pacjentów;

wyłączano doniesienia konferencyjne oraz badania opublikowane jedynie w formie abstraktu.

Inne: publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim.

Do raportu Agencji włączano publikacje, w których dostępne były wyniki dla osób chorych na wnioskowane wskazania.

Kwerendy, wyniki przeszukiwania i diagram PRISMA, zestawiono w rozdziałach 5.2 i 5.3 do niniejszego raportu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną (Zhang 2018), jedno badanie otwarte, nierandomizowane (Kutny 2017) oraz jedno badanie retrospektywne (Creutzig 2017) spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Badanie: [Zhang et al. 2018. Role of cytarabine in paediatric acute promyelocytic leukemia treated with the combination of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a randomized controlled trial. BMC Cancer \(2018\) 18:374](#)

Metodyka: Randomizowane badanie w populacji pediatrycznej pacjentów (<14 r.ż.) z ostrą białaczką promielocytową APL. Badanie przeprowadzono między majem 2010 a grudniem 2016. Pacjenci otrzymywali ATRA+ATO w ramach indukcji terapii, a następnie jeden kurs idarubicyny (IDA) i ATO przez 28 dni. Następnie pacjenci byli randomizowani do dwóch grup: daunorubicyny (DNR, grupa no-ARA-C) lub do grupy DNR+ ARA-C (grupa ARA-C). Potem wszyscy pacjenci otrzymali leczenie podtrzymujące złożone z ATRA, 6-merkaptopuryny oraz metotreksatu przez 1,5 roku.

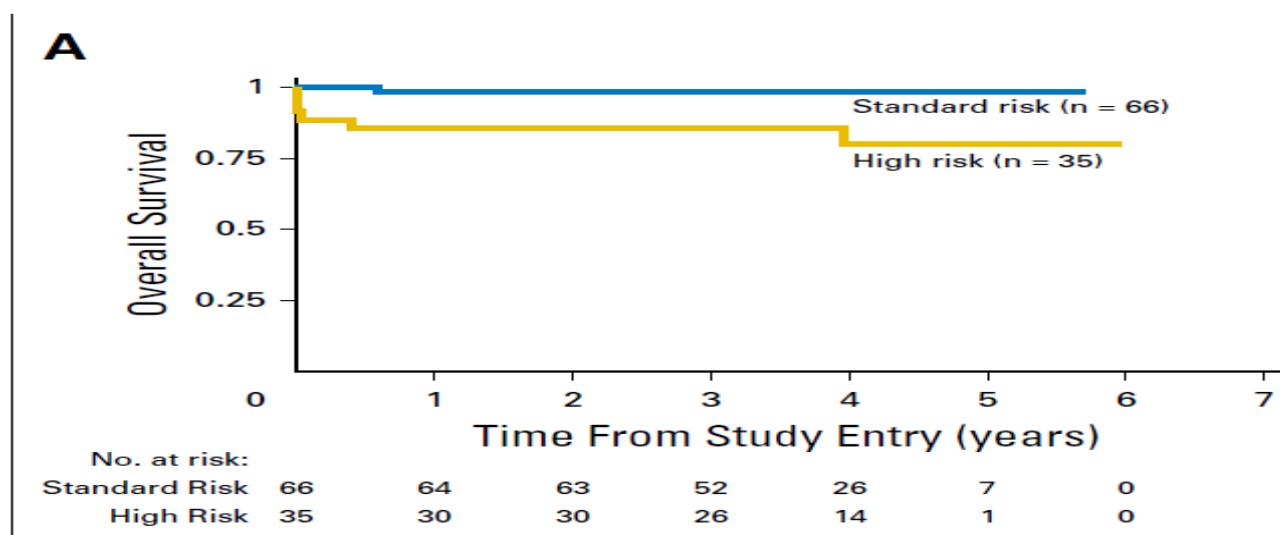
Wyniki: Nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie fazy konsolidacji, u 1 pacjenta wystąpił nawrót. Nie wykazano żadnych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), przeżycia wolnego od choroby (DFS), przeżycia całkowitego (OS).

Badanie: Matthew A. Kutny 2017 et al. Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631. J Clin Oncol 35:3021-3029.

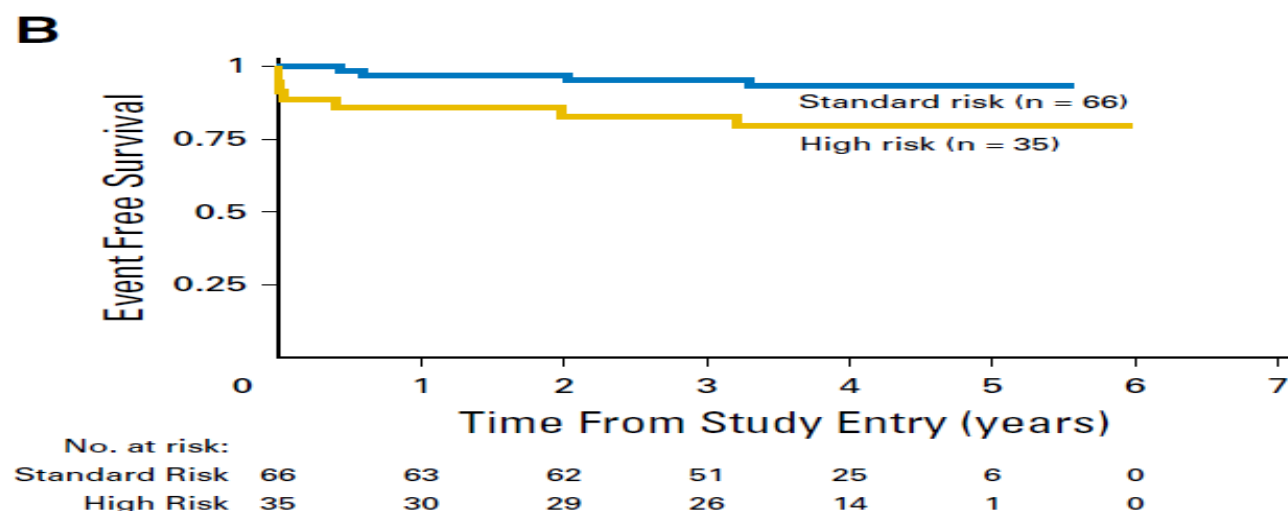
Metodyka: AAML0631 było badaniem nierandomizowanym, otwartym, 3 fazy. Do badania włączono pacjentów w wieku od 2 do 21 lat z APL z potwierdzoną obecnością genu PML/RAR-alfa. Pacjenci zostali przydzielenie do grup ze względu na liczbę WBC (grupa SR-standard risk i HR-high risk). Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas all-trans retinowy (ATRA) podczas indukcji, każdego cyklu konsolidacji i leczenia podtrzymującego. Wszyscy pacjenci otrzymali dwa cykle terapii ATO podczas konsolidacji, dodatkowe dwa (grupa SR) lub trzy (grupa HR) kursy konsolidacji, które obejmowały wysoką dawkę cytarabiny i antracykliny oraz leczenie podtrzymujące obejmujące ATRA, doustny metotreksat i merkaptopurynę.

Wyniki: 108 pacjentów włączono do badania, 101 pacjentów (66 SR i 35 HR) uwzględniano do oceny punktów końcowych. Całkowite 3-letnie przeżycie (OS) wyniosło 94%, a przeżycie bez zdarzeń (EFS) 91%. W przypadku pacjentów z SR w porównaniu do pacjentów z grupy HR, całkowity czas przeżycia wyniósł 98% vs. 86% (P = 0,003), a EFS wyniósł 95% vs. 83% (P = 0,03). U pacjentów z SR w badaniu AAML0631 przeżycie bez zdarzeń (EFS) nie był gorsze niż u pacjentów z historycznej grupy kontrolnej (badanie AIDA 0493), którzy stosowali znacznie wyższą dawkę antracykliny a etap konsolidacji nie uwzględniał ATO. Ryzyko nawrotu u pacjentów w badaniu AAML0631 (od końca pierwszej konsolidacji, po leczeniu ATO) wyniosło 4% po 3 latach i nie różniło się znacząco między pacjentami z grupy SR i HR.

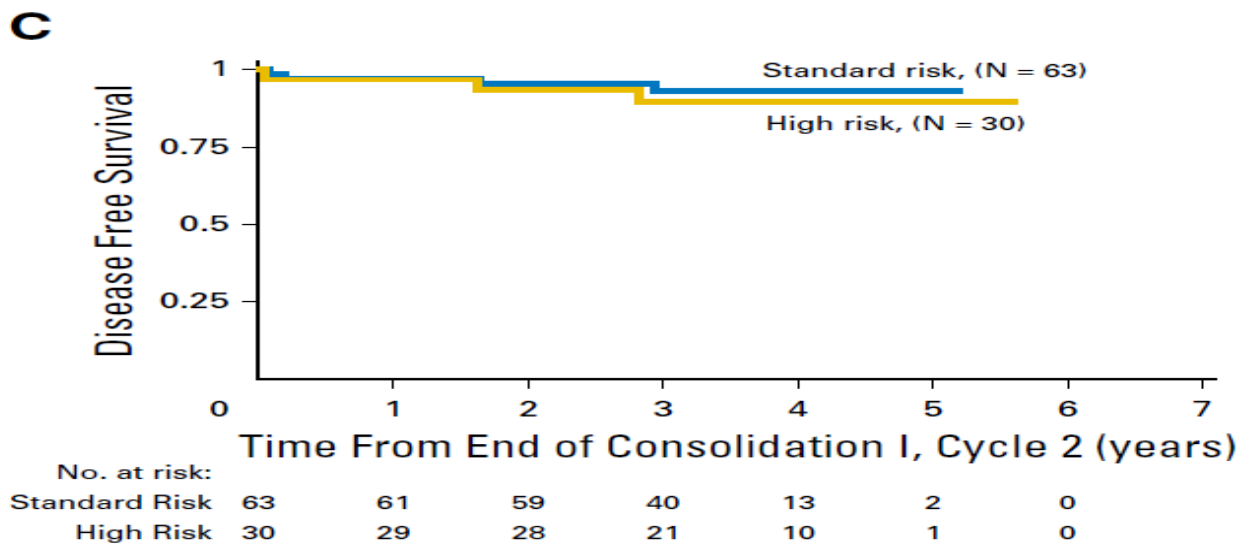
Wykres 1. Przeżycie całkowite (OS) w podziale na grupy ryzyka SR i HR.



Wykres 2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w podziale na grupy ryzyka SR i HR.



Wykres 3. Przeżycie wolne od choroby (DFS) w podziale na grupy ryzyka SR i HR.



Badanie: Ursula Creutzig et al. First experience of the AML-Berlin-Frankfurt-Münster group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans retinoid acid. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 0: e26461

Metodyka: Retrospektywnie analizowano dane kliniczne 13 pacjentów pediatrycznych (w wieku 1-17 lat) z ostrą białaczką promielocytową (APL) z potwierdzoną obecnością genu PML/RAR-alfa z WBC poniżej 10,000/ μ l (SR – standard risk). Dwóch pacjentów wykluczono z analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Wyniki: Wszyscy pacjenci (n=11) osiągnęli remisję molekularną po 7–20 tygodniach (mediana 10 tygodni) i pozostali w remisji do tej pory (czas obserwacji 1,0–3,8 roku; mediana 2,4 roku). U wszystkich pacjentów zaobserwowano hiperleukocytozę. U dwóch pacjentów wystąpiły odwracalne ciężkie działania niepożądane. Jeden pacjent miał martwicę kości udowej, drgawki, a także zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES posterior reversible encephalopathy syndrome). U jednego pacjenta zaobserwowano porażenie nerwu odwodzącego.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Do przeglądu włączono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną (Zhang 2018), jedno badanie otwarte, nierandomizowane (AAML0631 - Kutny 2017) oraz jedno badanie retrospektywne (Creutzig 2017).

Zdaniem autorów badania randomizowanego z grupą kontrolną (Zhang 2018) ATO i ATRA są bezpieczne i skuteczne w populacji pediatrycznych pacjentów z APL, a Ara-C podawany w ramach konsolidacji może zostać pominięte, gdy indukcja opera się na dwóch cyklach ATO. W przypadku nierandomizowanego, otwartego badania bez grupy kontrolnej (AAML0631 - Kutny 2017) autorzy dowodzili, że konsolidacja ATO była dobrze tolerowana u pacjentów pediatrycznych z APL i pozwoliła na znaczne zmniejszenie skumulowanych dawek antracyklin przy jednoczesnym zachowaniu dobrego przeżycia i niskiego ryzyka nawrotu zarówno u pacjentów z SR, jak i HR. W retrospektywnym badaniu (Creutzig 2017) wszyscy pacjenci włączeni do analizy uzyskali remisję molekularną.

Ograniczenia badania włączonego do opracowania

- Badania otwarte – bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej (Kutny 2017);
- Badania niskiej jakości – retrospektywne, niewielka ilość pacjentów (Creutzig 2017);
- W każdym z badań stosowano inne schematy ATRA+ATO.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Creutzig 2017	Ursula Creutzig et al. First experience of the AML-Berlin-Frankfurt-Münster group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans retinoic acid. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2017; 0: e26461
Kutny 2017	Matthew A. Kutny et al. Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631. <i>J Clin Oncol</i> 35:3021-3029.
ELNet 2019 (Sanz 2019)	Miguel A. Sanz et al. Management of Acute Promyelocytic Leukemia: Updated Recommendations from an Expert Panel of the European LeukemiaNet. <i>Blood</i> . 2019 Apr 11;133(15):1630-1643
Zhang 2018	Zhang et al. Role of cytarabine in paediatric acute promyelocytic leukemia treated with the combination of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a randomized controlled trial. <i>BMC Cancer</i> (2018) 18:374

5. Załączniki

Zal 1. Opracowanie nr AOTMIT-OT-434-29/2016 Arsenicum trioxidum (Trisenox) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Zal 2. Opinia RP nr 320/2016 z dnia 7 listopada 2016 r. ws. objęcia refundacją leku Trisenox (arsenicum trioxidum), kod EAN: 5909990016433 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1109.0, Trójtlenek arsenu						
Trisenox, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990016433	14850,00	15592,50	15592,50	Bezpł.	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.;

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2019 r.)

1	Search Arsenic trioxide	3746
2	Search trisenox	3749
3	Search trioxide	7587
4	Search Arsenic	31486
5	Search (Arsenic) AND trioxide	3746
6	Search Arsenic trioxide[Supplementary Concept]	2736
7	Search ((Arsenic trioxide[Supplementary Concept]) OR ((Arsenic) AND trioxide)) OR trisenox	3749
8	Search acute promyelocytic leukaemia	10746
9	Search acute	1234175
10	Search promyelocytic	14807
11	Search leukaemia	319160
12	Search ((leukaemia) AND promyelocytic) AND acute	10758
13	Search "leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms]	7075
14	Search (("leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms]) OR ((leukaemia) AND promyelocytic) AND acute)) OR acute promyelocytic leukaemia	10758
15	Search (((("leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms]) OR (((leukaemia) AND promyelocytic) AND acute)) OR acute promyelocytic leukaemia)) AND (((Arsenic trioxide[Supplementary Concept]) OR ((Arsenic) AND trioxide)) OR trisenox)	1540
16	Search (((("leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms]) OR (((leukaemia) AND promyelocytic) AND acute)) OR acute promyelocytic leukaemia)) AND (((Arsenic trioxide[Supplementary Concept]) OR ((Arsenic) AND trioxide)) OR trisenox) Filters: Child: birth-18 years	183
17	Search (((("leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms]) OR (((leukaemia) AND promyelocytic) AND acute)) OR acute promyelocytic leukaemia)) AND (((Arsenic trioxide[Supplementary Concept]) OR ((Arsenic) AND trioxide)) OR trisenox) Filters: Publication date from 2016/10/25; Child: birth-18 years	30

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2019 r.)

1	Arsenic trioxide	192
2	trisenox	7

3	trioxide	480
4	Arsenic	398
5	(Arsenic) AND trioxide	192
6	(Arsenic trioxide) OR ((Arsenic) AND trioxide)) OR trisenox	192
7	acute promyelocytic leukaemia	461
8	acute	133267
9	promyelocytic	483
10	leukaemia	14400
11	((leukaemia) AND promyelocytic) AND acute	461
12	MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees	118
13	(MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees) OR (((leukaemia) AND promyelocytic) AND acute) OR (acute promyelocytic leukaemia)	461
14	6 AND 13	105
15	14 AND with Cochrane Library publication date from Oct 2016 to present	61

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 30.09.2019 r.)

1	Arsenic trioxide af.	10549
2	Trisenox af.	339
3	Arsenic af.	44058
4	Trioxide af.	14111
5	3 and 4	10590
6	1 or 2 or 5	10591
7	exp promyelocytic leukemia/	10575
8	acute promyelocytic leukaemia af.	960
9	Acute af.	1558667
10	Promyelocytic af.	17870
11	Leukaemia af.	37415
12	9 and 10 and 11	1192
13	7 or 8 or 12	11037
14	6 and 13	2460
15	limit 14 to (yr="2016" and child <unspecified age>)	4

5.3. Diagram Prisma

