



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Arsenicum trioxidum

we wskazaniu:

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

Opracowanie nr: OT.4221.38.2022
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.38.2019)

Data ukończenia: 31 sierpnia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	6
3.2. Podsumowanie	14
4. Źródła.....	16
5. Załączniki.....	18
5.1. Wykaz leków zawierających cetyryzynę, lewocetyryzynę lub loratadynę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	18
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4231.38.2019.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną opinię Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej:

- arsenicum trioxidum we wskazaniu pozarejestryjnym: C92.4 ostra białaczka promielocytowa 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 (nr w BIP [321/2019](#)).

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 12.08.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD),
- European LeukemiaNet.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *pediatric, childhood, acute promyelocytic leukemia, acute myeloid leukemia*.

W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono polskie wytyczne PTOK z 2020 r., w których zastosowanie ATO w skojarzeniu z ATRA zaleca się standardowo w nawrocie choroby. Wytyczne rekomendują rozważenie tego schematu także u nowozdiagnozowanych pacjentów niskiego i pośredniego ryzyka. W wytycznych nie wyodrębnia się specjalnego postępowania u dzieci i młodzieży.

W ramach poprzedniego opracowania przedstawiono rekomendacje europejskie ELNet 2019, w których u dzieci i młodzieży z APL rekomendowano stosowanie ATRA.

Tabela 1. Aktualizacja rekomendacji klinicznych dotyczących ostrej białaczki promielocytowej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej Polska</p>	<p>Wytyczne nie precyzują czy zalecenia obejmują również osoby <18 roku życia. Grupa PALG rekomenduje protokół grupy PETHEMA/HOVON (<i>Programa español de Tratamiento en Hematología /Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group</i>) LPA2005. Według protokołu standardem leczenia indukującego u chorych na APL jednoczesne stosowanie ATRA z CTH opartą na antracyklinach. Leczenie konsolidujące dostosowane jest do grupy ryzyka definiowanej na podstawie leukocytozy i liczby płytek krwi w chwili rozpoznania APL. Powszechnie rekomenduje się co najmniej 2-3 kursy CTH z antracykliną w skojarzeniu z ATRA (15 dni). W grupie chorych wysokiego ryzyka dołączenie Ara-C do konsolidacji zmniejsza odsetek nawrotów. Po zakończeniu konsolidacji u chorych z molekularną CR należy kontynuować leczenie podtrzymujące (ATRA + 6-merkaptopuryna + metotreksat) przez 2 kolejne lata. Chorzy, którzy nie uzyskali CR molekularnej po konsolidacji, powinni być kwalifikowani do allo-HSCT.</p> <p>Obecnie należałoby rozważyć leczenie ATRA-ATO jako nowy standard leczenia APL niskiego i pośredniego ryzyka. W przypadku podejrzenia APL należy włączyć ATRA: Dawka ATRA — 45 mg/ m²/d. p.o. Jeśli WBC ≤ 10 G/l + zaburzenia krzepnięcia, to ATRA 2–3 dni przed CTH. Jeśli WBC > 10 G/l, to ATRA + CTH jednocześnie. Strategia leczenia nawrotu obejmuje leczenie reindukujące, którego celem jest uzyskanie drugiej CR (CR2) oraz intensywne leczenie poremisyjne z wykorzystaniem auto- i allo-HSCT. Standardem leczenia jest ATO (poziom rekomendacji IIA). Trojtlenek arsenu należy stosować dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę do czasu uzyskania remisji hematologicznej, ale nie dłużej niż przez 60 dni. Leczenie to pozwala na uzyskanie CR2 u 80–90% chorych. W przypadku niedostępności ATO można zastosować w leczeniu reindukującym ATRA w skojarzeniu z antracykliną i Ara-C ± etopozyd (poziom rekomendacji IIB). W leczeniu konsolidującym rekomenduje się podanie drugiego cyklu ATO + ATRA i ścisłe monitorowanie odpowiedzi molekularnej po leczeniu.</p>

ATRA – kwas all-transretinowy (ang. all-trans retinoic acid); p.o. – doustnie (*per os*); ATO – trójtlenek arsenu (ang. arsenicum trioxidum); CTH (ang. chemotherapy) – chemioterapia; WBC – liczba krwinek białych (ang. white blood count); PALG – Polish Adult Leukemia Group

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trójtlenku arsenu (ATO) w leczeniu: **ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa u pacjentów poniżej 18 roku życia**. Wyszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu 8 sierpnia 2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1 stycznia 2019, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach opracowania OT.4321.38.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

Interwencja: trójtlenek arsenu (ATO).

Komparator: dowolny refundowany.

Punkty końcowe: włączono badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.

Typ badań:

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne),
- badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych;

Inne: do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności.

Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- 2 randomizowane badania: Luo 2022 i Kutny 2019;
- 1 badanie prospektywne obserwacyjne Strocchio 2018;
- 5 badań retrospektywnych: Jabbar 2021, Testi 2021, Li 2021, Czogała 2020 oraz Garciaspezza 2019.

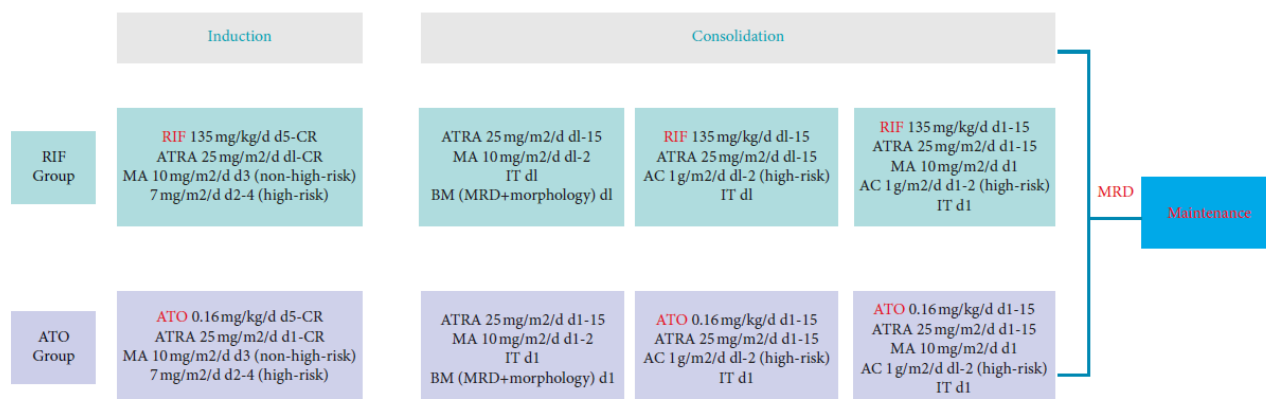
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie Luo 2022

Cel: Analiza skuteczności i bezpieczeństwa preparatu zawierającego czterosiarczek arsenu (ang. realgar-indigo naturalis formula, RIF) w porównaniu z podawanym dożylnie trójtlenkiem arsenu (ang. arsenic trioxide, ATO) w leczeniu indukcyjnym i konsolidacyjnym ostrej białaczki promielocytowej (APL) wśród pacjentów pediatrycznych.

Metodyka: Do badania włączano pacjentów w wieku ≤ 16 lat z morfologiczną manifestacją APL z obecnością translokacji t(15; 17) w badaniu genetycznym lub PML-RAR α w badaniu biologii molekularnej. Pacjentów stratyfikowano według ryzyka, określanego na podstawie bazowej liczby białych krwinek (WBC) i płytek krwi (PLT): niskie ryzyko: WBC $< 10 \times 10^9/L$ i PLT $> 40 \times 10^9/L$; umiarkowane ryzyko: WBC $< 10 \times 10^9/L$ i PLT $< 40 \times 10^9/L$; wysokie ryzyko: WBC $\geq 10 \times 10^9/L$. Testowaną hipotezą było *non-inferiority*. Brak informacji o zaślepieniu.

Interwencja: Podczas terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej chorym podawano RIF lub ATO w połączeniu z ATRA i konwencjonalnymi chemioterapeutykami. Dawkowanie i schemat leczenia zależał od ryzyka, do którego przydzielono pacjenta.



Rysunek 1. Schematy leczenia w badaniu Luo 2022

RIF – realgar-indigo naturalis formula; ATO – trójtlenek arsenu; ATRA – kwas all-transretinowy; MA – mitoksantron; AC – cytarabina; CR – całkowita odpowiedź hematologiczna; MRD – minimalna choroba resztkowa; IT – podanie dooponowe;

Wyniki: Do badania włączono 19 dzieci z nowo zdiagnozowaną APL, których następnie losowo przydzielono do grupy RIF (n=8) lub ATO (n=11). Mediana okresu obserwacji wyniosła w grupie RIF i ATO odpowiednio 36,5 miesiący oraz 32 miesiące.

Po terapii indukcyjnej u wszystkich pacjentów (100%) odnotowano całkowitą remisję morfologiczną szpiku kostnego. Czas do uzyskania CR był zbliżony w obu grupach i wynosił 22 dni w grupie RIF i 24 dni w ramieniu ATO, zaś różnica ta nie była istotna statystycznie. Dodatkowo test jakościowy na obecność genu fuzyjnego PML/RAR α po terapii indukcyjnej wykazał, że w grupie ATO odsetek pacjentów z negatywnym wynikiem wyniósł 54,5%, a w grupie RIF 28,5%. Po terapii konsolidacyjnej odsetek ten w obu grupach wyniósł 100%.

Wszyscy chorzy ukończyli fazę indukcji i konsolidacji. Mediana okresu obserwacji wyniosła w grupie RIF i ATO odpowiednio 36,5 miesiący oraz 32 miesiące i do czasu odcięcia danych wszyscy chorzy przeżyli bez nawrotu choroby, w związku z tym wskaźnik przeżycia wolnego od choroby DFS wyniósł 100%.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas indukcji w grupie ATO były zakażenia (72,7%) i reakcje żołądkowo-jelitowe (63,6%), natomiast w grupie RIF najczęściej obserwowano reakcje żołądkowo-jelitowe (87,5%). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Z kolei w trakcie konsolidacji terapii najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie ATO były zakażenia (63,6%), reakcje żołądkowo-jelitowe (63,6%) i bóle głowy (63,6%). W grupie RIF częstymi działaniami niepożądanymi były reakcje żołądkowo-jelitowe (62,5%). Całkowita liczba działań niepożądanych oraz częstość występowania bólu głowy była istotnie wyższa w grupie ATO niż w grupie RIF (p<0,05).

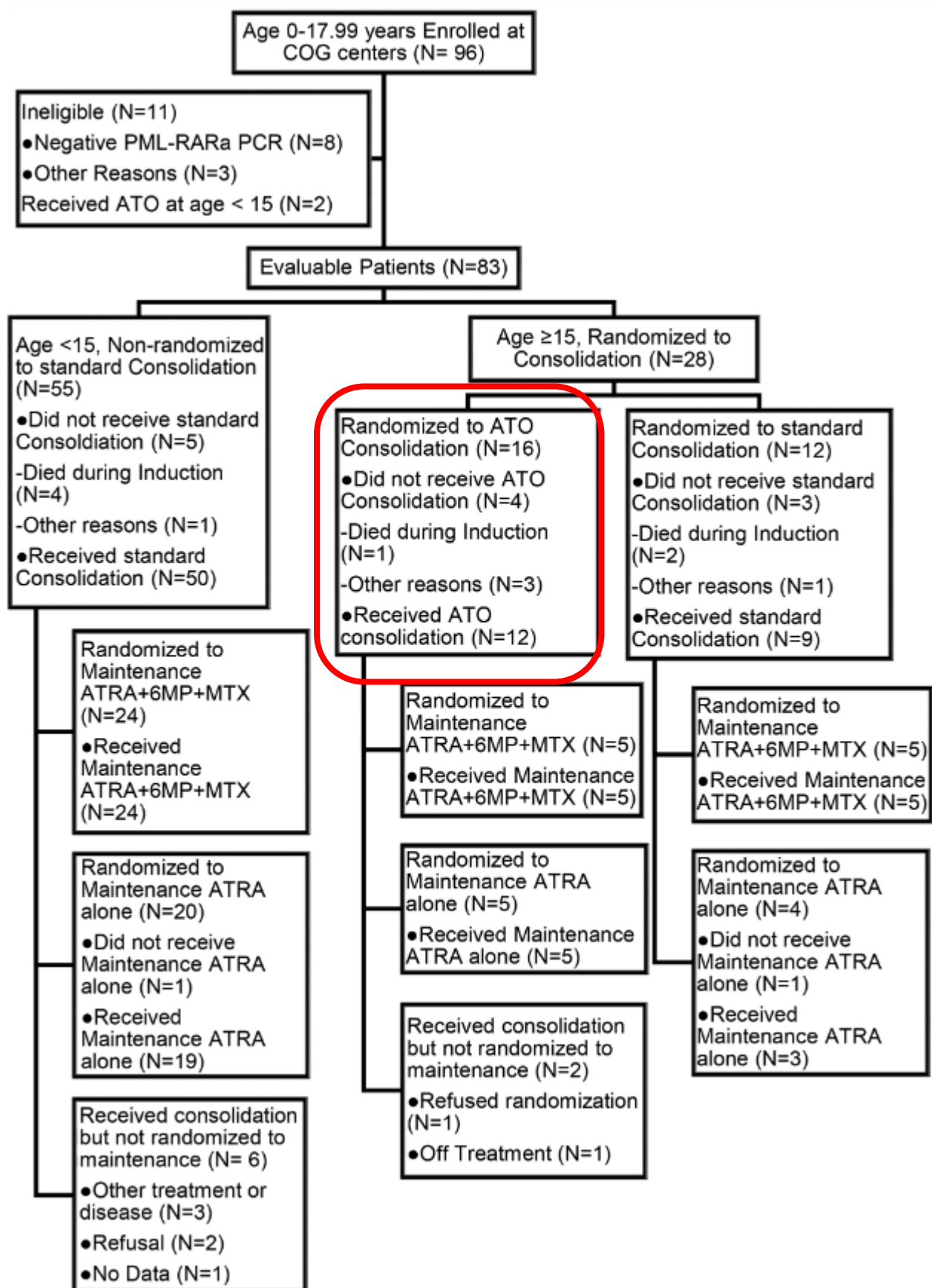
Porównano zmiany odstępu QT i odstępu QTc przed terapią indukcyjną oraz po zakończeniu leczenia indukcyjnego i konsolidacyjnego między obiema grupami. Wyniki wykazały istotne różnice w wartościach odstępu QT i QTc przed i po leczeniu w grupie ATO (p<0,05), podczas gdy nie zaobserwowano istotnych różnic przed i po leczeniu w grupie RIF, co wskazywało, że leczenie ATO miało większy wpływ na zwiększenie odstępu QT i QTc niż w przypadku leczenia RIF.

Analiza liczby dni hospitalizacji wykazała, że od początku indukcji do końca konsolidacji średnia liczba dni hospitalizacji była istotnie mniejsza w grupie RIF (50,50 \pm 12,98) względem ATO (81,64 \pm 8,68).

Wnioski: Doustna postać RIF może wykazywać podobną skuteczność do dożylnego ATO podczas fazy indukcji i konsolidacji APL u dzieci, przy jednoczesnym dobrym profilu bezpieczeństwa, mniejszą toksycnością, mniejszą liczbą działań niepożądanych i mniejszą liczbą dni hospitalizacji. Dlatego doustny RIF może być stosowany jako alternatywa dla dożylnego ATO w leczeniu APL u dzieci.

Badanie Kutny 2019

Cel: Analiza skuteczności preparatu trójtlenku arsenu (ATO) w porównaniu z brakiem terapii w leczeniu pacjentów pediatrycznych powyżej 15 r.ż. z ostrą białaczką promielocytową (APL).

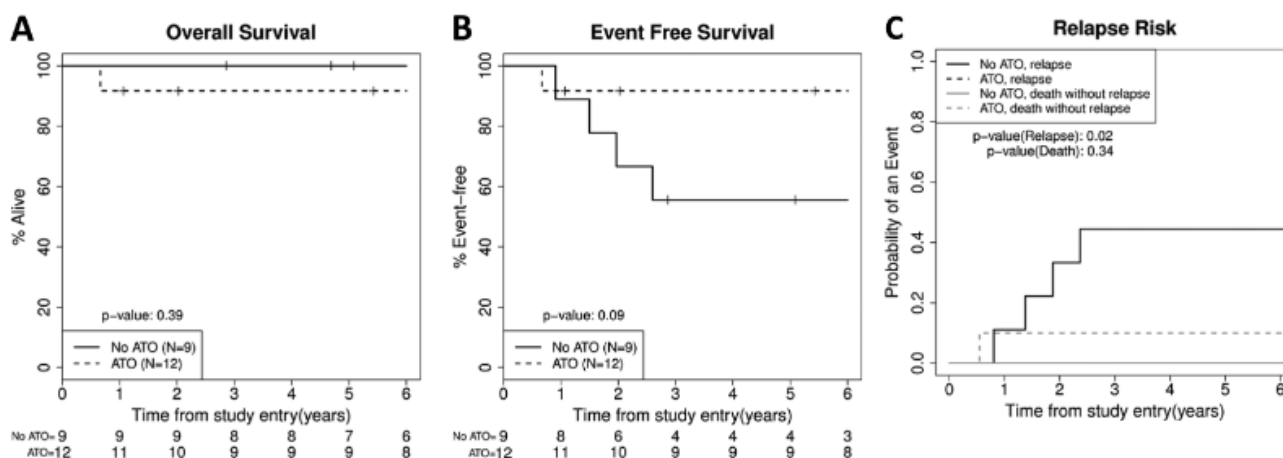


Rysunek 2. Schematy leczenia w badaniu Kutny 2019. Czerwoną obwolutą zaznaczono grupę pacjentów otrzymujących ATO *versus* nieotrzymujących ATO

Metodyka: Do badania CALGB 9710 włączano m.in. pacjentów pediatrycznych z ośrodków z północnych stanów Ameryki. Kwalifikacja do badania wymagała rozpoznania morfologicznego APL i potwierdzenia badań molekularnych (pozytywny wynik PML-RAR α lub RAR α -PML metodą RT-PCR w laboratorium centralnym). Wcześniejsza terapia hydroksymocznikiem, kortykosteroidami lub leukaferazą w celu zwiększenia liczby białych krwinek (WBC) była dozwolona. Wcześniejsze stosowanie chemioterapii ogólnoustrojowej lub retinoidów było niedozwolone. Nie było kryteriów dotyczących stanu sprawności lub funkcji narządów.

Interwencja: Wszyscy pacjenci byli leczeni tymi samymi schematami indukcyjnymi i konsolidacyjnymi (zawierającymi ATRA, cytarabinę i antracykliny). Pacjenci w wieku ≥ 15 lat zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej lub nieotrzymującej dwa cykle konsolidacji ATO (N=16). W momencie opracowywania badania młodszy pacjenci nie kwalifikowali się do randomizacji ATO z powodu nieznanego wówczas wpływu ATO na funkcje poznawcze w tej grupie wiekowej. Pacjenci w remisji po konsolidacji byli losowo przydzielani do leczenia podtrzymującego. Badanie o nazwie CALGB 9710 rozpoczęło się od momentu utrzymania randomizacji do obserwacji *versus* ATRA. Następnie protokół badania został zmieniony w celu randomizacji pomiędzy leczeniem podtrzymującym samą ATRA lub ATRA plus chemioterapią w oparciu o wczesne wyniki badania AIDA0493, w którym sugerowano korzyści z leczenia podtrzymującego ATRA. W badaniu nie stosowano chemioterapii dooponowej. Pacjenci otrzymywali odpowiednie dawki leków na podstawie rzeczywistej masy ciała, a nie skorygowanej lub prawidłowej masy ciała.

Wyniki: Analizie poddano pacjentów w wieku od 15 do <18 r.ż., którzy kwalifikowali się do randomizacji do leczenia ATO. Dziewięciu pacjentów otrzymało standardową konsolidację (bez ATO), a 12 pacjentów otrzymało konsolidację ATO. Wskaźnik OS po 5 latach był podobny w obu grupach (brak ATO 100% vs. ATO 92%). Jeden pacjent, który otrzymał ATO zmarł (zgon bez stwierdzenia nawrotu choroby). 5-letni EFS (przeżycie wolne od zdarzeń, ang. event-free survival) wyniósł 56% w przypadku osób nieotrzymujących ATO w porównaniu z 92% w przypadku osób, które otrzymały ATO. Ryzyko nawrotu po 5 latach wyniosło 44% dla osób nieotrzymujących ATO, ale 0% dla tych, którzy otrzymali ATO (P=0,02). Żadne z tych porównań, z wyjątkiem ryzyka nawrotu, nie przyniosło znaczących różnic, chociaż dostrzega się nieodłączne ograniczenia związane z małą liczbą w podgrupach. Szczegóły odnośnie wyników przedstawiono na poniższych rycinach.



Rysunek 3. Ryzyko przeżycia i nawrotu choroby u pacjentów w wieku od 15 do <18 r.ż. stratyfikowanych według leczenia konsolidacyjnego ATO. Wykresy Kaplana-Meiera dla OS (A) i EFS (B) nie różnią się istotnie, ale ryzyko nawrotu (C) było niższe wśród pacjentów, którzy otrzymali ATO. W C, linie ryzyka nawrotu dla obu „ATO, nawrót” i „Brak ATO, zgon bez stwierdzenia nawrotu choroby” nakładają się na linię prawdopodobieństwa wynoszącą 0% [Kutny 2019]

Chociaż wyższy odsetek nawrotów skutkowało EFS wynoszącym 54% po 5 latach, OS wyniósł 82%. Jest prawdopodobne, że wielu z tych pacjentów z nawrotem było skutecznie leczonych za pomocą ATO (choć późniejsze dane dotyczące leczenia po nawrocie nie były konsekwentnie zbierane). Raport dotyczący randomizacji ATO dla dorosłych pacjentów (w wieku >18 lat) w tym badaniu wyraźnie pokazuje skuteczność ATO. Do randomizacji ATO kwalifikowali się tylko pacjenci w wieku ≥ 15 lat i nie było nawrotów choroby wśród młodzieży w wieku od 15 do <18 r.ż., którzy otrzymali ATO, podczas gdy osoby w wieku od 15 do <18 r.ż. przydzielone losowo do leczenia bez ATO miały wskaźnik nawrotów wynoszący 44%. Badanie COG AAML0631 wykazało obecnie, że schemat obejmujący konsolidację ATO u wszystkich dzieci z APL skutkuje niskim ryzykiem nawrotu (4% po 3 latach). Ostatnie włosko-niemieckie badanie randomizowane APL0406 wykazało ponadto przeżycie dorosłych pacjentów z APL o standardowym ryzyku otrzymujące ATRA i ATO bez żadnych dawek antracykliny lub cytarabiny.

Wnioski: Według autorów badania przyszłe strategie leczenia populacji pediatrycznej z APL powinny minimalizować dawkę antracyklin, aby chronić dzieci przed kardi toksycnością, przy jednoczesnym dążeniu do niskiego odsetka nawrotów. Niemniej jednak istotnym problemem wciąż pozostają wczesne zgony i nawroty choroby. Dalsza poprawa jest prawdopodobna po włączeniu ATO do schematów APL u dzieci.

Badanie Strocchio 2018

Cel: Analiza bezpieczeństwa 18 niewyselekcjonowanych przypadków nowozdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej (APL) wśród pacjentów pediatrycznych leczonych kombinacją ATO-ATRA zarówno w terapii indukcyjnej, jak i konsolidacyjnej w 7 włoskich ośrodkach od października 2014 do lipca 2017.

Metodyka: Rozpoznanie APL postawiono u wszystkich pacjentów na podstawie wykrycia fuzji PML-RARA i/lub wykazania translokacji t(15;17). Pacjentów definiowano jako standardowego ryzyka (SR), jeśli liczba WBC w momencie rozpoznania wynosiła $<10 \times 10^9/l$ lub pacjentów wysokiego ryzyka (HR), gdy liczba WBC wynosiła $\geq 10 \times 10^9/l$.

Interwencja: Dzieci otrzymywały ATO (0,15 mg/kg/dobę) plus ATRA (25 mg/m²/dobę) do osiągnięcia całkowitej remisji hematologicznej (CR), przez co najmniej 28 dni, a maksymalnie przez 60 dni (indukcja). Podczas konsolidacji ATO podawano w tej samej dawce co podczas indukcji przez 5 dni w tygodniu, 4 tygodnie w trakcie i 4 tygodnie przerwy przez 4 kursy, podczas gdy ATRA (25 mg/m²/dzień) podawano 2 tygodnie dalej i 2 tygodnie przerwy przez 7 kursów. U chorych z HR na początku pierwszego i trzeciego kursu konsolidacyjnego zastosowano potrójną terapię dooportuną. Wszyscy chorzy otrzymywali prednizon 0,5 mg/kg/dobę od 1. do 15. dnia indukcji w celu zapobiegania zespołowi różnicowania, natomiast deksametazon stosowano w dawce 10 mg/m²/dobę od najwcześniejszego podejrzenia tego powikłania do ustąpienia objawów. Hydroksymocznik podawano pacjentom, u których wystąpiła utrwalona hiperleukocytoza (WBC $\geq 20 \times 10^9/l$ przez co najmniej 3 dni) po rozpoczęciu leczenia. Nie stosowano środków chemioterapeutycznych innych niż hydroksymocznik. Hematologiczną CR zdefiniowano jako mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym (BM) z całkowitą regeneracją hematologiczną (bezwzględna liczba neutrofilii $>1,0 \times 10^9/l$ i płytek krwi $>100 \times 10^9/l$). Molekularną CR zdefiniowano jako brak transkryptu fuzyjnego PML-RAR α w BM udokumentowany przez PCR w czasie rzeczywistym, przy czułości testu co najmniej 10⁻⁴.

Wyniki: 16/18 pacjentów było w grupie SR, pozostałe 2 dzieci miało chorobę HR. Nie wystąpiły zdarzenia śmiertelne. Toksyczność hematologiczną zaobserwowano podczas leczenia indukcyjnego u 15 pacjentów (83,3%), przy czym neutropenię 3.–4. stopnia stwierdzono u 12 pacjentów (66,6%), a małopłytkowość 3.–4. stopnia u 10 pacjentów (55,5%). Podczas kursów konsolidacyjnych nie obserwowano dalszej toksyczności hematologicznej. Hepatotoksyczność wystąpiła u 9 pacjentów (50%) i była ograniczona do wzrostu poziomu transaminaz w surowicy, przy czym toksyczność stopnia 3 odnotowano tylko w jednym przypadku. Trzech pacjentów doświadczyło wydłużenia odstępu QTc, co udało się skutecznie leczyć poprzez czasowe odstawienie ATO. U 11 z 18 pacjentów (9 pacjentów SR i 2 HR) (61,1%) wystąpiła utrwalona hiperleukocytoza podczas indukcji, wymagająca podania hydroksymocznika. Mediana wartości szczytowej WBC wyniosła $51 \times 10^9/l$ (zakres 28–113) i została odnotowana w medianie czasu 10 dni (zakres 5–19) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego. Czterech dodatkowych pacjentów z SR doświadczyło łagodniejszej leukocytozy (liczba białych krwinek 10–20 $\times 10^9/l$), która ustąpiła samoistnie. Jeden pacjent HR zgłosił się w 10. dobie z naciekami śródmiąższowymi w płucach, niewielkim przyrostem masy ciała i bólem mięśniowo-szkieletowym. Deksametazon rozpoczęto w momencie wystąpienia objawów podmiotowych/objawowych, z szybką poprawą i całkowitym ustąpieniem obrazu klinicznego.

Guz rzekomy mózgu zaobserwowano u 2 pacjentów podczas leczenia konsolidacyjnego i ustąpił po czasowym odstawieniu ATRA. Mediana hospitalizacji podczas leczenia indukcyjnego wyniosła 31,5 dnia (zakres 9–43), natomiast kursy konsolidacyjne były prowadzone w trybie ambulatoryjnym. Wszyscy pacjenci ukończyli protokół leczenia i osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną (CR, ang. complete remission) pod koniec indukcji. Mediana czasu do hematologicznego CR wyniosła 38,5 dnia (zakres 28–53). Wszyscy chorzy osiągnęli molekularną CR po trzecim kursie konsolidacyjnym ATO. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące (zakres 9–42) wszyscy pacjenci żyją i mają molekularną CR.

	Grade 1-2 N (%)	Grade 3-4 N (%)	Total N (%)
Haematological toxicity			
Neutropenia	0 (0)	12 (66.6)	12 (66.6)
Thrombocytopenia	3 (16.6)	10 (55.5)	13 (72.2)
Anaemia	4 (22.2)	9 (50)	13 (72.2)
Extra-haematological toxicity			
Hepatic toxicity	8 (44.4)	1 (5.5)	9 (50)
QTc prolongation	3 (16.6)	0 (0)	3 (16.6)
			15 (83.3)
Hyperleucocytosis during induction			
WBC count $\geq 20 \times 10^9/l$			11 (61.1)
WBC count $10-20 \times 10^9/l$			4 (22.2)
			1 (5.5)
Differentiation syndrome (suspected*)			
<i>Pseudotumor cerebri</i>			2 (11.1)

Rysunek 4. Toksyczność/zdarzenia niepożądane zaobserwowane w niniejszej populacji [Strocchio 2018]

Wnioski: Pomimo poprawy osiągniętej w pierwszej linii terapii dziecięcej APL z kombinacją schematów opartych na ATRA i antracyklinach, nawroty i skutki uboczne związane z chemioterapią nadal stanowią niepomijalną przyczynę niepowodzenia leczenia i zachorowalności. Najczęstsze działania niepożądane były albo przemijające/samoograniczające się, albo ustępowały po czasowym przerwaniu leczenia. Warto zauważyć, że wszystkich 18 pacjentów, w tym 2 dzieci z HR APL, osiągnęło CR zarówno hematologiczną, jak i molekularną bez jakiegokolwiek innej chemioterapii niż hydroksymocznik. Chociaż do niniejszego badania włączono tylko 2 dzieci z HR, ich korzystny wynik sugeruje, że ta podgrupa pacjentów może również odnieść korzyści z podejścia bez chemioterapii. Według najlepszej wiedzy autorów badania jest to największa europejska seria dzieci z APL leczonych z zastosowaniem pierwszej linii leczenia bez chemioterapii, zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i konsolidacyjnym.

Tabela 2. Podsumowanie najważniejszych założeń i wyników badań retrospektywnych

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski
Czogala 2020	<p>Badanie retrospektywne</p> <p>Włączono 41 pacjentów, zdiagnozowanych między 2005 a 2018 rokiem.</p> <p>33 pacjentów leczono z wykorzystaniem ATRA+CT (w latach 2005-2015 – Okres I). W latach 2015-2018 (Okres II): 3 pacjentów (wysokiego ryzyka) leczono ATRA+ATO+CT oraz 5 (standardowego ryzyka) otrzymało ATRA+ATO.</p>	<p>W okresie I całkowitą remisję zaobserwowano u 28 (84,9%) pacjentów. Wczesny zgon nastąpił u 4 pacjentów (12,2%). Stwierdzono 1 zgon w progresji (3%) oraz 1 nawrót (3%). Utrzymującą się całkowitą remisję zaobserwowano u 8 pacjentów (81,8%). Rozległe krwotoki wystąpiły u 8 pacjentów (42,2%).</p> <p>W okresie II całkowitą remisję stwierdzono u 8 pacjentów (100%). Nie stwierdzono żadnego wczesnego zgonu, zgonu w progresji oraz nawrotu. Utrzymującą się remisję zaobserwowano u 8 pacjentów (100%). Rozległe krwotoki wystąpiły u 1 pacjenta (12,5%).</p> <p>Prawdopodobieństwo 5-letniego OS, EFS oraz RFS wyniosło odpowiednio $0,832 \pm 0,069$; $0,848 \pm 0,066$, oraz $0,964 \pm 0,035$.</p>	<p>Zdaniem autorów wyniki terapii dzieci z APL w Polsce są zbliżone z tymi raportowanymi w innych badaniach. W ostatnich latach zaobserwowano redukcję wczesnych zgonów. Autorzy wskazują że może to mieć związek z introdukcją ATRA do schematu terapeutycznego oraz z rosnącym doświadczeniem ośrodków. Nowe podejście terapeutyczne z wykorzystaniem ATO wraz z ATRA bez chemioterapii w grupie standardowego ryzyka lub z ograniczoną chemioterapią w grupie wysokiego ryzyka wydaje się być bezpieczne i skuteczne. Jako ograniczenia badania wskazują relatywnie niską liczbę pacjentów. Kolejne badania są potrzebne aby wykazać skuteczność w dłuższych follow-up.</p>
Garcia Spezza 2019	<p>Badanie retrospektywne.</p> <p>Włączono 21 pacjentów w wieku od 1 do 16 lat leczonych między styczniem 2015 a marcem 2018.</p> <p>Pacjenci w grupie standardowego ryzyka otrzymali ATO IV w dawce 0,15 mg/kg na dobę oraz ATRA PO w dawce 25mg/m² na dobę. U pacjentów w grupie wysokiego ryzyka stosowano dodatkowo idarubicynę (12mg/m²) w dniach 1 oraz 3.</p>	<p>U wszystkich pacjentów stwierdzono remisję cytologiczną (mediana 34 dni, zakres: 28 – 60) oraz molekularną (mediana 2 tygodni, zakres: 4-26). Odsetki OS oraz PFS po średnim follow-up (17 miesięcy, zakres: 7 do 56) wyniosły 100%.</p>	<p>Terapia skojarzona ATRA/ATO u pediatrycznych pacjentów z APL umiarkowanego ryzyka była dobrze tolerowana bez żadnej krótkoterminowej toksyczności. Choroba resztkowa wydaje się ewoluować korzystnie a jakość życia wydaje się być zadowalającą. Dłuższy follow-up jest potrzebny aby określić długoterminowe działania niepożądane ATO. Dane wskazują że pierwszoliowa terapia z wykorzystaniem ATO/ATRA jest obiecująca i może stać się standardem leczenia dzieci i młodzieży z APL, a nawet HR APL, po krótkich okresach indukcji niskimi dawkami antracyklin, jak w trwającym badaniu COG AAML1331 (NCT02339740) badające schemat leczenia u pacjentów w wieku od 12 miesięcy do 21 lat.</p>
Jabbar 2021	<p>Badanie retrospektywne, oparte na analizie dokumentacji elektronicznej</p> <p>Włączono 30 pacjentów w wieku 1 do 16 lat, zdiagnozowanych między styczniem 2015 a grudniem 2018.</p> <p>W fazach: indukcji, pierwszej konsolidacji oraz drugiej konsolidacji pacjenci otrzymywali ATRA oraz ATO. W fazie utrzymania stosowano ATRA z 6-merkaptopuryną oraz metotreksatem.</p>	<p>W trakcie badania stwierdzono łączenie 7 zgonów, z tego 5 w grupie wysokiego ryzyka (71%).</p> <p>U żadnego z pacjentów nie stwierdzono nawrotu, w związku z czym mediana OS oraz EFS w badaniu były jednakowe. Przy medianie czasu obserwacji = 2,5 roku (zakres: 2,1 – 4,8) 5 letnia estymacja OS Kaplana-Maiera wyniosła 63% (73% nie wliczając opuszczenia badania). Stwierdzono istotne statystycznie różnice (p-value 0,023); w przeżyciu między grupami wg. ryzyka: 82% w grupie SR oraz 38% w grupie HR (w uwzględnieniu opuszczenia badania).</p> <p>Wyłączając pacjenta który opuścił badanie po osiągnięciu remisji molekularnej, nie stwierdzono remisji ani zgonu u żadnego z pozostałych 19 pacjentów. DFS wyniosł 95%.</p>	<p>Osiągnięcie 100% remisji molekularnej oraz brak nawrotu wspierają skuteczność ocenianego schematu terapeutycznego. Stwierdzono również niższą toksyczność a w związku z tym, możliwość stosowania w trybie ambulatoryjnym. Jednakże w związku z relatywnie małą liczną kohortą prowadzoną w jednym ośrodku, w ocenianej populacji rekomendowane jest wieloośrodkowe badanie na większą skalę które pozwoli na bardziej wiarygodną i znaczącą interpretację.</p>

<p>Li 2021</p>	<p>Badanie retrospektywne Włączono 17 pacjentów w wieku <14 lat zdiagnozowanych między styczniem 2008 a grudniem 2018.</p> <p>Zgodnie z klasyfikacją Sanz, 3 pacjentów zaklasyfikowano jako niskiego ryzyka, 8 - umiarkowanego oraz 6 – wysokiego.</p> <p>Indukcja ATRA+ATO składała się 25 mg/m²/d ATRA and 0,16 mg/kg/d ATO do osiągnięcia całkowitej remisji. Po osiągnięciu remisji stosowano jeden z trzech schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATO 0.16 mg/kg/d IV dziennie przez dwa tygodnie • ATRA 25 mg/m²/d PO dziennie przez cztery tygodnie • ATO 0.16 mg/kg/d IV dziennie przez dwa tygodnie 	<p>U 16 pacjentów (94,1%) stwierdzono całkowitą remisję. Jeden pacjent (5,9%) zmarł w trakcie indukcji z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego. Mediana czasu do osiągnięcia CR wyniosła 31 dni (zakres: 24 – 42). 3-letni OS wyniósł 94,1% (95% CI: 77,9; 98,9) a DFS – 100%.</p>	<p>Autorzy raportują wysoką skuteczność i bezpieczeństwo schematu ATRA+ATO w leczeniu dzieci z nowo zdiagnozowaną APL. Wskazują że terapia ATO może być właściwa celem uniknięcia stosowania chemioterapii w pierwszej linii. Jako ograniczenia badania wskazują retrospektywność i brak standaryzowanych punktów czasowych follow-up oraz niewielką liczbę pacjentów. Badanie z dłuższym follow-up jest potrzebne aby stwierdzić czy skuteczność terapii jest długoterminowo utrzymywana.</p>
<p>Testi 2021</p>	<p>Badanie retrospektywne Włączono 51 pacjentów w wieku <18 lat, leczonych między majem 1994 roku a majem 2017 roku.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali w pierwszej linii ATRA wraz z chemioterapią.</p> <p>Do stycznia 2008 terapia ratunkowa była oparta o ATRA i intensywną chemioterapię; w ramach konsolidacji stosowano autologiczny lub allogeniczny hematopoetyczny przeszczep komórek macierzystych a także inne u pacjentów nie kwalifikujących się. W okresie od stycznia 2008 re-indukcja składała się z ATO stosowanego do całkowitej remisji, a następnie ATRA z drugim cyklem ATO. Pacjenci z całkowitą remisją molekularną kontynuowali terapię ATO w skojarzeniu z gemtuzumab ozogamycyny.</p>	<p>W trakcie diagnozy, 25 (51%) pacjentów zakwalifikowano do grupy standardowego ryzyka, oraz 25 (45%) do grupy wysokiego ryzyka.</p> <p>Mediana follow-up wyniosła 176,26 miesiąca.</p> <p>Nie zaobserwowano istotnych różnic w OS (72,1% vs. 94,4%; HR: 0,20 95% CI: 0,03–1,56) i EFS (62,9% vs. 77,8%; HR 0,61 95% CI: 0,20;1,90) między pacjentami leczonymi ATRA+CT oraz tymi na ATO. Terapia ATO związana była z trendem lepszego OS u pacjentów wysokiego ryzyka (OS: 90,0% vs. 56,1%, p = 0,119). CIR wyniósł 25,6%, bez istotnych różnic między grupami (27,8% vs. 22,2%; p = 0,763)</p>	<p>Obie terapie ratunkowe (ATRA+CT oraz ATO) były skuteczne w indukowaniu molekularnej całkowitej odpowiedzi u pediatrycznych pacjentów z nawracającą/oporną APL. Mniej wczesnej toksyczności stwierdzono w terapii ATO w porównaniu do ATRA+CT</p>

3.2. Podsumowanie

W ramach aktualizacji przeglądu odnaleziono nowe badania spełniające kryteria włączenia – 2 randomizowane badania: **Luo 2022** i **Kutny 2019**, 1 badanie prospektywne obserwacyjne **Strocchio 2018** oraz 5 badań retrospektywnych: **Jabbar 2021**, **Testi 2021**, **Li 2021**, **Czogała 2020** oraz **Garcia Spezza 2019**.

Celem badania **Luo 2022** była analiza skuteczności i bezpieczeństwa preparatu zawierającego czterosiarczek arsenu (ang. realgar-indigo naturalis formula, RIF) w porównaniu z podawanym dożylnie trójtlenkiem arsenu (ang. arsenic trioxide, ATO) w leczeniu indukcyjnym i konsolidacyjnym ostrej białaczki promielocytowej (APL) wśród pacjentów pediatrycznych. Po terapii indukcyjnej u wszystkich pacjentów (100%) odnotowano całkowitą remisję morfologiczną szpiku kostnego. Czas do uzyskania CR był zbliżony w obu grupach i wyniósł 24 dni w ramieniu ATO. Dodatkowo test jakościowy na obecność genu fuzyjnego PML/RAR α po terapii indukcyjnej wykazał, że w grupie ATO odsetek pacjentów z negatywnym wynikiem wyniósł 54,5% (w grupie RIF 28,5%). Po terapii konsolidacyjnej odsetek ten w obu grupach wyniósł 100%. Wszyscy chorzy ukończyli fazę indukcji i konsolidacji. Mediana okresu obserwacji wyniosła w grupie ATO 32 miesiące i do czasu odcięcia danych wszyscy chorzy przeżyli bez nawrotu choroby, w związku z tym wskaźnik przeżycia wolnego od choroby DFS wyniósł 100%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas indukcji w grupie ATO były zakażenia (72,7%) i reakcje żołądkowo-jelitowe (63,6%). Z kolei w trakcie konsolidacji terapii najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie ATO były zakażenia (63,6%), reakcje żołądkowo-jelitowe (63,6%) i bóle głowy (63,6%). Całkowita liczba działań niepożądanych oraz częstość występowania bólu głowy była istotnie wyższa w grupie ATO niż w grupie RIF ($p < 0,05$). Podsumowując, autorzy badania dowiedli, iż doustna postać RIF może wykazywać podobną skuteczność do dożylnego ATO podczas fazy indukcji i konsolidacji APL u dzieci, przy jednoczesnym dobrym profilu bezpieczeństwa, mniejszą toksycznością, mniejszą liczbą działań niepożądanych i mniejszą liczbą dni hospitalizacji. Z tego względu, doustny RIF może być stosowany jako alternatywa dla dożylnego ATO w leczeniu APL u dzieci.

Badanie **Kutny 2019** stanowiło analizę skuteczności preparatu trójtlenku arsenu (ATO) w porównaniu z brakiem terapii w leczeniu pacjentów pediatrycznych powyżej 15 r.ż. z ostrą białaczką promielocytową (APL). W odniesieniu do wyników, wskaźnik OS po 5 latach był podobny w obu grupach (brak ATO 100% vs. ATO 92%). Jeden pacjent, który otrzymał ATO zmarł (zgon bez stwierdzenia nawrotu choroby). 5-letni EFS wyniósł 56% wśród osób nieotrzymujących ATO vs. 92% osób, które otrzymały ATO. Ryzyko nawrotu po 5 latach wyniosło 44% dla osób nieotrzymujących ATO, ale 0% dla tych, którzy otrzymali ATO ($P = 0,02$). Według autorów badania przyszłe strategie leczenia populacji pediatrycznej z APL powinny minimalizować dawkę antracyklin, aby chronić dzieci przed kardiotoxycnością, przy jednoczesnym dążeniu do niskiego odsetka nawrotów. Niemniej jednak istotnym problemem wciąż pozostają wczesne zgony i nawroty choroby. Dalsza poprawa jest prawdopodobna po włączeniu ATO do schematów APL u dzieci.

Celem badania **Strocchio 2018** była analiza bezpieczeństwa 18 przypadków nowozdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej (APL) wśród pacjentów pediatrycznych leczonych kombinacją ATO-ATRA zarówno w terapii indukcyjnej, jak i konsolidacyjnej. 16/18 pacjentów było w grupie SR (ang. standard risk), pozostałe 2 dzieci miało chorobę HR (ang. high risk). W badaniu nie odnotowano zdarzeń śmiertelnych. Toksyczność hematologiczną zaobserwowano podczas leczenia indukcyjnego u 15 pacjentów (83,3%). Podczas kursów konsolidacyjnych nie obserwowano dalszej toksyczności hematologicznej. Hepatotoksyczność wystąpiła u 9 pacjentów (50%). Trzech pacjentów doświadczyło wydłużenia odstępu QTc. U 11 z 18 pacjentów (9 pacjentów SR i 2 HR) (61,1%) wystąpiła utrwalona hiperleukocytoza podczas indukcji, wymagająca podania hydroksymocznika. Jeden pacjent HR zgłosił się w 10. dobie z naciekami śródmiąższowymi w płucach, niewielkim przyrostem masy ciała i bólem mięśniowo-szkieletowym. Deksametazon rozpoczęto w momencie wystąpienia objawów podmiotowych/objawowych, z szybką poprawą i całkowitym ustąpieniem obrazu klinicznego. Wszyscy pacjenci ukończyli protokół leczenia i osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną (CR, ang. complete remission) pod koniec indukcji. Mediana czasu do hematologicznego CR wyniosła 38,5 dnia (zakres 28–53). Wszyscy chorzy osiągnęli molekularną CR po trzecim kursie konsolidacyjnym ATO. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące (zakres 9–42) wszyscy pacjenci żyją i mają molekularną CR. Podsumowując, najczęstsze działania niepożądane były albo przemijające/samoograniczające się, albo ustępowały po czasowym przerwaniu leczenia. Warto zauważyć, że wszystkich 18 pacjentów, w tym 2 dzieci z HR APL, osiągnęło CR zarówno hematologiczną, jak i molekularną bez jakiegokolwiek innej chemioterapii niż hydroksymocznik.

W retrospektywnym badaniu **Czogała 2020** pacjenci otrzymywali następujący schemat leczenia: ATO + ATRA \pm chemioterapia. Wyniki wskazują, iż w okresie I całkowitą remisję zaobserwowano u 28 (84,9%) pacjentów. Wczesny zgon nastąpił u 4 pacjentów (12,2%). Stwierdzono 1 zgon w progresji (3%) oraz 1 nawrót (3%). Utrzymującą się całkowitą remisję zaobserwowano u 8 pacjentów (81,8%). Rozległe krwotoki wystąpiły u 8 pacjentów (42,2%).

W okresie II całkowitą remisję stwierdzono u 8 pacjentów (100%). Nie stwierdzono żadnego wczesnego zgonu, zgonu w progresji oraz nawrotu. Utrzymującą się remisję zaobserwowano u 8 pacjentów (100%). Rozległe krwotoki wystąpiły u 1 pacjenta (12,5%). Prawdopodobieństwo 5-letniego OS, EFS oraz RFS wyniosło odpowiednio $0,832 \pm 0,069$; $0,848 \pm 0,066$, oraz $0,964 \pm 0,035$. Autorzy badania sugerują, iż nowe podejście terapeutyczne z wykorzystaniem ATO wraz z ATRA bez chemioterapii w grupie standardowego ryzyka lub z ograniczoną chemioterapią w grupie wysokiego ryzyka wydaje się być bezpieczne i skuteczne.

W badaniu retrospektywnym **Garcia Spezza 2019** pacjentom podawano schemat ATO+ATRA. U wszystkich pacjentów stwierdzono remisję cytologiczną oraz molekularną. Odsetki OS oraz PFS po średnim follow-up wyniosły 100%. Terapia skojarzona ATRA/ATO u pediatrycznych pacjentów z APL umiarkowanego ryzyka była dobrze tolerowana bez żadnej krótkoterminowej toksyczności. Choroba resztkowa wydaje się ewoluować korzystnie a jakość życia wydaje się być zadowalającą. Dane wskazują że terapia z wykorzystaniem ATO/ATRA jest obiecująca i może stać się standardem leczenia dzieci i młodzieży z APL, a nawet HR APL, po krótkich okresach indukcji niskimi dawkami antracyklin.

Schemat ATO+ATRA został również zastosowany w badaniu retrospektywnym **Jabbar 2021**. W trakcie badania stwierdzono łącznie 7 zgonów, z tego 5 w grupie wysokiego ryzyka (71%). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono nawrotu. Przy medianie czasu obserwacji = 2,5 roku (zakres: 2,1 – 4,8) 5 letnia estymacja OS Kaplana-Maiera wyniosła 63% (73% nie wliczając opuszczenia badania). Stwierdzono istotne statystycznie różnice ($p = 0,023$); w przeżyciu między grupami wg. ryzyka: 82% w grupie SR oraz 38% w grupie HR (w uwzględnieniu opuszczenia badania). Wyłączając pacjenta który opuścił badanie po osiągnięciu remisji molekularnej, nie stwierdzono remisji ani zgonu u żadnego z pozostałych 19 pacjentów. DFS wyniósł 95%. Według autorów badania osiągnięcie 100% remisji molekularnej oraz brak nawrotu wspierają skuteczność ocenianego schematu terapeutycznego. Stwierdzono również niższą toksyczność a w związku z tym, możliwość stosowania w trybie ambulatoryjnym.

W badaniu retrospektywnym **Li 2021** pacjentom również podawano schemat ATO+ATRA. W odniesieniu do wyników u 16 pacjentów (94,1%) stwierdzono całkowitą remisję. Jeden pacjent (5,9%) zmarł w trakcie indukcji z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego. Mediana czasu do osiągnięcia CR wyniosła 31 dni (zakres: 24 – 42). 3-letni OS wyniósł 94,1% (95% CI: 77,9; 98,9) a DFS – 100%. Autorzy raportują wysoką skuteczność i bezpieczeństwo schematu ATRA+ATO w leczeniu dzieci z nowo zdiagnozowaną APL. Wskazują że terapia ATO może być właściwa celem uniknięcia stosowania chemioterapii w pierwszej linii.

Z kolei z badania retrospektywnym **Testi 2021** pacjentom podawano schemat ATO + ATRA lub ATRA + chemioterapia. Nie zaobserwowano istotnych różnic w OS (72,1% vs. 94,4%; HR: 0,20 95% CI: 0,03–1,56) i EFS (62,9% vs. 77,8%; HR 0,61 95% CI: 0,20;1,90) między pacjentami leczonymi schematem ATRA+CT oraz ATO + ATRA. Terapia ATO związana była z trendem lepszego OS u pacjentów wysokiego ryzyka (OS: 90,0% vs. 56,1%, $p = 0,119$). CIR wyniósł 25,6%, bez istotnych różnic między grupami (27,8% vs. 22,2%; $p = 0,763$). Wnioski płynące z niniejszego badania wskazują, iż obie terapie ratunkowe (ATRA + CT oraz ATO + ATRA) były skuteczne w indukowaniu molekularnej całkowitej odpowiedzi u pediatrycznych pacjentów z nawracającą/oporną APL.

Podsumowując wyniki odnalezionych badań, leczenie pacjentów pediatrycznych APL z uwzględnieniem schematu ATO + ATRA wydaje się być skuteczną terapią w populacji dzieci i młodzieży z APL. Ponadto zwraca się uwagę na korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu ze standardową chemioterapią. W większości odnalezionych badań jako ograniczenia wskazuje się brak standaryzowanych punktów czasowych follow-up oraz niewielką liczbę pacjentów. Badanie z dłuższym follow-up są pożądane, aby stwierdzić czy skuteczność terapii jest długoterminowo utrzymywana.

Z kolei w ramach aktualizacji wytycznych klinicznych względem poprzedniego opracowania odnaleziono polskie wytyczne PTOK z 2020 r., w których zastosowanie ATO w skojarzeniu z ATRA zalecane jest standardowo w nawrocie choroby. Wytyczne rekomendują rozważenie tego schematu także u nowozdiagnozowanych pacjentów niskiego i pośredniego ryzyka. W wytycznych nie wyodrębnia się specjalnego postępowania u dzieci i młodzieży.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

PTOK 2020 Zalecenia postępowania diagnostyczno – terapeutycznego nowotworach złośliwych. Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa. (aktualizacja z 26.05.2020), http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_2_00520.pdf (dostęp: 23.08.2022)

Badania

Czogała 2020 Czogała, M., Pawińska-Wa Sikowska, K., Ksia Żek, T., Sikorska-Fic, B., Matysiak, M., Rodziewicz-Konarska, A., Chybicka, A., Skalska-Sadowska, J., Wachowiak, J., Muszyńska-Roslan, K., Krawczuk-Rybak, M., Grabowski, D., Kowalczyk, J., Zielezińska, K., Urański, T., Tomaszewska, R., Szczepański, T., Karpińska-Derda, I., Woszczyk, M., Pohorecka, J., ... Balwierz, W. (2020). Treatment Outcome and the Genetic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia in Children in Poland From 2005 to 2018. *Frontiers in pediatrics*, 8, 86. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00086>

Garcia Spezza 2020 Garcia Spezza, E., Brethon, B., Petit, A., Mazingue, F., Gandemer, V., Boissel, N., Carausu, L., Reguerre, Y., Leverger, G., & Ducassou, S. (2020). Tolerance to arsenic trioxide combined with all-trans-retinoic acid in children with acute promyelocytic leukaemia in France. *British journal of haematology*, 188(1), 170–173. <https://doi.org/10.1111/bjh.16364>

Jabbar 2021 Jabbar, N., Khayyam, N., Arshad, U., Maqsood, S., Hamid, S. A., & Mansoor, N. (2021). An Outcome Analysis of Childhood Acute Promyelocytic Leukemia Treated with ATRA and Arsenic Trioxide, and Limited Dose Anthracycline. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 37(4), 569–575. <https://doi.org/10.1007/s12288-021-01404-1>

Kutny 2019 Kutny, M. A., Geyer, S., Laumann, K. M., Gregory, J., Willman, C. L., Stock, W., Larson, R. A., Powell, B. L., & Feusner, J. H. (2019). Outcome for pediatric acute promyelocytic leukemia patients at Children's Oncology Group sites on the Leukemia Intergroup Study CALGB 9710 (Alliance). *Pediatric Blood & Cancer*, 66(3), e27542. <https://doi.org/10.1002/pbc.27542>

Li 2021 Li, S. Y., Lu, Y., Liu, H. C., Gang, E. J., Le, J., Qian, S. Y., Tang, S. H., Si, T., & Pei, R. Z. (2021). Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 62(5), 1267–1270. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1856832>

Luo 2022 Luo, S., Tian, J., Sun, X., Wu, F., Liu, Y., Wan, W., She, Z., & Wen, C. (2022). Oral Realgar-Indigo Naturalis Formula Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia in Children: A Randomized, Control Clinical Trial. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2022, 8314176. <https://doi.org/10.1155/2022/8314176>

Strocchio 2019 Strocchio, L., Gurnari, C., Santoro, N., Putti, M. C., Micalizzi, C., Zecca, M., Cuccurullo, R., Girardi, K., Diverio, D., Testi, A. M., Lo-Coco, F., & Locatelli, F. (2019). Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for childhood acute promyelocytic leukaemia. *British journal of haematology*, 185(2), 360–363. <https://doi.org/10.1111/bjh.15507>

Strocchio 2019 Strocchio, L., Gurnari, C., Santoro, N., Putti, M. C., Micalizzi, C., Zecca, M., Cuccurullo, R., Girardi, K., Diverio, D., Testi, A. M., Lo-Coco, F., & Locatelli, F. (2019). Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for childhood acute promyelocytic leukaemia. *British journal of haematology*, 185(2), 360–363. <https://doi.org/10.1111/bjh.15507>

Testi 2021 Testi, A. M., Mohamed, S., Diverio, D., Piciocchi, A., Menna, G., Rizzari, C., Timeus, F., Micalizzi, C., Lo Nigro, L., Santoro, N., Masetti, R., Micheletti, M. V., Ziino, O., Onofrillo, D., Ladogana, S., Putti, C., Pierani, P., Arena, V., Zecca, M., Foà, R., ... Locatelli, F. (2021). Outcome of relapsed/refractory acute promyelocytic leukaemia in children, adolescents and young adult patients - a 25-year Italian experience. *British journal of haematology*, 195(2), 278–283. <https://doi.org/10.1111/bjh.17637>

Pozostałe publikacje

OT.4321.38.2019 Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 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 Agencji nr OT.4321.38.2019.

Wierzbowska 2013 Wierzbowska, A.; Gołos, A. Current Management of Acute Promyelocytic Leukemia. *Hematology in Clinical Practice* 2013, 4 (4), 291–300.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających arsenii trioxidum ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2022

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Arsenic trioxide Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	10 fiolek	05055565763643	7290,00	7654,50	7560,00	bezpłatny	0
Trisenox, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	10 fiolek po 6 ml	05909991404406	8640,00	9072,00	9072,00	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 08.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Pediatrics"[Mesh]	62,570
#2	"Child"[Mesh]	2,090,735
#3	"Infant"[Mesh]	1,225,046
#4	"Adolescent"[Mesh]	2,183,369
#5	child*[tiab]	1,599,324
#6	infan*[tiab]	532,104
#7	baby[tiab] or babies[tiab]	79,474
#8	adolescen*[tiab]	347,977
#9	pediatric*[tiab] or paediatric*[tiab]	436,275
#10	neonat*[tiab] or newborn*[tiab]	439,210
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	4,600,084
#12	Arsenic trioxide[tiab]	3,798
#13	trisenox[tiab]	40
#14	trioxide[tiab]	7,869
#15	Arsenic[tiab]	33,151
#16	#14 and #15	3,833
#17	Arsenic trioxide[Supplementary Concept]	3,111
#18	#12 or #13 or #16 or #17	4,328
#19	acute promyelocytic leukaemia[tiab]	866
#20	acute[tiab]	1,366,356
#21	promyelocytic[tiab]	13,594
#22	leukaemia[tiab]	37,747
#23	#20 and #21 and #22	960
#24	"leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms]	7,667
#25	#19 or #23 or #24	8,038
#26	#11 and #18 and #25	230
#27	#11 and #18 and #25 (from 2019 - 2022)	45

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 08.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp child/	2914914
#2	exp pediatrics/	119235
#3	child*.ti,ab.	1951882
#4	infan*.ti,ab.	552062
#5	(baby or babies).ti,ab.	108603
#6	exp adolescent/ or adolescen*.ti,ab.	1785266
#7	(pediatric*1 or paediatric*1).ti,ab.	624037
#8	(neonat* or newborn*).ti,ab.	522951
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	4615722
#10	Arsenic trioxide.ti,ab.	5131

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Trisenox.ti,ab.	70
#12	Arsenic.ti,ab.	36179
#13	Trioxide.ti,ab.	8521
#14	12 and 13	5168
#15	exp arsenic trioxide/	12128
#16	10 or 11 or 14 or 15	12616
#17	exp promyelocytic leukemia/	12668
#18	acute promyelocytic leukaemia.ti,ab.	1106
#19	Acute.ti,ab.	1869008
#20	Promyelocytic.ti,ab.	17057
#21	Leukaemia.ti,ab.	47963
#22	19 and 20 and 21	1257
#23	17 or 18 or 22	13196
#24	9 and 16 and 23	408
#25	limit 24 to yr="2019 -Current"	118

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 08.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Arsenic trioxide:ti,ab	188
#2	trisenox:ti,ab	7
#3	trioxide:ti,ab	582
#4	Arsenic:ti,ab	374
#5	#3 and #4	187
#6	#1 or #2 or #5	189
#7	acute promyelocytic leukaemia:ti,ab	480
#8	acute:ti,ab	147387
#9	promyelocytic:ti,ab	460
#10	leukaemia:ti,ab	13710
#11	#8 and #9 and #10	448
#12	MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees	142
#13	#7 or #11 or #12	489
#14	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	727
#15	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	61756
#16	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	35072
#17	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	110478
#18	child*:ti,ab	143372
#19	infan*:ti,ab	44502
#20	(baby or babies):ti,ab	9871
#21	adolescen*:ti,ab	31255
#22	(pediatric* or paediatric*):ti,ab	36447
#23	(neonat* or newborn*):ti,ab	30195
#24	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	306030
#25	#6 and #13 and #24	25

