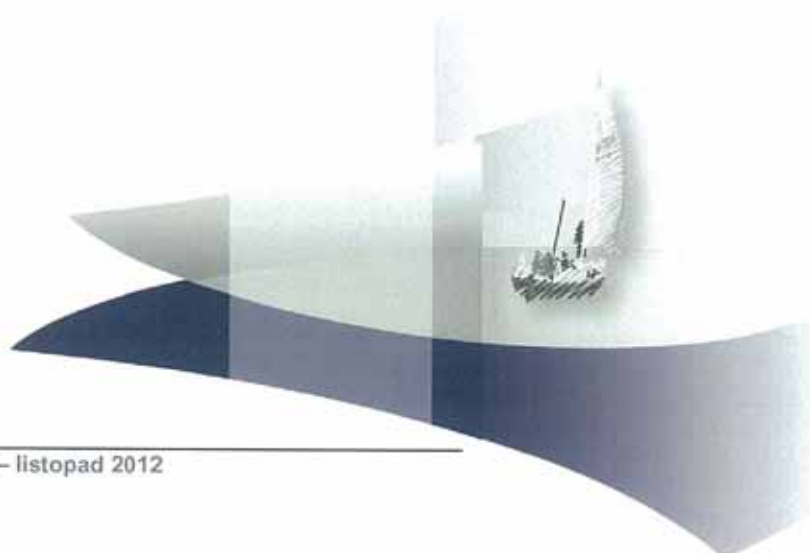


**ANALIZA KLINICZNA TRÓJTLENKU ARSENU
W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI
PROMIELOCYTOWEJ**

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Spis treści	
INDEKS SKRÓTÓW	8
STRESZCZENIE	12
1. WSTĘP	15
1.1. Cele analizy	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
2. PROBLEM ZDROWOTNY	17
2.1. Definicja i klasyfikacja.....	17
2.2. Epidemiologia.....	17
2.3. Etiopatogeneza i obraz kliniczny	18
2.4. Postacie ostrej białaczki promielocytowej	18
2.5. Naturalny przebieg choroby	19
2.6. Rokowanie	20
2.7. Leczenie	20
2.7.1. Leczenie indukcyjne.....	20
2.7.2. Leczenie konsolidujące	21
2.7.3. Leczenie podtrzymujące.....	21
2.8. Ocena nasilenia choroby i skuteczności leczenia	22
2.9. Leczenie chorób rzadkich	22
2.10. Stanowiska agencji HTA.....	23
3. INTERWENCJE	25
3.1. Trójtlenek arsenu (Trisenox).....	25
3.2. Kwas all-trans retinowy (Vesanoid).....	27
3.3. Chemioterapia.....	29
3.3.1. Idarubicyna (Zavedos).....	29
3.3.2. Daunorubicyna (Cerubidine).....	31
3.3.3. Cytarabina (Alexan, Cytosar, DepoCyte).....	32
4. ZAKRES ANALIZY	37
4.1. Populacja	37
4.2. Interwencja.....	37
4.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów	37
4.4. Punkty końcowe	39
5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	40
5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	40

5.2.	Kryteria włączenia badań do analizy	40
5.2.1.	Podstawowa analiza kliniczna	40
5.2.2.	Dodatkowa analiza kliniczna.....	41
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	42
5.3.1.	Strategia wyszukiwania	43
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej.....	44
5.3.3.	Selekcja badań klinicznych.....	44
5.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	45
5.5.	Ekstrakcja danych	46
5.6.	Analiza statystyczna.....	46
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH.....	47
6.1.	Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej.....	47
6.2.	Charakterystyka badań klinicznych.....	49
6.2.1.	Pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie APL.....	49
6.2.2.	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną APL.....	51
7.	WYNIKI podstawowej ANALIZY KLINICZNEJ U PACJENTÓW Z NAWROTOWĄ LUB OPORNĄ NA LECZENIE APL.....	54
7.1.	Przeżycie całkowite (OS).....	54
7.2.	Śmiertelność	56
7.3.	Uzyskanie remisji całkowitej	59
7.4.	Czas do uzyskania całkowitej remisji	62
7.5.	Uzyskanie remisji molekularnej.....	64
7.6.	Nawroty.....	67
7.7.	Przeżycie wolne od choroby	68
7.8.	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS).....	70
7.9.	Działania niepożądane	71
8.	WYNIKI dodatkowej ANALIZY KLINICZNEJ U PACJENTÓW Z NOWO ZDIAGNOZOWANĄ APL.....	76
8.1.	Przeżycie całkowite	76
8.2.	Śmiertelność	76
8.3.	Uzyskanie remisji całkowitej (CR).....	78
8.4.	Czas do uzyskania całkowitej remisji (CR).....	79
8.5.	Uzyskanie remisji molekularnej.....	80
8.6.	Nawroty.....	80
8.7.	Czas przeżycia wolny od choroby (DFS).....	81

8.8.	Przeżycie wolne od choroby	82
8.9.	Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS)	82
8.10.	Działania niepożądane	83
9.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	86
10.	PODSUMOWANIE	95
10.1.	Podstawowa analiza kliniczne - nawrotowa lub oporna na leczenie APL	95
10.1.1.	ATO w terapii indukcyjnej	95
10.1.2.	ATO w terapii konsolidacyjnej	96
10.2.	Dodatkowa analiza kliniczna - nowo zdiagnozowana APL	96
10.2.1.	ATO w terapii indukcyjnej	96
10.2.2.	ATO w terapii konsolidacyjnej	97
11.	WNIOSKI	98
12.	DYSKUSJA	100
13.	OGRANICZENIA	105
14.	PIŚMIENNICTWO	107
14.1.	Piśmiennictwo części wstępnej i metodycznej	107
14.2.	Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej	109
14.2.1.	Nowo zdiagnozowana APL (badania RCT)	109
14.2.2.	Nawrotowa lub oporna na leczenie APL	109
14.2.3.	Opracowania wtórne	111
14.3.	Badania wykluczone z analizy	111
15.	SPIS TABEL	117
16.	ANEKS	119
16.1.	Wytyczne leczenia ostrej białaczki promielocytowej	119
16.2.	Wyniki wyszukiwania	119
16.2.1.	Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed	123
16.2.2.	Wyniki wyszukiwania w bazie CENTRAL	123
16.2.3.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	124
16.2.4.	Wyniki przeszukania pozostałych baz informacji medycznej	125
16.3.	Formularze do oceny wiarygodności badań	126
16.3.1.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych	126
16.3.2.	Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną w skali NOS	126
16.3.3.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali zaproponowanej przez NICE	128
16.4.	Formularze do ekstrakcji danych	128

16.5.	Analiza dostępnych opracowań wtórnych	129
16.6.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej	134
16.7.	Śmiertelność (z podaniem przyczyn) u pacjentów z APL leczonych ATO	164
16.8.	Szczegółowe wyniki poszczególnych badań włączonych do analizy klinicznej.....	168
16.8.1.	Nawrotowa lub oporna na leczenie APL	168
16.8.2.	Nowo zdiagnozowana APL.....	169
16.9.	Działania niepożądane raportowane przez pacjentów z APL leczonych ATO	172
16.10.	Przyczyny wykluczenia badań z przeglądu	184
16.11.	Badania kliniczne w toku	188

INDEKS SKRÓTÓW

ALAT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>Acute Myelocytic Leukaemia</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Polish HTA Agency</i>)
APL	Ostra białaczka promielocytowa (<i>Acute Promyelocytic Leukaemia</i>)
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, czas kaolinowo-kefalinowy (<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
ARA-C	Arabinozyd cytozyny (<i>Cytosine Arabinoside</i>)
ARI	Bezwzględny wzrost ryzyka (<i>Absolute Risk Increase</i>)
ARR	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (<i>Absolute Risk Reduction</i>)
ASCO	A amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASH	A amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (<i>American Society of Hematology</i>)
AspAT	Aminotransferaza asparaginowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
ATO	Trójtlenek arsenu (<i>Arsenic Trioxide</i>)
ATRA	Kwas all–trans retinowy (<i>All–trans Retinoic Acid</i>)
b.d.	Brak danych
BM	Szpik kostny (<i>Bone Marrow</i>)
BMT	Przeszczep szpiku kostnego (<i>Bone Marrow Transplantation</i>)
CI95%	95% przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CNKI	Chińska narodowa baza informacji naukowej (<i>China National Knowledge Infrastructure</i>)
CT	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)

- DIC** Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
(*Disseminated Intravascular Coagulation*)
- DGN** Dolna granica normy
- DNA** Kwas deoksyrybonukleinowy
(*Deoxyribonucleic acid*)
- DFS** Przeżycie wolne od choroby, definiowane jako czas od osiągnięcia remisji całkowitej do wystąpienia nawrotu lub do zgonu [52]
(*Disease Free Survival*)
- DIC** Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
(*disseminated intravascular coagulation*)
- EFS** Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia niekorzystnych zdarzeń, określonych jako: brak uzyskania remisji, nawrót lub zgon w okresie remisji całkowitej [51]
(*Event Free Survival*)
- ESMO** Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
(*European Society for Medical Oncology*)
- FAB** Francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja białaczek
(*French-American-British Classification*)
- FDA** Amerykańska agencja ds. oceny żywności i leków
(*Food and Drug Administration*)
- FISH** Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*
(*Fluorescent in situ Hybridization*)
- GB** Grupa badana
- GGT** Transferaza gamma-glutamylova
(*Gamma-glutamyl Transferase*)
- GK** Grupa kontrolna
- GGN** Górna granica normy
- GO** Gemtuzumab ozogamycyny
- GVHD** Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
(*Graft versus Host Disease*)
- Hb** Hemoglobina
- i.v.** Dożylna droga podania leku
(*lac. Intra Vene*)
- ITT** Zgodność z zaplanowanym leczeniem
(*Intention-To-Treat*)
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów
(*National Cancer Registry*)
- MD** Średnia różnica
(*Mean Difference*)
- MP** Metotreksat w połączeniu z 6-merkaptopuryną
- MR** Remisja molekularna
(*Molecular Remission*)

n.d.	Nie dotyczy
NB	Liczebność grupy badanej
NCI	Amerykański Narodowy Instytut Nowotworów (<i>National Cancer Institute</i>)
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (<i>National Institute of Health</i>)
NK	Liczebność grupy kontrolnej
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie (<i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Nierandomizowane badanie kliniczne (<i>Non-Randomized Controlled Trial</i>)
ns	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>Not Significant</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>New York Heart Association</i>)
OS	Przeżycie całkowite, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu. (<i>Overall Survival</i>)
p	wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p-value</i>)
PCR	Łańcuchowa reakcja polimeryzacji (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
p.o.	Doustna droga podania leku (<i>lac. Per Os</i>)
PML/RARα	Onkogen występujący w ostrej białaczce promielocytowej (białko fuzji białaczki promielocytowej/receptora alfa kwasu retinowego)
PT	Czas protrombinowy (<i>Prothrombin Time</i>)
rAPL	Oporna lub nawrotowa ostra białaczka promielocytowa (<i>Refractory or Relapsed Acute Promyelocytic Leukaemia</i>)
RB	Względna korzyść (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby, definiowane jako czas od uzyskania remisji całkowitej do wystąpienia nawrotu [51] (<i>Relapse Free Survival</i>)

- RR** Ryzyko względne
(*Relative Risk*)
- RT-PCR** Reakcja łańcuchowa polimerazy przy użyciu odwrotnej transkryptazy
(*Reverse transcriptase - polymerase chain reaction*)
- SCT** Przeszczep komórek macierzystych
(*Stem Cell Transplantation*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
(*Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocides*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

- Cel** Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trójtlenku arsenu (ATO) stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej: nawrotowej lub opornej postaci ostrej białaczki promielocytowej (APL).
- Metodyka** Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa zostało dokonane na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano internetowe źródła informacji medycznej, w tym najważniejsze bazy abstraktów (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). Na każdym etapie selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Kryteria włączenia obejmowały stosowanie ATO podczas indukcji remisji oraz konsolidacji APL. Dla populacji docelowej (tj. z nawrotową APL) poszukiwano badań (randomizowanych (RCT) i nierandomizowanych (nRCT) porównujących ATO z dowolnym komparatorem, jak również badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej). Za komparatory dla ATO uznano: kwas all-trans retinowy (ATRA) w monoterapii oraz w skojarzeniu z ATO lub chemioterapią (CT), a także terapię skojarzoną ATO + CT. Dodatkowo w ramach uzupełnienia przedstawiono wyniki badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ATO w populacji z nowo zdiagnozowaną APL.
- Badania włączone do analizy** Do analizy klinicznej włączono w sumie 5 RCT oraz 19 badań bez randomizacji, zarówno eksperymentalnych jak i obserwacyjnych. Spośród nich 1 RCT i 19 nRCT (8 z grupą kontrolną i 11 jednoramiennych) odnosiło się do nawrotowej lub opornej na leczenie APL, natomiast 4 RCT dotyczyły nowo zdiagnozowanej APL.
- Wyniki analizy dla nawrotowej i opornej na leczenie APL** U pacjentów przyjmujących ATO w indukcji remisji ryzyko zgonu było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z ATRA. W jednym badaniu odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych kombinacją ATRA + CT był większy niż w grupie pacjentów leczonych ATO, ale w pozostałych pracach analiza porównawcza nie była możliwa. Śmiertelność w grupach ATO wynosiła średnio 19%. Wykazano również, że pacjenci leczeni ATO wykazują lepsze przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentami leczonymi ATRA + CT.
- Odsetek pacjentów uzyskujących CR wynosił średnio 82% w przypadku stosowania ATO w monoterapii. Schematy zawierające ATO istotnie statystycznie zwiększają odsetek pacjentów z CR w porównaniu ze schematami ATRA, ATRA + CT. Różnic nie zaobserwowano natomiast pomiędzy monoterapią ATO a schematami zawierającymi, oprócz ATO, również CT lub ATRA.

Odsetek pacjentów z nawrotem po indukcji remisji za pomocą ATO wynosił średnio 42%. Nie wykazano różnic w odsetku pacjentów z nawrotami pomiędzy ATO a terapią skojarzoną ATRA + CT. Nie wykazano również różnic pomiędzy monoterapią ATO a kombinacją ATO + ATRA oraz ATRA + CT w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia wolnego od choroby.

Profil bezpieczeństwa ATO jest zbliżony do schematów ATO + ATRA oraz ATRA + CT, różnice istotne statystycznie, zaobserwowano jedynie w odniesieniu do ryzyka infekcji, które w grupie ATO było mniejsze.

Monoterapia ATO w terapii konsolidującej po uzyskaniu remisji całkowitej wydaje się mieć mniejszą skuteczność niż komparatory (CT, ATRA + CT). Analiza porównawcza nie była tutaj możliwa, jednak w grupach, które stosowały ATO w konsolidacji remisji średnie liczby zgonów oraz pacjentów z nawrotem były wyższe, niż w grupach, gdzie podawano alternatywne terapie.

**Wyniki analizy dla
nowo
zdiagnozowanej
APL – ATO
stosowane w
indukcji remisji**

W badaniach z okresem obserwacji do 3 lat nie wykazano różnic w odsetkach zgonów pomiędzy grupami ATO, ATRA oraz ATO + ATRA stosowanymi w indukcji remisji. Wyestymowane 7-letnie przeżycie całkowite (na podstawie wyników badania z 11-letnim okresem obserwacji) było istotnie statystycznie większe w grupie ATO niż w grupie ATRA.

Odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję (CR) w grupie leczonej ATO był podobny jak w grupie otrzymującej ATRA. Ryzyko nawrotu w 7-letnim okresie obserwacji było istotnie statystycznie mniejsze w grupie ATO w porównaniu z ATRA (RR = 0,68 CI_{95%}[0,51; 0,91], NNT = 6 CI_{95%}[4; 22]).

W grupie pacjentów leczonych ATO raportowano mniej zdarzeń niepożądanych, w tym bólów głowy i kości reakcji skórnych oraz dolegliwości związanych z układem pokarmowym. Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

**Wyniki analizy dla
nowo
zdiagnozowanej
APL – ATO
stosowane w
konsolidacji remisji**

Dodanie ATO do schematu ATRA + CT, jako konsolidacji remisji uzyskanej za pomocą terapii skojarzonej ATRA + CT pozwala na znamienne statystycznie poprawę 3-letniego **przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń** (EFS, $p < 0,0001$). Istotne statystycznie różnice na korzyść konsolidacji za pomocą ATO + ATRA + CT wykazano również w odniesieniu do **przeżycia wolnego od choroby** ($p < 0,0001$). Znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie stwierdzono natomiast w odniesieniu do przeżycia całkowitego (86% vs 81%; $p = 0,059$).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami ATO + CT oraz ATRA + CT jak i monoterapii CT w zakresie ryzyka zgonu wśród pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL niezależnie od wyjściowego ryzyka nawrotu choroby. Ryzyko nawrotu choroby w okresie dwóch lat od rozpoczęcia

leczenia było porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami zarówno w populacji pacjentów z niskim/umiarkowanym oraz wysokim ryzykiem.

Wnioski Rzadki charakter APL stwarza poważne ograniczenia w dostępności do populacji badanej, a tym samym uniemożliwia przeprowadzenie dużych badań klinicznych. Dowody naukowe zebrane w niniejszej analizie wskazują, iż skuteczność ATO w leczeniu pacjentów z APL została stosunkowo dobrze udokumentowana pomimo ultra rzadkiego charakteru schorzenia, a tym samym niewielkiej dostępnej populacji docelowej.

Na podstawie dowodów naukowych dotyczących populacji rejestracyjnej ocenianego produktu leczniczego, tj.: nawrotowej lub opornej na leczenie APL, ATO wydaje się być lekiem skuteczniejszym od schematów alternatywnych zarówno stosowanych w monoterapii (ATRA, CT) jak również w terapii złożonej (ATRA + CT). Jednocześnie badania porównawcze wskazują, że dodanie CT lub ATRA do ATO nie zwiększa jego skuteczności.

Na podstawie dodatkowych dowodów o wysokiej jakości w populacji nieobjętej wskazaniami rejestracyjnymi, tj.: w nowo zdiagnozowanej APL, trójtlenek arsenu stosowany w terapii indukcyjnej jest co najmniej równie skuteczny jak ATRA, przy mniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. W leczeniu konsolidacyjnym nowo zdiagnozowanych pacjentów dodanie ATO do schematu ATRA + CT pozwala na poprawę DFS i EFS, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Podczas gdy podanie ATO + CT w porównaniu do ATRA + CT charakteryzują się podobnym ryzykiem nawrotu choroby.

1. WSTĘP

1.1. Cele analizy

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem trójtlenku arsenu (ATO) w leczeniu choroby rzadkiej: ostrej białaczki promielocytowej (APL) u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z nawrotem choroby. Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny zgodnie z metodyką Cochrane Collaboration oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). [48]

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe), przy czym podstawową analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO1 (Tabela 1), w którym populację docelową stanowią pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową. Ze względu na ultraradki charakter APL dostępność dowodów naukowych w ocenianym wskazaniu jest niska. Uznano więc za niezbędne przedstawienie efektywności klinicznej ATO w szerszym kontekście uwzględniającym również pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL, co dostarczyłoby ważnych dowodów o charakterze pośrednim. Analizę efektywności klinicznej ATO u pacjentów nowo zdiagnozowanych przeprowadzono w ramach oddzielnej analizy wykonanej zgodnie ze schematem PICO2 (Tabela 2).

Tabela 1.
Schemat PICO 1 podstawowej analizy klinicznej dla oceny ATO w nawrotowej lub opornej na leczenie APL

Obszar	Zakres
Populacja	nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka promielocytowa
Interwencja	trójtlenek arsenu w monoterapii
Komparator	kwasy all-trans retinowy w monoterapii kwasy all-trans retinowy w połączeniu z chemioterapią trójtlenek arsenu w połączeniu z chemioterapią trójtlenek arsenu w połączeniu z kwasem all-trans retinowym
Wyniki	ryzyko zgonu przeżycie całkowite prawdopodobieństwo uzyskania remisji całkowitej czas do uzyskania remisji całkowitej prawdopodobieństwo uzyskania remisji molekularnej ryzyko wystąpienia nawrotu przeżycie wolne od nawrotu choroby

Obszar	Zakres
	czas przeżycia wolny od choroby przeżycie wolne od choroby przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń działania niepożądane.

Tabela 2.
Schemat PICO 2 dodatkowej analizy klinicznej dla oceny ATO w nowo zdiagnozowanej APL

Obszar	Zakres
Populacja	nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytarna
Interwencja	trójtlenek arsenu w monoterapii
Komparator	1. kwas all-trans retinowy w monoterapii kwas all-trans retinowy w połączeniu z chemioterapią trójtlenek arsenu w połączeniu z chemioterapią trójtlenek arsenu w połączeniu z kwasem all-trans retinowym
Wyniki	2. ryzyko zgonu przeżycie całkowite prawdopodobieństwo uzyskania remisji całkowitej czas do uzyskania remisji całkowitej prawdopodobieństwo uzyskania remisji molekularnej ryzyko wystąpienia nawrotu przeżycie wolne od nawrotu choroby czas przeżycia wolny od choroby przeżycie wolne od choroby przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń działania niepożądane.

3. PROBLEM ZDROWOTNY

3.1. Definicja i klasyfikacja

Ostra białaczka promielocytowa należy do ostrych białaczek szpikowych. Jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego, który charakteryzuje się zahamowaniem dojrzewania krwinek na etapie promielocyta oraz obecnością zatrzymanych w rozwoju komórek w szpiku kostnym, krwi oraz naciekaniem narządów. [2]

Według klasyfikacji FAB ostra białaczka promielocytowa stanowi podtyp M3 ostrych białaczek szpikowych [45], dla którego charakterystyczne są następujące cechy:

- Badania cytochemiczne: dodatni wynik badania aktywności mieloperoksydazy w większości blastów, niewielka aktywność nieswoistej esterazy oraz obecność pałeczek Auera, które są tworami obecnymi w cytoplazmie blastów ostrej białaczki mieloblastycznej, odróżniając tę formę białaczki od ostrych białaczek granulocytarnych i limfoblastycznych. Przy zastosowaniu odpowiedniej metody barwienia są one widoczne jako cienkie, azurochłonne¹ pałeczki. Prawdopodobnie są ziarnistościami zawierającymi peroksydazę i fosfatazę kwaśną [2, 3, 45].
- Cechy morfologiczne: promielocyty z większymi ziarnistościami stanowią > 50% komórek jądrzastych, liczne uszkodzone komórki z zewnątrzkomórkowymi ziarnistościami i pałeczkami Auera (pęczki pałeczek). [2, 45]
- Ekspresja antygenów różnicowania komórkowego: CD 34-, CD 65+, CD 33+, CD 13+, CD 15+/-, HLADr-, CD 14-. [2, 45]

Według WHO jest to ostra białaczka szpikowa z translokacją t(15;17), PML/RAR α . [2]

3.2. Epidemiologia

Zgodnie z definicją przyjętą przez Komisję europejską ostra białaczka promielocytowa należy do chorób rzadkich i stanowi około 8% przypadków AML u dorosłych w Europie. [2, 63] Szacuje się, iż częstość jej występowania w Europie wynosi około 8/100 tys. osób. [12]

W Stanach Zjednoczonych diagnozowanych jest rocznie około 30 800 przypadków ostrych białaczek, z tego około 1 000 stanowią przypadki APL. [10] Szacuje się, iż APL stanowi 4–8% wszystkich AML u dzieci w Stanach Zjednoczonych. [22]

¹ Wybarwiający się barwiniem Azur

Częstość występowania ostrej białaczki promielocytowej jest zbliżona u obu płci, szczyt zachorowań notuje się około 40 roku życia. Niektóre źródła podają mniejszą częstość występowania choroby u ludzi rasy czarnej, natomiast nieco większą u ludzi młodych, otyłych oraz rasy iberyjskiej. [10, 16]

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, iż w 2009 roku zanotowano w Polsce 482 (zachorowalność 2,4/100 000) nowych zachorowań na białaczkę szpikową w populacji kobiet i 540 w populacji mężczyzn (zachorowalność 2,9/100 000). Nie odnaleziono danych na temat liczby zachorowań i śmiertelności w podziale na poszczególne typy białaczek szpikowych, w tym APL. Liczba zgonów na wszystkie białaczki szpikowe przewyższała liczbę zachorowań i wynosiła 615 i 622, odpowiednio w populacji mężczyzn i kobiet. [44]

3.3. Etiopatogeneza i obraz kliniczny

W około 95% przypadków APL występuje translokacja pomiędzy chromosomami 15 i 17. Prowadzi ona do powstania nieprawidłowego genu kodującego białko o nazwie PML-RAR α , stanowiące wadliwy receptor dla retinoidów, co odpowiada za zahamowanie rozwoju komórek układu białokrwinkowego na etapie promielocyta. W około 40% przypadków APL obecne są również inne anomalie chromosomalne (np. trisomia chromosomu 8). Stosunkowo rzadko (<1% przypadków) przebiega z translokacją t(11;17) i charakteryzuje się opornością na ATRA. [2, 10, 14]

Klinicznie choroba charakteryzuje się zaburzeniami krzepnięcia o cechach zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego z wtórną fibrylizacją, anemią, skłonnością do krwawień, osłabieniem, gorączką oraz leukopenią lub leukocytozą (około 10–30% przypadków). [2, 10]

Przebieg APL u dzieci charakteryzuje się częstszą niż u dorosłych leukocytozą >10 000/ μ l oraz częstszym występowaniem postaci mikroziarnistej (do 25% przypadków u dzieci). [22]

U 10–25% pacjentów z APL występuje zespół różnicowania (zespół aktywacji leukocytów) charakteryzujący się dusznością, gorączką, przyrostem masy ciała oraz naciekami płucnymi i leukocytozą. W leczeniu stosuje się sterydoterapię (45 mg metylprednizonu i.v. dziennie). [16]

3.4. Postacie ostrej białaczki promielocytowej

Wyróżnia się 2 postacie ostrej białaczki promielocytowej:

- postać hipergranularną cechującą się przewagą dużych promielocytów, z obfitymi azurochłonnymi ziarnistościami oraz leukopenią,
- postać mikroziarnistą, w której atypowe promielocyty są pozbawione ziarnistości lub zawierają bardzo drobne, różowe ziarnistości; obecne są nieliczne komórki hipergranularne oraz leukocytoza. Postać mikroziarnista cechuje się gorszą odpowiedzią

na leczenie ATRA oraz większym ryzykiem rozwoju zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. [11]

3.5. Naturalny przebieg choroby

APL jest chorobą szybko postępującą, która nie leczona prowadzi do śmierci. Choroba została po raz pierwszy opisana w 1957 roku przez szwedzkiego autora Hillesteda, jako źle rokująca, w krótkim czasie prowadząca do zgonu i określona mianem najbardziej złośliwej spośród ostrych białaczek. [50] Do czasu wdrożenia skutecznych metod terapii rokowanie było skrajnie niekorzystne, szybko prowadzące do zgonu. Pierwsze próby leczenia ukierunkowane była na zahamowanie proliferacji białaczkowych promielocytów przy pomocy chemioterapii (daunorubicyna). Zastosowanie chemioterapii pozwalało na uzyskanie remisji u 75% do 80% pacjentów z nowozdiagnozowaną APL, jednakże odsetek nawrotów pozostawał stosunkowo wysoki. Zaledwie 35% do 45% pacjentów można było uznać za wyleczonych. [49]

Dalszy postęp w leczeniu uzyskano wraz z odkryciem, że białaczkę promielocytową można leczyć również przez pobudzenie promielocytów do różnicowania. Pierwszym preparatem inicjującym różnicowanie komórek białaczkowych był kwas all-trans retinowy. Stosowanie ATRA w monoterapii zaowocowało zwiększeniem odsetka remisji do około 85% oraz wzrostem odsetka 5-letnich przeżyć do około 70%. W 1993 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego, w którym u pacjentów z nowozdiagnozowaną APL nie stwierdzono różnic w odsetku całkowitych remisji pomiędzy ATRA i chemioterapią, ale wykazano istotną statystycznie przewagę ATRA w odniesieniu do 12-miesięcznego wskaźnika EFS (*Event-Free Survival*) oraz 5-letniego przeżycia wolnego od objawów choroby DFS (*Disease-Free Survival*). [49, 51, 52]

Jednakże stosowanie ATRA przez dłuższy okres czasu związane jest z rozwojem oporności na ten lek. Dodatkowo długotrwała terapia ATRA skutkuje przyspieszoną eliminacją leku z organizmu. W konsekwencji, do kolejnych nawrotów dochodzi w okresie 3 do 6 miesięcy po uzyskaniu remisji. [49] Kolejnym postępowaniem w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej, było stosowanie schematów złożonych zawierających ATRA i chemioterapię. Skojarzenie tych dwóch strategii terapeutycznych zaowocowało zmniejszeniem odsetka pacjentów z nawrotem choroby, zarówno w porównaniu do chemioterapii jak i do monoterapii ATRA. [49] Dalszy postęp w leczeniu APL nastąpił, kiedy zaczęto stosować terapię trójtlenkiem arsenu. ATO działa wielokierunkowo – nie tylko pobudza promielocyty do różnicowania, ale również powoduje uszkodzenia białka fuzyjnego białaczki promielocytowej (PML/RAR α) oraz indukuje apoptozę. ATO pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka remisji całkowitych i to zarówno u pacjentów nowo zdiagnozowanych (CR: 72,7%), jak i pacjentów z nawrotem białaczki (CR: 85,1%). [81] Trójtlenek arsenu znalazł zastosowanie przede wszystkim u pacjentów z nawrotową lub oporną APL, u których dotychczas (przed erą ATO) nie istniała skuteczna metoda leczenia.

W ostatnich latach podejmowane są próby leczenia APL terapią skojarzoną ATO+ATRA+CT. Taka złożona strategia zapewnia wysoki odsetek remisji (90%-94%) oraz wysokie przeżycie wolne od choroby (5-letni DFS >90%). [49]

3.6. Rokowanie

Do czynników prognostycznych w przebiegu APL należą: trombocytopenia i leukocytoza. [14] O złym rokowaniu (grupa wysokiego ryzyka wznowy) decyduje leukocytoza >10 000/ μ l niezależnie od liczby płytek krwi. [14] Dobre rokowanie (niskie ryzyko wznowy) dotyczy chorych z leukocytozą <10 000/ μ l i liczbą płytek krwi > 40 000/ μ l. [14] Rokowanie pośrednie dotyczy chorych z leukocytozą 10 000/ μ l i liczbą płytek krwi < 40 000/ μ l. [14]

Ryzyko wznowy procesu nowotworowego u pacjentów z ujemnym wynikiem badania PCR na obecność onkogenu PML/RAR α po zakończeniu leczenia konsolidującego wynosi około 25%. W przypadku chorych z dodatnim wynikiem PCR po konsolidacji ryzyko to jest wyższe i wynosi około 50%. [16]

3.7. Leczenie

Leczenie ostrej białaczki obejmuje 3 fazy:

- indukcję,
- konsolidację,
- leczenie podtrzymujące.

Celem terapii indukcyjnej jest uzyskanie całkowitej remisji choroby. Leczenie konsolidujące pozwala uzyskać około 90–99% odsetek remisji molekularnych (definiowanej jako nieobecność onkogenu PML/RAR α w badaniu PCR). Celem terapii podtrzymującej jest natomiast utrwalenie efektu uzyskanego w fazach indukcji i konsolidacji. W zależności od tego, czy choroba jest nowo zdiagnozowana, czy nawrotowa lub nieskutecznie leczona, w poszczególnych fazach zalecane są różne terapie.

3.7.1. Leczenie indukcyjne

Nowo zdiagnozowana APL

Leczenie nowo zdiagnozowanej APL rozpoczyna się zwykle od doustnego podawania ATRA 30–45 mg/m²/d z równoczesną terapią zaburzeń krzepnięcia. W leczeniu indukcyjnym stosuje się również chemioterapię (np. według schematu AIDA–ATRA 45 mg/m²/d aż do uzyskania remisji + idarubicyna 12 mg/m² w 2., 4., 6. i 8. dniu). W przypadku częściowej remisji leczenie kontynuuje się do 90 dni. [2, 10, 13] Stosowanie ATO zamiast kombinacji ATRA + CT, jest uzasadnione jeśli przemawiają za tym względy ekonomiczne w danym kraju. [8]

Nawrotowa i oporna na leczenie APL

W przypadkach nawrotu po leczeniu ATRA lub braku reakcji na leczenie ATRA stosowany jest trójtlenek arsenu. Grupą docelową dla leczenia trójtlenkiem arsenu są: [18]

- pacjenci z pierwszym i następnym nawrotem APL,
- pacjenci z dodatnim wynikiem RT-PCR po leczeniu indukcyjnym i konsolidującym,
- pacjenci z niecałkowitą remisją hematologiczną po terapii pierwszego rzutu. [18]

Nawrót choroby definiowany jest jako pozytywny wynik PCR na obecność transkryptu PML/RAR α w kolejnych badaniach po uzyskanej wcześniej kompletnej remisji molekularnej. Jako brak reakcji na leczenie uznaje się brak remisji po zakończeniu leczenia konsolidującego. Nawrót choroby jest stosunkowo rzadki u pacjentów z grupy niskiego i średniego ryzyka (<3%). U chorych z grupy wysokiego ryzyka odsetek nawrotów wynosi około 20%. U około 3–5% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby w lokalizacji poza szpikiem kostnym. [10, 17]

3.7.2. Leczenie konsolidujące

Nowo zdiagnozowana APL

Po uzyskaniu całkowitej remisji, w czasie kolejnych 3 miesięcy stosuje się 3 następujące po sobie cykle terapii konsolidującej: zawierające antracykliny (idarubicynę lub daunorubicynę), następnie mitoksantron oraz ponownie idarubicynę lub daunorubicynę. W przypadku leczenia pacjentów wysokiego ryzyka (z leukocytozą >10 000/ μ l) podczas indukcji bądź konsolidacji wykorzystywane są średnie lub duże dawki cytarabiny (Ara-C). W grupie tej stosuje się również antracykliny lub trójtlenek arsenu jako wczesną konsolidację, która wydaje się obniżyć ryzyko nawrotu. [2, 10, 15]

Nawrotowa i oporna na leczenie APL

W ramach leczenia konsolidującego remisję zaleca się podanie terapii skojarzonej ATO + ATRA. [5] W przypadku leczenia ratunkowego stosuje się terapię skojarzoną ATRA + CT, po uzyskaniu remisji całkowitej pacjenci powinni otrzymać CT lub przeszczep komórek krwiotwórczych. [8] U pacjentów, u których nie uzyskano remisji całkowitej zaleca się wykonanie allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych. [8]

3.7.3. Leczenie podtrzymujące

Nowo zdiagnozowana APL

W celu podtrzymania stanu remisji w okresie do 2 lat podaje się 6-merkaptopurynę w skojarzeniu z metotreksatem oraz powtarzany co 3 miesiące cyklami ATRA. Podczas terapii monitoruje się co 3 miesiące onkogen PML/RAR α metodą PCR. Gdy po leczeniu pierwszej linii nastąpi nawrót choroby lub w przypadku dwukrotnie dodatniego wyniku badania PCR na obecność onkogenu, należy rozważyć terapię ATO, a po uzyskaniu drugiej remisji

całkowitej – przeszczepienie komórek krwiotwórczych. W razie problemów z uzyskaniem drugiej remisji stosuje się gemtuzumab ozogamycyny (przeciwciało anti-CD33). [2, 10, 13, 14, 15]

Nawrotowa i oporna na leczenie APL

Po leczeniu konsolidującym z użyciem trójtlenku arsenu należy rozważyć:

- przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych, poprzedzony intensywną chemioterapią (HAM – wysokie dawki Ara-C i mitoksantron) u pacjentów z dodatnim wynikiem PCR, bez poprzedzającej chemioterapii u chorych z ujemnym wynikiem PCR,
- autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych u pacjentów z ujemnym wynikiem badania PCR ze szpiku kostnego pobranego przed przeszczepem,
- u pozostałych pacjentów można zastosować terapię z wykorzystaniem 6 cykli ATO, uzupełnianych leczeniem ATRA i gemtuzumabem ozogamycyny; inną opcją jest leczenie podtrzymujące ATRA i chemioterapią w niskich dawkach lub intensywna chemioterapia (HAM) 002E. [18]

3.8. Ocena nasilenia choroby i skuteczności leczenia

Do oceny skuteczności leczenia wykorzystuje się metodę reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) na obecność onkogenu PML/RAR α . Metoda ta pozwala także na wykrycie choroby resztkowej (*minimal residual disease*). Celem leczenia jest uzyskanie kompletnej remisji molekularnej. Największe ryzyko nawrotu choroby istnieje w okresie pierwszych 2 lat. [10, 16]

Badanie PCR wykonywane jest także w celu wykrycia nawrotu choroby. Powinno być powtarzane co 3 miesiące przez 2 lata podczas leczenia podtrzymującego. Dodatni wynik badania powinien być powtórzony w ciągu 2–4 tyg. [10, 16]

Rodzaje remisji ostrej białaczki promielocytowej:

- Całkowita remisja hematologiczna: szpik kostny o normalnej ilości komórek, ilość blastów <5%, we krwi obwodowej: ilość neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$, ilość płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. [61]
- Remisja molekularna: ujemny wynik badania RT-PCR na obecność onkogenu PML/RAR α (czułość 10^{-4}). [18]

3.9. Leczenie chorób rzadkich

Termin choroba rzadka (ang. *rare disease*) dotyczy stanów chorobowych zagrażających życiu lub powodujących przewlekły ubytek na zdrowiu, których rozpowszechnienie w danej populacji jest mniejsze niż 5/10 tys. mieszkańców. Dotychczas opisano około 7 tys. chorób rzadkich, a łączna liczba osób cierpiących na choroby rzadkie szacowana jest na 30 mln w Unii Europejskiej, co stanowi około 7% całkowitej populacji. [63] Tak rzadki charakter wiąże się nierozłącznie z trudnościami diagnostycznymi, niskim dostępem do lekarzy specjalistów oraz wysokimi kosztami leczenia. [63] Dodatkowo, populacja osób cierpiących na choroby rzadkie

jest niewielka, a tym samym prowadzenie badań nad nowymi lekami oraz ich późniejsze wprowadzanie do obrotu nie zawsze jest opłacalne z punktu widzenia przemysłu farmaceutycznego. W takich przypadkach koszty związane z przeprowadzeniem dobrej jakości badań klinicznych często znacznie przewyższają potencjalne korzyści, przez co liczba firm zainteresowanych badaniami w omawianym obszarze jest niewielka.

Ograniczona dostępność opcji terapeutycznych w przypadku chorób rzadkich niejednokrotnie zmusza lekarzy do eksperymentowania oraz przepisywania leków poza ściśle określonymi wskazaniami. Efekty takich terapii zostają niekiedy przedstawione w formie publikacji typu opis przypadku lub też opis serii przypadków i stanowią jedyne dostępne informacje na temat skuteczności wybranych interwencji.

Ostra białaczka promielocytowa, zaliczana jest do chorób rzadkich, której częstość występowania w Europie to ok. 8 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Z tego też względu można przypuszczać, iż zaprojektowanie i przeprowadzenie dużego badania RCT na tej populacji docelowej jest bardzo trudne lub nawet niewykonalne ze względu na problemy z rekrutacją odpowiedniej liczby pacjentów. W ocenie preparatu ATO w leczeniu pacjentów z APL konieczne może być więc oparcie wnioskowania na badaniach niższej jakości.

3.10. Stanowiska agencji HTA

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych trójtlenku arsenu ze środków publicznych przeszukano strony internetowe następujących agencji HTA:

- Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- National Health Services Scotland (NHS),
- Scottish Medicines Consortium (SMC),
- Haute Autorité de Santé (HAS),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Rada Konsultacyjna oraz prezes AOTM w stanowiskach wydanych 23 stycznia 2012 roku rekomendują usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu dorosłym pacjentom z APL charakteryzującą się translokacją t(15; 17) i/lub obecnością genu PML/RAR- α po niepowodzeniu leczenia lub nawrocie choroby z listy świadczeń gwarantowanych w ramach listy chemioterapii niestandardowej. Ponadto Rada i prezes AOTM proponują rozważenie umieszczenia leku w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, jeśli jego cena ulegnie znacznemu obniżeniu. Rekomendacja umotywowana jest wysokim kosztem leku przy braku udowodnionej efektywności kosztowej, czy też kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. [19, 20]

PBAC rekomenduje umieszczenie trójtlenku arsenu dostępnego pod nazwą handlową Phenasen® na liście leków współfinansowanych ze środków publicznych (Pharmaceutical Benefits Scheme - PBS) w Australii jako leczenie indukcyjne lub konsolidacyjne pacjentów po niepowodzeniu leczenia lub z nawrotem ostrej białaczki promielocytowej (APL) charakteryzującej się translokacją t (15; 17) lub obecnością genu PML/RAR- α , u których w fazie indukcji nie stosowano arsenu. Rekomendację umotywowano wysokim zapotrzebowaniem klinicznym oraz niepewną choć akceptowalną efektywnością kosztową w porównaniu z ATRA i intensywną chemioterapią. [3] Na stronie internetowej HAS odnaleziono informację dotyczącą umieszczenia trójtlenku arsenu (Trisenox) w wykazie leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i innych zakładach opieki zdrowotnej. [21]

4. INTERWENCJE

4.1. Trójtlenek arsenu (Trisenox)

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L 01 XX 27. [23]

Rejestracja

W dniu 5 marca 2002 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Trisenox do obrotu ważne na terytorium całej Unii Europejskiej. Pozwolenie to odnowiono w dniu 5 marca 2007 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Cephalon Europe. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/02/204/001. [23]

Status refundacyjny

Preparat Trisenox (trójtlenek arsenu) nie został umieszczony na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [62] Natomiast AOTM rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu w leczeniu indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów (z translokacją t(15;17) i(lub) obecnością genu Ralpha-PML-RAR po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby z jednoczesnym zaleceniem wpisania tego świadczenia do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny. [19, 20]

Mechanizm działania

Mechanizm działania trójtlenku arsenu nie jest jeszcze do końca poznany. Wykazano, iż powoduje on fragmentację DNA i zmiany morfologiczne charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej *in vitro*. Ponadto powoduje on uszkodzenie białka fuzyjnego PML/RAR α białaczki promielocytowej. [23]

Wskazania do stosowania

Trójtlenek arsenu jest wskazany do indukcji remisji oraz konsolidacji u dorosłych pacjentów chorych na APL, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (która powinna zawierać retinoid oraz chemioterapię) lub w przypadku nawrotu choroby. [23, 24]

Dawkowanie i sposób podania

Schemat leczenia indukującego remisję według Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla preparatu Trisenox: trójtlenek arsenu podawany jest w dawce 0,15 mg/kg m.c./d. we wlewie dożylnym codziennie, aż do osiągnięcia remisji, definiowanej jako: <5% blastów w obrazie ze szpiku kostnego. W przypadku braku remisji w obrazie szpiku kostnego do 50. dnia terapii należy przerwać leczenie.

Schemat leczenia konsolidującego według Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla preparatu Trisenox: terapię konsolidującą rozpoczyna się 3-4 tygodnie po zakończeniu leczenia indukcyjnego, podając trójtlenek arsenu codziennie przez 5 dni w tygodniu z dwudniową przerwą przez 5 tygodni. [23]

W rekomendacjach Europejskiej Grupy ds. APL (European APL Group) [18] w przypadku nawrotu choroby:

- leczenie indukcyjne powinno obejmować podawanie trójtlenku arsenu w dawce 0,15 mg/kg m.c. codziennie w przypadku wznowy hematologicznej ($\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym lub pozaszpikowa lokalizacja nawrotu) lub przez 5 kolejnych dni w tygodniu z następującą 2-dniową przerwą w okresie 5 tygodni (25 dni leczenia) w przypadku nawrotu molekularnego (dodatni wynik badania RT-PCR na obecność onkogenu PML/RAR α , potwierdzony przez 2 kolejne dodatnie wyniki w 2-tygodniowym odstępie czasu). [18]
- leczenie konsolidujące powinno obejmować podawanie ATRA w skojarzeniu z trójtlenkiem arsenu w dawce 0,15 mg/kg m.c. przez 5 kolejnych dni w tygodniu z następującą 2-dniową przerwą w okresie 5 tygodni (25 dni leczenia) [18]

Działania niepożądane

- neutropenia, trombocytopenia,
- hiperglikemia, hipokaliemia,
- parestezje,
- duszność, ból związany z zapaleniem opłucnej,
- bóle kości i stawów,
- gorączka, zmęczenie,
- wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych: AspAT, AlAT.
- neutropenia z gorączką, leukocytoza, leukopenia,
- hipermagnezemia, hipernatremia, kwasica ketonowa,
- wysięk osierdziowy, tachykardia,
- zapalenie naczyń,
- wysięk opłucnowy, krwawienia płucne, niedotlenienie tkanek,

- biegunki,
- świąd, rumień skóry,
- ból w klatce piersiowej,
- ból w miejscu podania,
- hiperbilirubinemia,
- zespół aktywacji leukocytów (zespół różnicowania APL) charakteryzujący się gorączką, dusznością przyrostem masy ciała, naciekami płucnymi, wysiękiem w opłucnej lub osierdziu z leukocytozą lub bez,
- nieprawidłowości w zapisie EKG: arytmia typu torsade de pointes (ryzyko jest większe w przypadku jednoczesnego podawania innych leków wydłużających odstęp QT, zastoinowej niewydolności serca, hipomagnezemia, hipokaliemii). [23,25]

4.2. Kwas all-trans retinowy (Vesanoid)

Grupa farmakoterapeutyczna

Lek cytostatyczny wpływający na różnicowanie komórek, kod ATC: L 01 XX 14. [26]

Rejestracja

W dniu 10 maja 1996 r. przyznano pozwolenie na dopuszczenie preparatu Vesanoid do obrotu. Pozwolenie to odnowiono w dniu 11 maja 2001 r., a następnie 6 października 2004 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Polska. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/6683. [26]

Status refundacyjny

Preparat Vesanoid (tretinoinum) jest finansowany w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej (ICD-10 C92.4) ze środków publicznych w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jako lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (grupa C). Preparat Vesanoid jest w pełni finansowany ze środków publicznych, co oznacza, iż pacjent nie ponosi dodatkowej odpłatności (Tabela 3). [62]

Tabela 3.
Poziom finansowania preparatu Vesanoid w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej

Nazwa generyczna	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Vesanoid	100 kaps (10 mg)	1 120,01	1 120,01	bezpłatnie

Mechanizm działania

Mechanizm działania kwasu all-trans retinowego (ATRA) nie jest jeszcze do końca poznany. Polega on na indukcji różnicowania i zahamowanej proliferacji komórek białaczki promielocytowej. Kwas all-trans retinowy powoduje dojrzewanie prymitywnych promielocytów, a następnie zmianę składu populacji szpiku kostnego i krwi obwodowej na prawidłowe poliklonalne komórki hematopoezy u pacjentów osiągających remisję. [27]

Wskazania do stosowania

ATRA jest wskazany do indukcji remisji u pacjentów chorych na APL, którzy nie byli wcześniej leczeni, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii lub w przypadku nietolerancji chemioterapii. [26, 27]

Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dobową dawką ATRA dla dorosłych wynosi 45 mg/m^2 powierzchni ciała, w dwóch równo podzielonych dawkach przyjmowanych doustnie. W przypadku dzieci dawka może pozostać taka sama, jeśli nie występują ciężkie działania niepożądane. Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia remisji lub maksymalnie przez 90 dni. [26]

Przeciwwskazania

ATRA jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na tretinoinę, retinoidy lub substancje pomocnicze zawarte w leku,
- ciąży lub karmienia piersią,
- przyjmowania tetracyklin,
- przyjmowania witaminy A,
- nadwrażliwości na soję lub orzeszki ziemne.

Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane:

- martwicze zapalenie powięzi,
- trombocytopenia, bazofilia,
- zmniejszenie łaknienia,
- hiperkalcemia,
- splątanie, lęk, depresja, bezsenność,
- bóle i zawroty głowy, parestezje, nadciśnienie śródczaszkowe,
- incydenty naczyniowo-mózgowe,
- zaburzenia widzenia,
- osłabienie słuchu,

- zaburzenia rytmu serca, zawał mięśnia serca,
- nagle zaczerwienienie skóry twarzy, zakrzepica, zapalenie naczyń,
- niewydolność oddechowa, astma, suchość śluzówki nosa,
- nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunki, zaparcia, zapalenie trzustki, zapalenie czerwieni wargowej, suchość w ustach,
- zmiany skórne o typie rumienia, wysypki, łysienia, nadmierna potliwość,
- bóle kości, zapalenie mięśni,
- zespół kwasu retinowego. [26, 28]

4.3. Chemioterapia

Zgodnie z zaleceniami wytycznych w ramach chemioterapii stosowane są idarubicyna, daunorubicyna oraz cytarabina.

4.3.1. Idarubicyna (Zavedos)

Grupa farmakoterapeutyczna

Lek należący do grupy antracyklin o aktywności antymitotycznej i cytostatycznej, kod ATC: L 01 DB 06. [29]

Rejestracja

Zavedos zarejestrowany został w Polsce 14 lipca 1993 r. Dopuszczenie do obrotu przedłużono 6 czerwca 2005 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/2362. Podmiotem odpowiedzialnym jest Pfizer Italia. [31]

Status refundacyjny

Preparat Zavedos (idarubicini hydrochloridum) jest finansowany w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej (ICD-10 C92.4) ze środków publicznych w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jako lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (grupa C). Preparat Zavedos jest w pełni finansowany ze środków publicznych, co oznacza, iż pacjent nie ponosi dodatkowej odpłatności (Tabela 4). [62]

Tabela 4.
Poziom finansowania preparatu Zavedos w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej

Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Zavedos	1 fiol. a 5 ml (5 mg)	439,13	439,13	bezpłatnie
	1 fiol. a 10 ml (10 mg)	820,48	820,48	bezpłatnie

Mechanizm działania

Idarubicyna hamuje syntezę kwasu DNA. Działanie to jest skutkiem wiązania się leku do cząsteczki kwasu nukleinowego, jak również do enzymu topoizomerazy II. [30]

Wskazania do stosowania

Ostra białaczka szpikowa, zaawansowany rak piersi. [30]

Dawkowanie i sposób podania

W ostrej białaczce szpikowej (do której zaliczana jest APL) zalecane dawkowanie wynosi 30 mg/m² p.c. na dobę przed 3 dni w monoterapii lub 15–30 mg/m² p.c. na dobę przed 3 dni w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Dawka skumulowana nie powinna być większa niż 400 mg/m². [30]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub inne antracykliny, ciężka niewydolność nerek lub wątroby, nieleczone lub niepoddające się leczeniu zakażenia, supresja szpiku po uprzednio stosowanej chemio- lub radioterapii. Ryzyko wystąpienia działania kardiotoksycznego wzrasta w przypadku chorób serca lub uprzedniego leczenia antracyklinami w dużych dawkach kumulacyjnych lub leczenia innymi potencjalnie kardiotoksycznymi lekami. [29]

Działania niepożądane

- mielosupresja o dużym nasileniu,
- kardiotoksyczność,
- przejściowe wyłysienie,
- silne nudności i wymioty,
- zapalenie błon śluzowych,
- zapalenie przełyku,
- biegunka,

- gorączka,
- dreszcze,
- osutka,
- zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych,
- zwiększona podatność na zakażenia wirusowe i bakteryjne,
- ciężkie zakażenia. [29, 30]

4.3.2. Daunorubicyna (Cerubidine)

Grupa farmakoterapeutyczna

Lek należący do grupy antracyklin o aktywności antymitotycznej i cytostatycznej, kod ATC: L 01 DB 02. [32]

Rejestracja

Pierwsza rejestracja w Polsce 19 kwietnia 1979 r., data przedłużenia pozwolenia dopuszczenia do obrotu 8 grudnia 1999 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest Rhône-Poulenc Rorer Bellon. [32]

Status refundacyjny

Preparat Cerubidine (daunorubicinum) nie został umieszczony na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [62] Preparat ten może być w pełni finansowany ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej.

Mechanizm działania

Mechanizm ich działania antynowotworowego nie jest jeszcze dokładnie poznany, uważa się jednak, że obejmuje on interakcje z elementami jądra komórkowego, głównie DNA oraz topoizomerazą II. Prowadzi to do zmian w strukturze chromatyny, i w konsekwencji do zaburzeń procesów metabolicznych materiału genetycznego, a w dalszej kolejności, całej komórki. [33]

Wskazania do stosowania

Indukcja remisji w przedbiegu ostrej białaczki limfocytowej u dorosłych i dzieci oraz ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych (białaczka szpikowa, białaczka monocytowa). [32]

Dawkowanie i sposób podania

Zwykle stosowana dawka od 40 do 60 mg/m² p.c. na dobę przez 3–5 dni, w odstępach 3–4 tygodniowych. [32]

Przeciwwskazania

Niewyrównana niewydolność serca, ciąża i okres karmienia piersią. [32]

Działania niepożądane

- mielosupresja,
- krwawienia,
- zakażenia,
- zaburzenia rytmu serca,
- zastoinowa niewydolność serca,
- hiperurykemia,
- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- wrzodziejące zapalenie jamy ustnej,
- gorączka,
- wyłysienie,
- zapalenie żyły,
- zapalenie błon śluzowych,
- brak miesiączki,
- brak plemników w nasieniu,
- czerwone zabarwienie moczu. [32]

4.3.3. Cytarabina (Alexan, Cytosar, DepoCyte)

Grupa farmakoterapeutyczna

Lek z grupy antymetabolitów pirymidyny. Analog 2-deoksycytydyny, w którym cząsteczka deoksyrybozy została zastąpiona arabinozą. Kod ATC: L01BC. [34]

Rejestracja

Lek po raz pierwszy zarejestrowany w Polsce 22 sierpnia 1994 roku. Ostatnie przedłużenie pozwolenia do obrotu nastąpiło 16 lutego 2006 r. Numer rejestracji: R/3146. Podmiotem odpowiedzialnym jest Pfizer Manufacturing Belgium NV. [35]

Status refundacyjny

Preparat Alexan, Cytosar oraz DepoCyte (cytarabinum) są finansowane w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej (ICD-10 C92.4) ze środków publicznych w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jako lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (grupa C). Wymienione preparaty są w pełni finansowane ze środków publicznych, co oznacza, iż pacjent nie ponosi dodatkowej odpłatności (Tabela 5). [62]

Tabela 5.
Poziom finansowania preparatów zawierających cytarabinę w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej

Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Alexan	1 fiol. a 10 ml (500 mg)	45,07	45,07	bezpłatnie
	1 fiol. a 20 ml (1000 mg)	90,14	90,14	bezpłatnie
	1 fiol. a 40 ml (2000 mg)	180,27	180,27	bezpłatnie
	1 fiol. a 5 ml (100 mg)	9,01	9,01	bezpłatnie
Cytosar	1 amp. (100 mg)	11,80	9,01	bezpłatnie
	1 fiol. (500 mg)	45,07	45,07	bezpłatnie
	1 fiol. (1000 mg)	90,14	90,14	bezpłatnie
DepoCyte	1 fiol. (50 mg)	6 760,26	6 760,26	bezpłatnie

Mechanizm działania

Cytarabina hamuje syntezę kwasu dezoksynukleinowego poprzez zablokowanie polimerazy DNA oraz reduktazy katalizującej przemianę difosforanu cytydyny w difosforan deoksycytydyny. Wykazuje działanie immunosupresyjne. [34]

Wskazania do stosowania

Indukcja remisji i leczenie podtrzymujące w ostrych białaczkach szpikowej i limfoblastycznej oraz złośliwych chłoniakach nieziarniczych. Leczenie dużymi dawkami opornych na leczenie

chłoniaków niezziarniczych, ostrych białaczek szpikowych i limfoblastycznych, przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej. Dokanałowo w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami w białaczce opon mózgowo-rdzeniowych. [34]

Dawkowanie i sposób podania

W indukcji remisji zwykle 100–200 mg/m² pc./dobę w szybkim lub ciągłym wlewie i.v. przez 5-7 dni. Czas trwania leczenia zależy od wyników badań klinicznych i morfologicznych. Po 7 dniach leczenia następuje 7–9-dniowa przerwa, aż do uzyskania remisji w szpiku kostnym. [34]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lek, mielosupresja, ostre lub ciężkie zakażenia oraz karmienie piersią. W przypadku ciężarnych lek może być stosowany wyłącznie w ścisłych wskazaniach oraz gdy korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu, w przypadku niewydolności wątroby należy podawać lek w małych dawkach. [34]

Działania niepożądane

- zespół cytarabinowy (gorączka, bóle mięśni, bóle kostne, niekiedy bóle w klatce piersiowej, osutka plamisto-grudkowa, zapalenie spojówek, nudności i ogólne złe samopoczucie),
- zaburzenia świadomości,
- dyzartria,
- oczopląs,
- bóle i zawroty głowy,
- zapalenie nerwów,
- odwracalne krwotoczne zapalenie spojówek,
- zapalenie rogówki,
- zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego,
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej,
- brak apetytu,
- dysfagia,
- ból brzucha,
- nudności i wymioty,
- biegunka,
- stany zapalne lub owrzodzenia jamy ustnej i/lub odbytu,
- odwracalne działanie na wątrobę ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych,
- odwracalne działanie na skórę (rumień, zmiany pęcherzowe, pokrzywka, zapalenie naczyń, utrata włosów),

- gorączka,
- zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania,
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi,
- mielotoksyczność: leukopenia, granulocytopenia, niedokrwistość i małopłytkowość, megaloblastoza, krwawienie,
- posocznica,
- immunosupresja,
- obrzęk alergiczny,
- anafilaksja,
- zapalenie osierdzia,
- ból w klatce piersiowej,
- zapalenie płuc,
- duszność,
- ból gardła,
- śródmiąższowe zapalenie płuc,
- zespół nagłych zaburzeń oddechowych prowadzących do odmy płuc,
- zapalenie przełyku, owrzodzenia przełyku, odma tkankowa, odma pęcherzykowa jelit, martwicze zapalenie okrężnicy,
- perforacja w obrębie przewodu pokarmowego,
- żółtaczka,
- piegi,
- zapalenie tkanki łącznej w miejscu podania,
- owrzodzenie skóry,
- świąd,
- piekący ból dłoni i podeszew,
- bóle mięśni,
- bóle stawów,
- zaburzenie czynności nerek,
- zatrzymanie moczu,
- zaburzenia rytmu serca,
- kardiomiopatia,
- neutrofilowe zapalenie gruczołów potowych ekrynowych,
- rabdomioliza,
- zaostrzenie zakażeń wirusowych oraz infekcji pasożytniczych
- zaburzenia czynności mózgu i mózdzku,
- ciężkie owrzodzenie błony śluzowej żołądka i jelit,
- perforacja w obrębie przewodu pokarmowego,
- ostre zapalenie trzustki,
- posocznica i ropień wątroby, obrzęk lub odma płuc,

- hiperbilirubinemia,
- uszkodzenie wątroby,
- martwica jelita,
- zapalenie osierdzia i tamponada. [34]

5. ZAKRES ANALIZY

Populację docelową, interwencję oraz komparator definiowano na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego (Rozdz. 3 i 4).

5.1. Populacja

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi Trisenoxu [23] populację docelową zdefiniowano jako pacjentów z APL po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem ATRA lub w nawrocie choroby.

Podczas systematycznego przeglądu literatury odnaleziono tylko jedno badanie RCT, w którym stosowano ATO w terapii II rzutu APL. W dodatku badanie to dotyczyło porównania monoterapii ATO ze schematem ATO + ATRA, a zatem na jego podstawie nie jest możliwe określenie względnej skuteczności ATO. W związku z tym zdecydowano się na przeprowadzenie odrębnej, dodatkowej analizy uwzględniającej badania RCT dotyczące leczenia indukcyjnego i konsolidującego nowych przypadków APL. Dane z tego rodzaju badań, wprawdzie dotyczą populacji różniącej się od populacji docelowej, ale mogą stanowić uzupełniające dowody naukowe o charakterze pośrednim.

5.2. Interwencja

Trójtlenek arsenu stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, a zatem w indukcji i/lub w konsolidacji remisji.

5.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z zaleceniami wytycznych, zarówno polskich jak i europejskich, w indukcji remisji APL stosuje się:

- kwas all-trans retinowy - ATRA (leczenie z wyboru w nowo zdiagnozowanej APL),
- trójtlenek arsenu ATO (leczenie z wyboru u pacjentów z nawrotem choroby lub po nieudanym leczeniu z zastosowaniem kwasu all-trans retinowego),
- gemtuzumab ozogamycyny (zaawansowany proces nowotworowy, niekwalifikujący się do żadnej z powyższych form leczenia).

W konsolidacji remisji nawrotowej lub odpornej na wcześniejsze leczenie APL wytyczne zalecają:

- terapię skojarzoną ATO ± ATRA ± CT,

- chemioterapię,
- przeszczep komórek krwiotwórczych. [8]

Zgodnie z wytycznymi każda z wyżej wymienionych terapii ma zastosowanie na innych etapach zaawansowania procesu nowotworowego. ATRA stosuje się zaraz po diagnozie, w celu uzyskania remisji nieleczonej uprzednio białaczki promielocytowej. W przypadku wystąpienia kolejnych nawrotów wytyczne zalecają stosowanie trójtlenku arsenu. Trzeci z wspomnianych w wytycznych lek, gemtuzumab ozogamycyny wymieniany jest jako terapia kolejnego rzutu (po niepowodzeniu ATO). Lek ten ponadto nadal jest terapią o charakterze eksperymentalnym. Gemtuzumab ozogamycyny otrzymał dwukrotnie (20.08.2007 oraz 24.01.2008) negatywną opinię EMA i nie ma rejestracji w Europie.

W świetle powyższych informacji brak jest dobrej alternatywy dla ATO w indukcji remisji terapii II rzutu ostrej białaczki promielocytowej. Zgodnie z wytycznymi LeukemiaNet jako leczenie ratunkowe można wprowadzić stosować terapię skojarzoną ATRA + CT, jednak ATO pozostaje lekiem pierwszego wyboru w nawrocie choroby. W literaturze spotyka się również prace oceniające zarówno ATRA, jak i CT w monoterapii, jednakże żaden z nich nie jest zalecany przez wytyczne z powodu braku odpowiednich danych o skuteczności. [18] Z drugiej strony z uwagi na charakter choroby i jednoznacznie niekorzystne rokowanie w przypadku zaniechania leczenia należy się spodziewać, że w przypadku nawrotu lub nieskuteczności ATRA wszystkie wymienione opcje (ATRA, CT, ATRA + CT, gemtuzumab ozogamycyny) mogą stanowić realną alternatywą dla ATO. Gemtuzumab ozogamycyny jako lek niezarejestrowany w Polsce może być stosowany jako terapia eksperymentalna w ramach badań klinicznych, natomiast nie może być finansowany ze środków publicznych. W tej sytuacji nie stanowi komparatora dla ATO w świetle wytycznych AOTM i nie został uwzględniony w analizie. [48]

W związku z powyższym na potrzeby niniejszej analizy poszukiwano badań, w których porównywano trójtlenek arsenu stosowany w indukcji remisji z następującymi opcjami:

- kwas all-trans retinowy w monoterapii (ATRA),
- kwas all-trans retinowy dodany do chemioterapii (ATRA + CT),
- chemioterapia (CT).

Uwzględniano również porównania monoterapii ATO ze schematami złożonymi zawierającymi ATO:

- trójtlenek arsenu w połączeniu z chemioterapią,
- trójtlenek arsenu w połączeniu z kwasem all-trans retinowym.

Z uwagi na małą liczbę badań z grupą kontrolną uwzględniano również badania jednoramienne dotyczące nawrotowej lub odpornej na leczenie APL.

Zdecydowana większość odnalezionych badań była ukierunkowana na ocenę ATO stosowanego w indukcji remisji (i ewentualnie dalej, podczas konsolidacji u pacjentów, którzy uzyskali

całkowitą remisję po terapii ATO). Zidentyfikowane badania były wysoce heterogeniczne w odniesieniu do stosowanych konsolidacji, z tego względu osobno przedstawiono wyniki porównań dotyczących terapii konsolidującej. Jedyne odnalezione badanie ukierunkowane na skuteczność terapii konsolidującej zawierającej ATO, to badanie porównujące schemat ATO + ATRA + CT, z leczeniem skojarzonym ATRA + CT.

5.4. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono zarówno klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak śmiertelność, przeżycie całkowite, czy działania niepożądane, jak i punkty końcowe zastępcze, takie jak wystąpienie remisji całkowitej i wystąpienie remisji molekularnej. Należy tutaj podkreślić, że oceniane surogaty również mają znaczenie kliniczne, gdyż od ich wyników uzależnione jest dalsze postępowanie z pacjentem. Punkty końcowe oceniane w niniejszej analizie to:

- ryzyko zgonu
- przeżycie całkowite
- uzyskanie remisji całkowitej
- czas do uzyskania remisji całkowitej
- uzyskanie remisji molekularnej
- ryzyko wystąpienia nawrotu
- przeżycie wolne od nawrotu choroby
- przeżycie wolne od choroby
- czas przeżycia wolny od choroby
- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń
- działania niepożądane.

W niniejszej analizie nie uwzględniano punktów końcowych, które wystąpiły u pacjentów poddanych przeszczepowi komórek krwiotwórczych po terapii opartej na ATO.

6. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

6.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych, zidentyfikowanych na podstawie przeglądu systematycznego.

Analizę kliniczną przeprowadzono według następującego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

6.2. Kryteria włączenia badań do analizy

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych.

6.2.1. Podstawowa analiza kliniczna

Populacja docelowa

- nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa

Oceniana interwencja

- trójtlenek arsenu (ATO) w monoterapii stosowany w indukcji i/lub w konsolidacji remisji

Komparator

- ATO w połączeniu z ATRA

- ATO w połączeniu z chemioterapią
- ATRA w monoterapii
- ATRA w połączeniu z chemioterapią

Punkty końcowe

- ryzyko zgonu
- przeżycie całkowite
- uzyskanie remisji całkowitej
- czas do uzyskania remisji całkowitej
- uzyskanie remisji molekularnej
- ryzyko wystąpienia nawrotu
- przeżycie wolne od nawrotu choroby
- przeżycie wolne od choroby
- czas przeżycia wolny od choroby
- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń
- działania niepożądane

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne,
- badania kliniczne nierandomizowane (eksperymentalne i obserwacyjne),
- badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim, niemieckim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,
- badania opublikowane w postaci abstraktów doniesień konferencyjnych.

Kryteria wykluczenia

- badania porównujące dawki lub sposoby podania tego samego leku,
- choroba nowotworowa inna niż APL.

6.2.2. Dodatkowa analiza kliniczna

Populacja docelowa

- nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa

Oceniana interwencja

- trójtlenek arsenu (ATO) w leczeniu skojarzonym z ATRA lub chemioterapią, stosowany w indukcji i/lub w konsolidacji remisji

Komparator

- ATO w połączeniu z ATRA
- ATO w połączeniu z chemioterapią
- ATRA w monoterapii
- ATRA w połączeniu z chemioterapią

Punkty końcowe

- ryzyko zgonu
- przeżycie całkowite
- uzyskanie remisji całkowitej
- czas do uzyskania remisji całkowitej
- uzyskanie remisji molekularnej
- ryzyko wystąpienia nawrotu
- przeżycie wolne od nawrotu choroby
- przeżycie wolne od choroby
- czas przeżycia wolny od choroby
- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń
- działania niepożądane

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne,
- badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim, niemieckim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,
- badania opublikowane w postaci abstraktów doniesień konferencyjnych

Kryteria wykluczenia

- badania porównujące dawki lub sposoby podania tego samego leku,
- choroba nowotworowa inna niż APL.

6.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w ramach przeglądu systematycznego. Określono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy, strategię wyszukiwania oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

6.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji oraz interwencji (Tabela 6). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących komparatorów ani punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie badania, niezależnie od stosowanego komparatora oraz punkty końcowe odnoszące się do skuteczności eksperymentalnej, skuteczności klinicznej, jak również do bezpieczeństwa, w tym także rzadkich zdarzeń niepożądanych. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W jej projektowaniu uczestniczyło dwóch analityków – autorów przeglądu (AR, SS) dokonujących kolejnych prób i korekt wyszukiwania w celu identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej strategii wyszukiwania. Przebieg wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie. Ostateczne przeszukanie baz informacji medycznej w oparciu o ustaloną strategię przeprowadzała jedna osoba (PubMed i EMBASE – AR; Cochrane CENTRAL - SS). Aktualizacja dokumentu w oparciu o zaprojektowaną strategię wykonana została w 2012 roku przez innego analityka (BW). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie potwierdzona przez drugiego analityka (dokument pierwotny: PubMed i Embase – SS; CochraneCENTRAL – AR; aktualizacja: PW).

W przypadku obcojęzycznych baz informacji medycznej szukano artykułów w języku angielskim, francuskim, niemieckim. Korzystano także z piśmiennictwa wymienianego w odnalezionych artykułach (referencje dostępnych doniesień), badań celu porównania wyników wyszukiwania i ewentualnego włączenia dodatkowych publikacji.

Tabela 6.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	Leukemia; leukemi*; "Acute Promyelocytic Leukemia"; "Acute Progranulocytic Leukemia"; APL; Retinoic-Acid Receptor – Rα; PML/RAR-alfa; t(15; 17).
Interwencja	Trisenox; "arsenic trioxide"; "arsenous anhydride"; "diarsenic trioxide"; "arsenic (III) oxide"; "Trixenox" ; AS2O3, ATO.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Punkty końcowe	Nie zastosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o <u>możliwie wszystkich działaniach niepożądanych</u> , również tych ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.

6.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed)
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination),
- Rejestry badań klinicznych (Clinical Trial Register),
- Doniesienia z konferencji naukowych (ASCO, ESMO, NCI, ASH),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA),
- Referencje dostępnych publikacji naukowych.

Data przeprowadzenia pierwotnego wyszukiwania: kwiecień 2009 r. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono w lipcu 2012 r. Szczegóły dotyczące strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.2).

W odpowiedzi na pismo Ministra Zdrowia MZ-PLR-460-16321-59/JM/12 w dniu 26 października 2012 r. wykonano przeszukanie baz informacji medycznej MEDLINE oraz EMBASE w celu aktualizacji niniejszego dokumentu obejmującej dzień złożenia wniosku dotyczącego refundacji preparatu Trisenox. Przeszukanie aktualizujące objęło okres od 01 lipca do 30 września 2012 r i wykonane zostało zgodnie ze strategią opisaną w Rozdz.6.1.

6.3.3. Selekcja badań klinicznych

Selekcja badań klinicznych do niniejszej analizy dokonywana była w oparciu o pełne teksty doniesień, niezależnie przez co najmniej dwóch analityków (AR, AK, SS, PW, AG, MG). Pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji doniesień nie było istotnych niezgodności. W analizie wykorzystano zarówno publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (IIA) oraz w związku z brakiem badań z randomizacją dla pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL, analizę wzbogacono o badania niższej jakości (II C, IIID oraz IVA).

6.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad [39], według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- zamieszczenia informacji o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwi zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego, bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie. Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.3.1).

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań z grupą kontrolną przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale) [40], według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt., a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt.), w ramach której uwagę zwraca się na:
 - reprezentatywność kohorty narażonej,
 - sposób doboru kohorty bez narażenia,
 - rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
 - występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania,
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt.),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt.).

Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.3.2).

Wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). [41] Na podstawie domen ocenianych w formularzu, współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel,

kryteria włączenia i wykluczenia, definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacje w tej kategorii przyznaje się, za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie na jej podstawie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.3.3).

Każde badanie zostało niezależnie ocenione przez dwie osoby (AR, SS, MG, AG), a w razie niezgodności ostateczna ocena ustalana była w drodze konsensusu lub przy udziale trzeciego eksperta (PR).

Do analizy kwalifikowano badania bez względu na wynik uzyskany w poszczególnych skalach. Ponadto, zgodnie z wytycznymi AOTM, każdemu badaniu przypisano symbol zgodny z klasyfikacją badań według ich typu i podtypu. Pełna charakterystyka badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania została przedstawiona w Aneksie (Rozdz. 17.6).

6.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (AR, AL, SS, AG) według opracowanego wcześniej formularza. Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez kolejnego analityka (AR, MS, MG). Wzór formularzy (wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z publikacji) zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 17.3.2).

6.6. Analiza statystyczna

Analiza miała charakter jakościowy, w ramach której zestawiano liczbę i odsetek osób, u których wystąpił dany punkt końcowy. Wyniki porównań przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR – ryzyka względnego; RB – korzyści względnej) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT – *number needed to treat*, NNH – *number needed to harm*). Czas do uzyskania remisji całkowitej podawano jako medianę i zakres dni. Szacowane przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu choroby przedstawiano jako odsetki pacjentów, pozostających przy życiu lub pozostających bez nawrotu choroby w danym okresie obserwacji. Wyniki badań jednoramiennych przedstawiano jako odsetek pacjentów osiągających dany punkt końcowy.

Z uwagi na znaczną heterogeniczność badań włączonych do analizy oraz przewagę badań jednoramiennych kumulacja wyników nie była możliwa (synteza jakościowa).

Jeżeli nie określono inaczej, wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI]. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

7. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

7.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej

W wyniku pierwotnego przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3174 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły i abstrakty). W ramach wstępnej selekcji w oparciu o tytuły i abstrakty zakwalifikowano do dalszej weryfikacji (na podstawie pełnych tekstów) 79 publikacji naukowych, spośród których kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniały 19 pozycje: 2 badania RCT dotyczące nowo zdiagnozowanej APL, 17 badań dotyczących pacjentów z nawrotową i/lub oporną na leczenie APL (1 badanie z randomizacją oraz 16 nRCT).

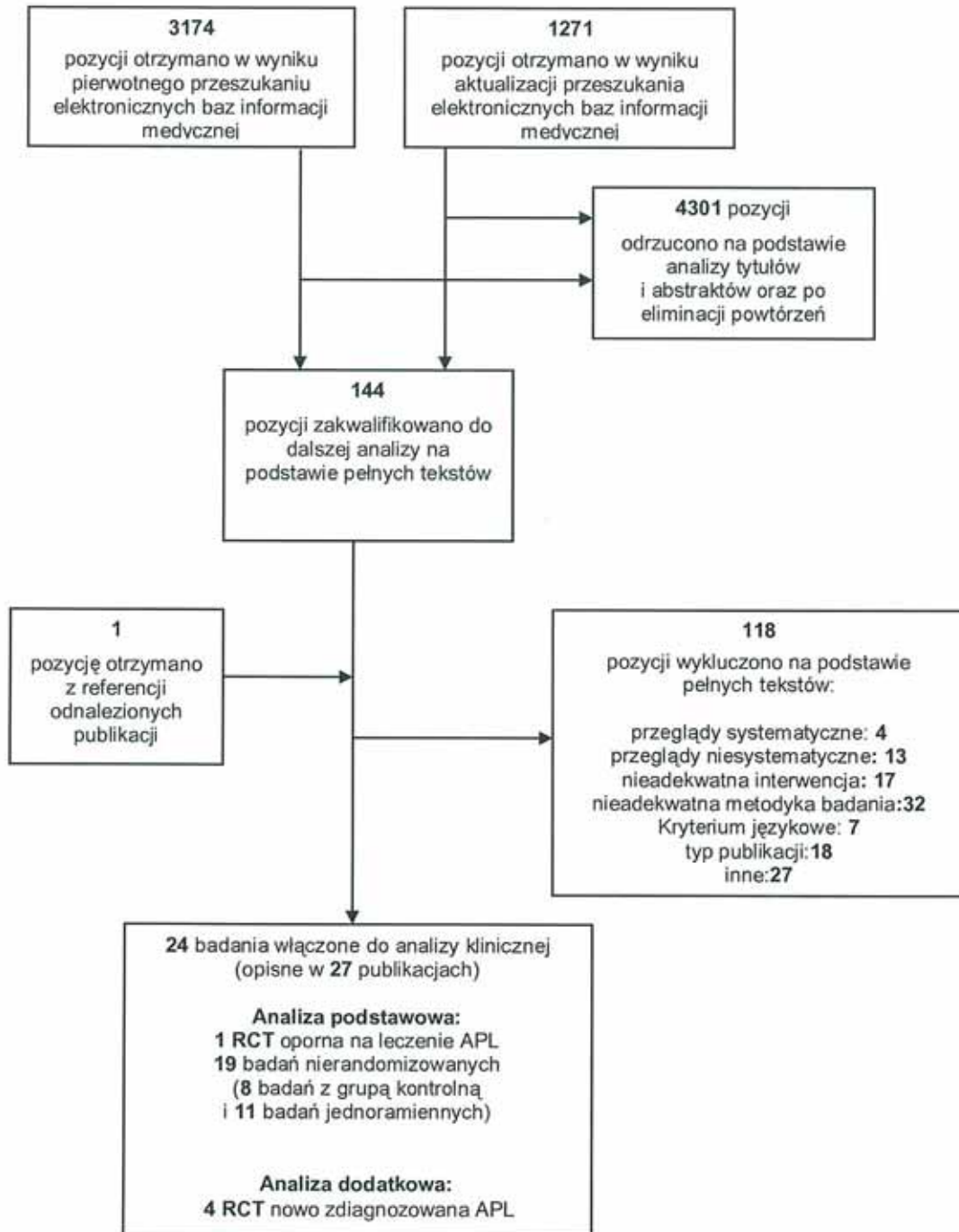
W wyniku ponownego przeszukania baz informacji medycznej w ramach aktualizacji (lipiec 2012 r.) zidentyfikowano łącznie 1271 publikacji. Do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów, zakwalifikowano 66 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniało 5 publikacji: 2 RCT przeprowadzone na populacji z nowo zdiagnozowaną APL oraz 3 nRCT dotyczące nawrotowej i/lub opornej na leczenie APL.

Łącznie w ramach obu etapów (przeszukiwania pierwotne oraz aktualizacje) do analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano w sumie 145 publikacji. Kryteria włączenia spełniały w sumie łącznie 24 prace (opisane w 27 publikacjach), w tym: 5 RCT oraz 19 prób klinicznych bez randomizacji, zarówno z grupą kontrolną (8 badań), jak i jednoramiennych (11 prac).

Schemat selekcji badań zgodnie z QUOROM przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 1). Badania wykluczone z analizy oraz przyczyny wykluczenia podano w Aneksie (Tabela 48).

W odpowiedzi na pismo Ministra Zdrowia (MZ-PLR-460-16321-59/JM/12) z dnia 16 października 2012 przeprowadzono dodatkowe przeszukiwanie baz informacji medycznej PubMed oraz Cochrane (Rozdz 6.3.2) w wyniku, którego zidentyfikowano łącznie 96 publikacji. Żaden z odnalezionych abstraktów nie spełniał jednak kryteriów włączenia do niniejszej analizy określonych w PICO1 oraz PICO2. Wyniki przeszukania aktualizującego do dnia złożenia wniosku refundacyjnego nie zostały ujęte w schemacie Quorum.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z QUOROM



7.2. Charakterystyka badań klinicznych

7.2.1. Pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie APL

Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano ATO z ATO + ATRA w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie APL (Raffoux 2003), jednakże liczebność próby była stosunkowo niewielka (20 pacjentów), dlatego w analizie uwzględniono również wyniki 19 badań nierandomizowanych, w tym 7 z grupą kontrolną oraz 11 jednoramiennych. W 3 badaniach porównywano monoterapię trójtlenkiem arsenu z kombinacją kwasu all-trans retinowego i chemioterapii (Hu 1999, Hu 2000, Thomas 2005) oraz jedno porównujące połączenie trójtlenku arsenu i chemioterapii z samą chemioterapią (Au 2003). Dodatkowo zidentyfikowano również 3 badania trójramienne. W jednym oceniano monoterapię ATO względem ATO + CT oraz ATO + ATRA (Niu 1999), w drugim monoterapię ATO względem ATRA i ATO + ATRA (Wang 2004). W trzeciej pracy porównywano ATO z ATO + ATRA (\pm antracykliną) w leczeniu nawrotowej APL (Thirugnanam 2009). Do tego badania włączano pacjentów po poprzedniej terapii ATO lub ATRA, u których nastąpił nawrót, przy czym pacjenci leczeni wcześniej ATRA otrzymywali ATO, zaś ci, którzy uprzednio stosowali ATO leczeni były schematem ATO + ATRA. Dodatkowo u części pacjentów stosowano CT (antracyklinę).

Odnaleziono również 11 badań klinicznych jednoramiennych, w których oceniano monoterapię ATO (Alimoghaddam 2011, Aribi 2006, Camacho 2000, Camosino 2004, Fox 2008, Huang 1998, Lazo 2003, Leoni 2002, Shigeno 2005, Soignet 2001, Westervelt 2001.). Wśród badań nierandomizowanych tylko 2 badania cechowały się konsekwentnym sposobem dobierania próby (Thomas 2005, Au 2003).

W większości badań populacja była homogenna tj. składająca się z pacjentów po nawrocie lub niepowodzeniu leczenia. W sześciu badaniach prezentowano dane dla populacji obejmującej zarówno pacjentów nowo zdiagnozowanych, jak i po nawrocie APL. W trzech z nich włączano pacjentów nowo zdiagnozowanych, przy czym u część z nich po uzyskaniu remisji za pomocą ATRA wystąpił nawrót i w tej grupie stosowano ATO celem uzyskania reindukcji (Au 2003, Hu 1999, Hu 2000). W dwóch badaniach opisywano wyniki dotyczące populacji heterogenicznej, złożonej zarówno z pacjentów z nawrotową, jak i nowo zdiagnozowaną APL (Niu 1999, Wang 2004). W większości badań uczestniczyli dorośli, natomiast tylko jedno (Fox 2008) przeprowadzone zostało wśród dzieci. W przypadku badań dotyczących populacji mieszanej, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki odnoszące się do nawrotowej lub opornej na leczenie APL.

W większości zidentyfikowanych prac ATO podawany był w zarówno w indukcji remisji, jak i w fazie konsolidującej, przy czym w zależności od badania ATO w fazie konsolidującej podawano w monoterapii lub w terapii skojarzonej z CT, ATRA lub GO. Wyjątkiem było tutaj pięć badań. W trzech z nich do konsolidacji remisji służyła chemioterapia lub przeszczep szpiku kostnego

(Au 2003, Leoni 2002, Thomas 2005). W kolejnej pracy nie podano informacji na temat leczenia konsolidującego (Fox 2008). W dwóch pracach populacja była w tym względzie mieszana (Kim 2012, Lazo 2003).

Badania różniły się pod względem okresu obserwacji, który wahał się od 21 miesięcy² (Raffoux 2003) do 57.7 miesięcy³ (Kim 2012). Liczebność grupy ATO w badaniach włączonych do analizy wynosiła od 4 osób (Kim 2012) do 40 osób (Soignet 2001), natomiast liczebność grup kontrolnych od 5 osób (Niu 1999) do 50 osób (Thomas 2005).

Szczegółową charakterystykę badań klinicznych dotyczących nawrotowej lub odpornej na leczenie APL przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.6).

Tabela 7.
Badania kliniczne dotyczące nawrotowej lub odpornej na leczenie APL

Badanie	Liczebność		Okres obs. (mies.)	Leczenie konsolidujące	Podtyp badania	Metodyka badania
	GB	GK				
ATO vs ATO + CT						
Niu 1999 [81]	31	11	27,5 (7–48) ^c	GB: ATO GK: ATO + CT	IIC	nRCT- prospektywne
ATO vs ATRA + CT						
Au 2003 [71]	21	19	36	GB: CT GK: CT lub BMT	IIC	nRCT- prospektywne pacjenci konsekwentni
Hu 1999 [76]	32	14	40	GB: ATO ± CT GK: ATRA + CT	IIID	nRCT- retrospektywne
Hu 2000 [75]	32 (I: 21; II: 11) ^a	8	b.d.	GB _i : ATO GK: ATRA + CT GB _{ii} : ATO + CT GK: ATRA + CT	IIID	nRCT- retrospektywne (analizowano wszystkich pacjentów, dla których były dostępne dane)
Kim 2012 [78]	4	9	57.7 ^d	GB: ATO GK: ATRA + CT	IIID	nRCT- retrospektywne
Thomas 2005 [89]	25	50	30	GB: ATRA + CT lub SCT GK: b.d.	IIID	nRCT- retrospektywne- pacjenci konsekwentni
ATO vs ATRA						
Wang 2004 [90]	25	15	36	GB: ATO + CT GK: ATO ± CT	IIC	nRCT- prospektywne

² mediana

³ średnia

Badanie	Liczebność		Okres obs. (mies.)	Leczenie konsolidujące	Podtyp badania	Metodyka badania
	GB	GK				
ATO vs ATO + ATRA						
Niu 1999 [81]	31	5	27,5 (7–48) ^c	GB: ATO GK: ATO + CT	IIC	nRCT- prospektywne
Raffoux 2003 [82, 83]	10	10	2 ^c	GB: ATO GK: ATO + ATRA	IIA	RCT
Thirugnanam 2009 [88]	20	13	b.d.	GB: ATO GK: ATO + ATRA ± CT	III C	nRCT – retrospektywne
Wang 2004 [90]	25	28	36	GB: ATO + CT GK: ATRA + CT	IIC	nRCT- prospektywne
ATO - badania jednoramienne						
Alimoghaddam 2011 [69]	31	n.d.	32 ^c	ATO	IVA	nRCT - prospektywne
Aribi 2006 [70]	8	n.d.	36 (4–55) ^c	ATO + ATRA + GO	IVA	nRCT - prospektywne
Camacho 2000 [72]	26	n.d.	b.d.	ATO	IVA	nRCT - prospektywne
Carmosino 2004 [73]	11	n.d.	b.d.	ATO	IVA	nRCT - prospektywne
Fox 2008 [74]	13	n.d.	b.d.	b.d.	IVA	nRCT - prospektywne
Huang 1998 [77]	7	n.d.	b.d.	ATO	IVA	nRCT - prospektywne
Lazo 2003 [79]	12	n.d.	98 tyg. (37–181)	ATO lub ATO + CT lub CT	IVA	nRCT - prospektywne
Leoni 2002 [80]	7	n.d.	70 tyg.	CT	IVA	nRCT - prospektywne
Shigeno 2005 [84]	34	n.d.	30 (4–65) ^c	ATO	IVA	nRCT - prospektywne
Soignet 2001 [85]	40	n.d.	17,1 ^c	ATO	IVA	nRCT - prospektywne
Westervelt 2001 [91]	10	n.d.	5,5 (9 dni – 21 mies.) ^b	ATO	IVA	nRCT - prospektywne

a) pacjentów przyjmujących ATO podzielono na 2 grupy, różniące się przyjmowanym schematem konsolidacji I: ATO, II: ATO + CT. W analizie uwzględniono obydwie podgrupy; b) mediana (zakres) przeżycia c) mediana.

7.2.2. Pacjenci z nowo zdiagnozowaną APL

Odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL. W dwóch z nich monoterapia ATO stosowana była tylko w indukcji

remisji (Jun 1998, Shen 2004). Natomiast w dwóch (Ades 2010, Powell 2010) oceniano ATO w terapii skojarzonej stosowane wyłącznie w fazie konsolidacji.

Jedno badanie porównywało monoterapię ATO z ATRA (Jun 1998). Praca Shen 2004 była badaniem trójramiennym, w którym porównywano monoterapię ATO, monoterapię ATRA oraz kombinację obydwu leków (ATO + ATRA). W badaniu Powell 2010, po terapii indukcyjnej, obejmującej kombinację ATRA + CT (cytarabina i daunorubicyna), pacjenci z remisją otrzymywali leczenie konsolidacyjne, schemat ATO + ATRA + CT (daunorubicyna) w grupie badanej oraz ATRA + CT (daunorubicyna) w grupie kontrolnej. W pracy Ades 2010 w pierwszej kolejności przeprowadzono stratyfikację pacjentów ze względu na liczbę WBC (pacjenci z WBC <10 G/L oraz WBC >10 G/L), przy czym chorych z WBC < 10 G/L (grupa niskiego ryzyka nawrotu choroby) przydzielono losowo do trzech grup w zależności od rodzaju leczenia konsolidacyjnego:

- 1 grupa: CT (idarubicyna oraz cytarabina),
- 2 grupa: ATO + CT (idarubicyna),
- 3 grupa: ATRA + CT (idarubicyna).

Pacjentów z WBC > 10 G/L (grupa wysokiego ryzyka nawrotu choroby) w analogiczny sposób zrandomizowano do grup: ATO + CT oraz ATRA + CT. Wszyscy pacjenci w badaniu Ades 2010 w ramach terapii indukcyjnej otrzymywali ATRA + CT (idarubicyna oraz cytarabina). Szczegółowe wyniki badania Ades 2010 dotyczące efektywności leczenia pacjentów z grupy wysokiego oraz umiarkowanego/niskiego ryzyka nawrotu choroby przedstawiono oddzielnie.

Okres obserwacji wynosił od 18 miesięcy (mediana) do 11 lat. Liczebność pacjentów wynosiła od 61 osób (Shen 2004) do 481 osób (Powell 2010). Jedno z badań opublikowano wyłącznie w postaci abstraktu (Jun 1998). W żadnym z badań nie stosowano metody zaślepienia grup oraz nie określono metody randomizacji. Badania u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 8). Pełną charakterystykę badań klinicznych u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.6).

Tabela 8.
Badania kliniczne dotyczące nowo zdiagnozowanej APL

Badanie	ATO	ATRA	ATO + ATRA	Okres obserwacji	Podtyp badania	Jadad ^c
ATO w terapii indukcyjnej						
Jun 1998 [66]	98	103	n.d.	11 lat	IIA	1
Shen 2004 [68]	20	20	21	18 mies. (8–30) ^a	IIA	2

Badanie	ATO	ATRA	ATO + ATRA	Okres obserwacji	Podtyp badania	Jadad ^c
ATO w terapii konsolidacyjnej						
Badanie	CT	ATO+CT	ATRA+CT	Okres obserwacji	Podtyp badania	Jadad ^c
Ades 2010 [65]	45	45	51	22.1 ^a	IIA	1
Badanie		ATRA	ATO + ATRA	Okres obserwacji	Podtyp badania	Jadad ^c
Powell 2010 [67]	n.d.	237 ^d	244 ^d	102 mies.(b.d.) ^{ab}	IIA	2

a) mediana (zakres); b) maksymalny okres obserwacji; c) ocena badania w skali Jadad; d) w obydwu grupach stosowano również CT (daunorubicynę)

8. WYNIKI PODSTAWOWEJ ANALIZY KLINICZNEJ U PACJENTÓW Z NAWROTOWĄ LUB OPORNĄ NA LECZENIE APL

8.1. Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (*Overall Survival*, OS) jest parametrem, który określa odsetek pacjentów, którzy pozostaną żywi po upływie określonego czasu licząc od rozpoczęcia leczenia. Jest szacowane na podstawie danych dotyczących czasu od rozpoczęcia leczenia do zgonu lub do momentu utraty pacjenta z badania [47]. Informacja na temat przeżycia całkowitego zamieszczona została w dziesięciu badaniach. W dziewięciu pracach OS szacowano za pomocą metody Kaplana–Meiera, w jednym badaniu stosowano estymator aktuarialny (Au 2003).

W sześciu pracach ATO porównywano z innymi schematami terapii (Au 2003, Hu 1999, Hu 2000, Kim 2012, Thomas 2005, Raffoux 2003), sześć badań było jednoramiennych (Alimoghaddam 2011, Leoni 2002, Lazo 2003, Shigeno 2005, Soignet 2001, Westervelt 2001). W części prac w grupie badanej ATO stosowano zarówno w indukcji, jak i w konsolidacji remisji. Wyjątkiem były badania Au 2003 i Leoni 2002, w których w fazie konsolidującej stosowano CT, a także Thomas 2005, gdzie podawano CT + ATRA lub wykonywano przeszczep komórek krwiotwórczych. W pracy Hu 2000 pacjentów z grupy ATO podzielono na dwie podgrupy, różniące się leczeniem konsolidującym, pierwsza z nich po remisji otrzymała monoterapię ATO, druga – leczenie skojarzone ATO + CT. Podobnie w badaniu Hu 1999 część pacjentów otrzymała po remisji AT, a część ATO + CT, aczkolwiek nie podano osobnych wyników dla podgrup. W jednym badaniu Kim 2012 ATO zastosowano tylko w terapii konsolidującej podając pacjentom w fazie indukcji remisji terapię opartą na ATRA i CT.

Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych monoterapią ATO w fazie indukcji wynosiło od 30% do 82% (średnia 65%; mediana 66%). OS w grupach stosujących ATO zarówno w fazie indukcyjnej, jak konsolidującej był podobny (średnia 65%; mediana 63%).

Dobre wyniki odnośnie przeżycia odnotowano w grupie pacjentów leczonych w fazie indukcji ATO, zaś w fazie konsolidacji CT (Au 2003, Leoni 2002). W badaniach tych przeżycie całkowite w dwuletnim okresie czasu wynosiło 82% (Au 2003), zaś w 18-miesięcznym okresie obserwacji – 71% (Leoni 2002). Podobnie wysoki, 77% OS obserwowano w badaniu Thomas 2005, gdzie po uzyskaniu indukcji remisji podawano ATRA + CT lub wykonywano SCT.

ATO vs ATRA + CT

W badaniu Thomas 2005 napisano, że pacjenci leczeni ATO w monoterapii wykazują lepszą przeżywalność w porównaniu z pacjentami leczonymi ATRA + CT. Istotności statystycznej nie podano. W badaniu Hu 2000 dane o przeżywalności w poszczególnych grupach zostały podane dla różnego okresu czasu. Pacjenci leczeni ATO mieli istotnie statystycznie lepsze przeżycie w porównaniu do grupy ATRA + CT. Przeżycia uzyskane w podgrupach różniących się terapią w fazie konsolidującej wydają się natomiast zbliżone (ATO: 66%, ATO + CT: 62%). W badaniu Hu 1999 dane o przeżyciu całkowitym zostały podane sumarycznie dla wszystkich pacjentów (Tabela 9).

W badaniu Kim 2012 odnotowano raportowano brak istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżycia całkowitego pomiędzy pacjentami leczonymi ATO w porównaniu z grupą stosującą ATRA + CT.

ATO vs ATO + ATRA

W randomizowanym badaniu Raffoux 2003 mediana okresu przeżycia wyniosła 21 miesięcy. Szacowany 24-miesięczny OS wynosił w tej pracy 59%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżywalności pomiędzy grupami chorych leczonych ATO lub ATO w kombinacji z ATRA.

Tabela 9. Przeżycie całkowite u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL

Badanie	Czas obserwacji [mies.]	Grupa badana		Grupa kontrolna		p
		N	OS	N	OS	
ATO vs ATRA + CT						
Au 2003	24	21	82%	19	23%	IS
Hu 1999	24	32	30% ± 9% ^a	14	30% ± 9% ^a	p < 0,0005
Hu 2000	GB: I: 10 ; II: 20 GK: 8	32 (I: 21; II: 11)	I: 66% II: 62%	8	37%	p < 0,05
Thomas 2005	24	25	77%	50	51%	b.d.
ATO vs ATO + ATRA						
Raffoux 2003	24	10	59% [35%; 77%]	10	59% [35%; 77%]	ns
ATO – badania jednoramienne						
Alimoghaddam 2011	24	31	81,1%	n.d.	n.d.	n.d.

Badanie	Czas obserwacji [mies.]	Grupa badana		Grupa kontrolna		p
		N	OS	N	OS	
Lazo 2003	24	12	80,0%	n.d.	n.d.	n.d.
Leoni 2002	18	7	71%	n.d.	n.d.	n.d.
Shigeno 2005	24	34	56%	n.d.	n.d.	n.d.
Soignet 2001	18	40	66%	n.d.	n.d.	n.d.
Westervelt 2001	12	10	50%	n.d.	n.d.	n.d.

a) w badaniu podano dane łącznie dla obu grup; dla pacjentów; podano również informację nt. OS u pacjentów z 2 CR, wynosił on $44,4 \pm 12\%$.

8.2. Śmiertelność

Odsetek zgonów wśród pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL oceniano w 15 badaniach włączonych do analizy, w tym 6 z grupą kontrolną oraz 9 jednoramiennych. W połowie prac ATO stosowano zarówno w indukcji, jak i w konsolidacji remisji. Wyjątkiem były badania Au 2003 i Leoni 2002, w których w fazie konsolidującej podawano CT oraz prace Hu 1999, Hu 2000, Wang 2004, gdzie po remisji stosowano terapię skojarzoną ATO + CT⁴, a także badanie Aribi 2006, w którym konsolidacja obejmowała terapię skojarzoną ATO + ATRA + GO i praca Thomas 2005, gdzie podawano CT + ATRA lub wykonywano przeszczep komórek krwiotwórczych. W pracy Lazo 2003 populacja była w tym względzie mieszana (ATO, ATO + CT lub CT). Okres obserwacji w badaniach wynosił od 18 do 55 miesięcy (dane dla badań, w których zamieszczono informację na temat długości okresu obserwacji).

ATO

Odsetek zgonów u pacjentów leczonych monoterapią ATO w indukcji remisji wahał się, w zależności od badania, w granicach od 4% do 43% (średnia 19%, mediana 16%). W badaniach, w których ATO stosowano zarówno w fazie indukcyjnej, jak i konsolidującej odsetek ten był wyższy (średnia 21%, mediana 20%). Odsetki zgonów w populacjach, w których w konsolidacji stosowano inne niż ATO terapie wynosiły:

- CT: 19% (Au 2003, Leoni 2002),
- ATO + CT: 8% (Wang 2004),
- ATO + ATRA + GO: 25% (Arribi 2006),
- ATRA + CT lub SCT: 8% (Thomas 2005).

W większości doniesień nie podano okresu obserwacji, stąd interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona. W większości prac śmiertelność w grupie ATO wynosiła od 8% do 43%.

⁴ W pracy wang 2004 wszyscy pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną, zaś w badaniach Hu 1999 oraz Hu 2000 tylko część, podczas gdy pozostali otrzymywali monoterapię ATO.

Różnorodność uzyskanych wyników może wynikać z różnic w okresie obserwacji i ryzyku wyjściowym, a także z małej liczebności próby odnalezionych badań.

ATO vs ATRA

W badaniu Wang 2004 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zgonów pomiędzy grupą leczoną ATO a ATRA oraz ATO vs ATO + ATRA.

W badaniu Au 2003 ryzyko zgonu w grupie ATO było istotnie statystycznie niższe niż w grupie ATRA + CT. W żadnym z pozostałych 3 badań dla tego porównania nie przedstawiono danych dotyczących ryzyka zgonu w grupie kontrolnej.

ATO vs ATO + CT

W jednym odnalezionym badaniu (Niu 1999) dla porównania ATO vs ATO + CT nie przedstawiono danych dotyczących ryzyka zgonu w grupie ATO + CT, stąd nie ma możliwości przeprowadzenia porównania monoterapii ATO z terapią skojarzoną ATO + CT.

ATO vs ATO + ATRA

W żadnym z 4 badań dla porównania ATO vs ATO + ATRA nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Podsumowanie

Wyniki badań włączonych wskazują na znaczne różnice w odsetku zgonów między badaniami, których przyczyn nie udało się ustalić. W pojedynczych badaniach porównawczych wykazano istotną statystycznie redukcję śmiertelności w grupie ATO względem schematów jednoskładnikowych (ATRA lub CT). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy schematami złożonymi zawierającymi ATO a monoterapią ATO, jak również pomiędzy monoterapią ATO a schematem ATRA + CT. Z uwagi na małe liczebności próby oraz znaczną heterogeniczność badań do uzyskanych wyników należy podchodzić z ostrożnością.

Tabela 10.
Śmiertelność u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [CI95%]	NNT [CI95%]
ATO vs ATO + CT					
Niu 1999	b.d.	4/47 (9%) [§]		b.d.	b.d.

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [CI95%]	NNT [CI95%]
ATO vs ATRA + CT					
Au 2003	36	2/21 (9%)	12/19 (63%)	0,15 [0,04; 0,59]	1,86 [1,27; 3,50]
Hu 1999	30	23/46 (50%) ^a		b.d.	b.d.
Hu 2000	b.d.	5/32 (16%)	b.d.	b.d.	b.d.
Thomas 2005	30 ^b	2/25 (8%)	b.d.	b.d.	b.d.
ATO vs ATRA					
Wang 2004	36	2/25 (8%)	5/15 (33%)	0,24 [0,05; 1,09]	ns
ATO vs ATO + ATRA					
Niu 1999	b.d.	4/47 (9%) ^c		b.d.	b.d.
Raffoux 2003	wczesne ^g	2/10 (20%)	0/10 (0%)	5,00 [0,27; 92,62;]	ns
Thirugnanam 2009	b.d.	1/23 (4%) ^e	3/14 (21%) ^f	0,20 [0,02; 1,77]	ns
Wang 2004	36	2/25 (8%)	3/28 (7%)	0,75 [0,14; 4,11,47]	ns
ATO – badania jednoramienne					
Almoghaddam 2011	32 ^b	4/31 (13%)	n.d.	n.d.	n.d.
Aribi 2006	36 (4–55) ^d	2/8 (25%)	n.d.	n.d.	n.d.
Camacho 2000	b.d.	1/26 (4%)	n.d.	n.d.	n.d.
Huang 1998	b.d.	3/7 (43%)	n.d.	n.d.	n.d.
Lazo 2003	27 (15–45) ^d	2/12 (17%)	n.d.	n.d.	n.d.
Leoni 2002	18	2/7 (29%)	n.d.	n.d.	n.d.
Soignet 2001	b.d.	14/40 (35%)	n.d.	n.d.	n.d.
Westervelt 2001	b.d.	3/10 (30%)	n.d.	n.d.	n.d.
GRADE: niski					

a) w badaniu podano jedynie łączną liczbę zgonów u wszystkich pacjentów; b) mediana c) w badaniu podano jedynie łączną liczbę zgonów u wszystkich pacjentów (3 grupy: ATO, ATO + ATRA, ATO + CT); d) mediana (zakres); e) dwóch pacjentów z grupy AT) otrzymało ATO + ATRA + CT f) część pacjentów stosowała dodatkowo CT, natomiast 1 otrzymał monoterapię ATO; g) szczegółowe wyniki podano jedynie dla wczesnych zgonów. Ogólna liczba zgonów w badaniu Raffoux 2003 nie różniła się w istotny statystyczny sposób pomiędzy grupami.

8.3. Uzyskanie remisji całkowitej

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) po terapii indukcyjnej za pomocą ATO był oceniany we wszystkich badaniach włączonych do analizy. W 8 pracach monoterapię ATO porównywano z innymi opcjami terapeutycznymi, w tym w jednym badaniu ze schematem ATO + CT (Niu 1999), w 4 badaniach z ATRA + CT (Au 2003, Hu 1999, Hu 2000, Thomas 2005), w jednym z monoterapią ATRA (Wang 2004) oraz w czterech z kombinacją ATO + ATRA (Niu 1999, Raffoux 2003, Thirugnanam 2009⁵, Wang 2004). Z kolei w 11 jednoramiennych badaniach, wszyscy pacjenci otrzymywali ATO (Alimoghaddam 2011, Aribi 2006, Camacho 2000, Carmosino 2004, Fox 2008, Huang 1998, Lazo 2003, Leoni 2002, Shigeno 2005, Soignet 2001, Westervelt 2001,).

ATO

W grupie leczonej monoterapią ATO (łącznie 428 pacjentów) remisję całkowitą, w zależności od badania, uzyskało od 56% do 100% pacjentów (średnia 82%, mediana 85%).

ATO vs ATRA

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupą ATO w porównaniu do grupy ATRA.

ATO vs ATRA + CT

W 3 badaniach odsetek pacjentów uzyskujących remisję całkowitą był istotnie statystycznie wyższy w grupie ATO niż w przypadku terapii ATRA + CT, natomiast w jednym różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

ATO vs ATO + CT

W jednym badaniu stwierdzono, że dodanie CT do ATO nie przyczynia się do znamienego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących remisję całkowitą.

ATO vs ATO + ATRA

W żadnym z czterech badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATO a schematem zawierającym ATO i ATRA w odsetku pacjentów z remisją całkowitą.

⁵ W badaniu Thirugnanam 2009 część pacjentów w grupie ATO + ATRA stosowało również CT (antracykliny).

Podsumowanie

Schematy zawierające ATO stosowane u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze od schematów nie zawierających ATO (ATRA, ATRA + CT, CT). Nie zaobserwowano natomiast różnic pomiędzy monoterapią ATO a schematami zawierającymi ATO i CT lub ATRA.

Tabela 11.
Uzyskanie CR u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL

Badanie	Definicja CR	Grupa badana	Grupa kontrolna	RB [95%CI]	NNT [95%CI]
ATO vs ATO + CT					
Niu 1999	brak klinicznych objawów APL, hemoglobina >10 g/dl (bez transfuzji), neutrofile >1,53 x 10 ⁹ /l, płytki krwi >100 x 10 ⁹ , <5% promielocytów, brak komórek leukemicznych z pałeczkami Auera	26/31 (84%)	9/11 (82%)	1,03 [0,75; 1,41]	ns
ATO vs ATRA + CT					
Au 2003	b.d.	21/21 (100%)	9/19 (47%)	2,06 [1,29; 3,28]	1,90 [1,33; 3,35]
Hu 1999	b.d.	29/32 (91%)	1/14 (7,1%)	12,69 [1,91; 84,15]] ^a	1,20 [1,00; 1,50]
Hu 2000	b.d.	29/32 (91%)	2/8 (25%)	3,63 [1,09; 12,10]	1,52 [1,03; 2,94]
Thomas 2005	b.d.	21/25 (84%)	45/50 (90%)	0,93 [0,77; 1,13]	ns
ATO vs ATRA					
Wang 2004	brak klinicznych objawów APL; <5% promielocytów w szpiku, Hb > 100 g/l (bez transfuzji); neutrofile >1,5 x 10 ⁹ /l; liczba płytek > 100 x 10 ⁹ /l	14/25 (56%)	3/15 (20%)	2,80 [0,96; 8,16]	2,78 [1,56; 12,62]
ATO vs ATO + ATRA					
Niu 1999	b.d.	26/31 (84%)	5/5 (100%)	0,90 [0,68; 1,21]	ns
Raffoux 2003	Kryteria zgodne z definicją NCI [61]	8/10 (80%)	8/10 (80%)	1,00 [0,65; 1,55]	ns

Badanie	Definicja CR	Grupa badana	Grupa kontrolna	RB [95%CI]	NNT [95%CI]
Thirugnanam 2009	Brak klinicznych dowodów na ALP, ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, $\leq 5\%$ blastów i promielocytów w szpiku	22/23 (96%) ^c	13/14 (93%) ^d	1,03 [0,87; 1,22]	ns
Wang 2004	brak klinicznych objawów APL; $< 5\%$ promielocytów w szpiku, Hb > 100 g/l (bez transfuzji); neutrofile: $> 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$	14/25 (56%)	20/28 (71%)	0,78 [0,52; 1,19] ^b	ns
ATO – badania jednoramienne					
Alimoghaddam 2011	$< 5\%$ blastów oraz brak niedojrzałych komórek w krwi obwodowej, normalizacja liczby ANC i liczby płytek	24/31 (77%)	n.d.	n.d.	n.d.
Aribi 2006	$\leq 5\%$ blastów i nieprawidłowych promielocytów w szpiku, ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$	8/8 (100%)	n.d.	n.d.	n.d.
Camacho 2000	brak widocznych blastów i promielocytów białaczkowych we krwi; pozostałe blasty stanowią $\leq 5\%$ komórek jednojądrzastych w szpiku	23/26 ^c (88%)	n.d.	n.d.	n.d.
Carmosino 2004	$\leq 5\%$ promielocytów białaczkowych w szpiku kostnym, ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$	8/11 (73%)	n.d.	n.d.	n.d.
Fox 2008	$< 5\%$ blastów w szpiku kostnym; brak blastów w krwi obwodowej; brak pozaszpikowej lokalizacji choroby (<i>extramedullary disease</i>); ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$	11/13 (85%)	n.d.	n.d.	n.d.
Huang 1998	b.d.	4/7 ^d (57%)	n.d.	n.d.	n.d.
Lazo 2003	$\leq 5\%$ blastów i nieprawidłowych promielocytów w szpiku, ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$	12/12 (100%)	n.d.	n.d.	n.d.
Leoni 2002	$< 5\%$ blastów i promielocytów w szpiku; wzrost liczby dojrzałych komórek we krwi	6/7 (86%)	n.d.	n.d.	n.d.

Badanie	Definicja CR	Grupa badana	Grupa kontrolna	RB [95%CI]	NNT [95%CI]
Shigeno 2005	$\leq 5\%$ blastów w szpiku, $\geq 3 \times 10^9/l$ leukocytów w krwi obwodowej lub ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$	31/34 ^e (91%)	n.d.	n.d.	n.d.
Soignet 2001	$\leq 5\%$ blastów w szpiku, $\geq 3 \times 10^9/l$ leukocytów w krwi obwodowej lub ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$	34/40 (85%)	n.d.	n.d.	n.d.
Westervelt 2001	b.d.	6/10 (60%)	n.d.	n.d.	n.d.
GRADE: niski					

a) $p < 0,0001$; b) $p < 0,05$; c) dwóch pacjentów z grupy ATO otrzymało ATO + ATRA + CT; d) część pacjentów stosowała dodatkowo CT, natomiast 1 otrzymał monoterapię ATO.

8.4. Czas do uzyskania całkowitej remisji

Czas do uzyskania całkowitej remisji (CR) raportowano w 14 badaniach, w tym 5 z grupą kontrolną oraz dziewięciu jednoramiennych.

ATO

W grupie leczonej monoterapią ATO średnie czasy do uzyskania remisji całkowitej wahały się, w zależności od badania od 30 do 59 dni, natomiast wartości czasu do uzyskania CR u poszczególnych pacjentów mieściły się w granicach od 14 do 85 dni.

ATO vs ATRA

W badaniu (Wang 2004) stwierdzono, że czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ATO w porównaniu z grupą ATRA.

ATO vs ATRA + CT

W badaniu porównującym ATO vs ATRA + CT nie przedstawiono analizy statystycznej, jednakże podane wartości średnie oraz zakresy wartości były zbliżone w grupach.

ATO vs ATO + CT

W jednym badaniu (Niu 1999) średni czas uzyskania CR w grupie ATO + CT wynosił 30 dni, a w grupie CT 35 dni. Nie przedstawiono wyników analizy statystycznej dla porównania ATO z ATO + CT.

ATO vs ATO + ATRA

Średni czasy uzyskania CR w grupach ATO i ATO + ATRA były zbliżone, przy czym w jednym badaniu różnice nie były znamienne statystycznie, w drugim nie podano wyników analizy statystycznej, natomiast w kolejnym wykazano różnicę na korzyść ATO + ATRA.

Podsumowanie

Czas do uzyskania CR u poszczególnych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL w przypadku stosowania ATO wahał się od 14 do 85 dni, przy czym wartości średnie w badaniach oscyływały w granicach od 30 do 59 dni. W większości badań porównawczych nie wykazano różnic pomiędzy ATO a grupami kontrolnymi lub nie podano danych o istotności statystycznej.

Tabela 12.
Czas do uzyskania CR [dni] u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL

Badanie	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wartość p
ATO vs ATO + CT			
Niu 1999	30 (17–76)	35 (25–63)	b.d.
ATO vs ATRA + CT			
Thomas 2005	49 (b.d.)	47 (b.d.)	b.d.
ATO vs ATRA			
Wang 2004	43 (36–55)	32 (28–39)	<0,05
ATO vs ATO + ATRA			
Niu 1999	30 (17–76)	39 (19–46)	b.d.
Raffoux 2003	42 (14–81)	42 (28–86)	0,58
Wang 2004	43 (36–55)	33 (25–42)	<0,05
ATO – badania jednoramienne			
Almoghaddam 2011	30	n.d.	n.d.
Aribi 2006	39 (21–56)	n.d.	n.d.
Camacho 2000	47 (15–83)	n.d.	n.d.
Carmosino 2004	37,5 (28–50)	n.d.	n.d.
Fox 2008	20 (17–20) ^a	n.d.	n.d.
Lazo 2003	52 (27–75)	n.d.	n.d.
Leoni 2002	33,5 (28–40)	n.d.	n.d.
Shigeno 2005	46 (25–60)	n.d.	n.d.
Soignet 2001	59 (28–85) ^b	n.d.	n.d.
GRADE: niski			

a) mediana (zakres) dawek ATO do uzyskania CR, b) w publikacji podano również wyniki dla remisji szpikowej: 35 (20–85); I – pacjenci, którzy jako konsolidację otrzymywali ATO w monoterapii; II - pacjenci, którzy jako konsolidację otrzymywali ATO + CT.

8.5. Uzyskanie remisji molekularnej

Uzyskanie remisji molekularnej raportowano w 11 badaniach. We wszystkich pracach uzyskanie remisji molekularnej oceniano tylko wśród pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą. W dwóch badaniach monoterapię ATO porównywano z terapią łączoną ATO + ATRA oraz w jednym z kombinacją ATRA + CT, pozostałe 8 prac to badania jednoramienne. W większości prac ATO stosowano zarówno w indukcji, jak i w konsolidacji remisji. Wyjątkiem były badania

Leoni 2002, w których w fazie konsolidującej podawano CT oraz Arribi 2006, gdzie konsolidacja obejmowała terapię skojarzoną ATO + ATRA + GO. W pracy Lazo 2003 populacja była w tym względzie mieszana (ATO, ATO + CT lub CT), zaś w badaniu Fox 2008 nie podano żadnych informacji na temat stosowanej terapii konsolidacyjnej.

ATO

W odnalezionych badaniach nierandomizowanych remisję molekularną uzyskało od 38% do 100% pacjentów z remisją całkowitą po monoterapii ATO (średnia 74%, mediana 83%). W badaniu randomizowanym (20 pacjentów) remisję molekularną uzyskało 25% pacjentów leczonych monoterapią ATO oraz 13% pacjentów leczonych kombinacją ATO + ATRA. Różnica nie była istotna statystycznie (RB = 2,00 [0,22; 17,89]).

ATO vs ATRA + CT

W badaniu Thomas 2005 wyniki podano tylko dla grupy ATO, dlatego nie ma możliwości porównania obu schematów.

ATO vs ATO + ATRA

W pracy Raffoux 2003 remisję molekularną stwierdzono u 2 pacjentów z grupy ATO i u jednego z grupy ATO + ATRA. W badaniu Thirugnanam 2009, w którym część pacjentów w grupie ATO + ATRA stosowało również CT (antracykliny), remisję molekularną stwierdzono u wszystkich pacjentów, którzy uzyskali remisję w grupie ATO + ATRA oraz u 86% spośród pacjentów z remisją w grupie ATO.

Tabela 13.
Uzyskanie remisji molekularnej u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL

Badanie	Definicja MR	Grupa badana	Grupa kontrolna	RB [95%CI]	NNT [95%CI]
ATO vs ATRA + CT					
Thomas 2005	b.d.	8/21 (38%)	b.d.	n.d.	n.d.
ATO vs ATO + ATRA					
Raffoux 2003	negatywny wynik testu (PCR) na obecność PML/RAR α	2/8 (25%)	1/8 (13%)	2,00 [0,22; 17,89]	ns
Thirugnanam 2009	bd	19/22 (86%) ^d	13/13 (100%) ^e	0,88 [0,72; 1,07]	ns
ATO – badania jednoramienne					
Aribi 2006	negatywny wynik testu PCR	8/8 (100%)	n.d.	n.d.	n.d.
Carmosino 2004	negatywny wynik testu (RT-PCR) na obecność transkryptu PML/RAR α	8/8 (100%) ^a	n.d.	n.d.	n.d.
Fox 2008	negatywny wynik testu (RT-PCR) na obecność PML/RAR α	3/7 (43%) ^b	n.d.	n.d.	n.d.
Lazo 2003	negatywny wynik testu (PCR) na obecność PML/RAR α	7/10 ^c (100%)	n.d.	n.d.	n.d.
Leoni 2002	b.d.	5/6 (83%)	n.d.	n.d.	n.d.
Shigeno 2005	negatywny wynik testu (PCR) na obecność PML/RAR α	18/25 (72%) ^b	n.d.	n.d.	n.d.
Soignet 2001	b.d.	25/29 (86%) ^b	n.d.	n.d.	n.d.
Westervelt 2001	negatywny wynik testu RT-PCR na obecność transkryptu PML/RAR	5/6 (83%)	n.d.	n.d.	n.d.
GRADE: niski					

a) remisja molekularna u 6 pacjentów po terapii indukcyjnej, u 2 po konsolidacji; b) test PCR wykonany tylko u części pacjentów z CR; c) w czasie remisji hematologicznej remisję molekularną uzyskali 7/10 pacjentów, u których wykonano RT-PCR; pozostali pacjenci remisję molekularną uzyskali po dodatkowym leczeniu (2 osoby po 1 dodatkowym cyklu ATO, 1 po 2 dodatkowych cyklach ATO), u pozostałych 2 osób wykonano PCR 3 i 6 miesięcy po remisji hematologicznej uzyskując wynik negatywny; d) dwóch pacjentów z grupy AT) otrzymało ATO + ATRA + CT e) część pacjentów stosowała dodatkowo CT, natomiast 1 otrzymał monoterapię ATO.

8.6. Nawroty

Odsetek pacjentów z nawrotami raportowano w 10 badaniach – w pięciu jednoramiennych i pięciu z grupą kontrolną. W pięciu pracach ATO stosowano zarówno w indukcji, jak i w konsolidacji remisji. W badaniu Au 2003 w ramach konsolidacji podawano CT, w dwóch kolejnych pracach (Hu 1999 i Hu 2000) część pacjentów otrzymywała ATO, a pozostali ATO + CT, natomiast w badaniu Thomas 2005 część pacjentów otrzymała ATRA + CT, a część SCT. Mieszana populacja była również w badaniu Lazo 2003, w którym jako terapię konsolidującą podawano ATO, ATO + CT lub CT. Okres obserwacji wynosił od 7 do 36 miesięcy.

Nawrót definiowano jako obecność w szpiku kostnym $\leq 5\%$ blastów lub nieprawidłowych promielocytów lub pojawienie się białaczkowych leukocytów we krwi obwodowej.

W większości prac w grupie ATO ryzyko nawrotu mieściło się w granicach od 14% do 83% (średnia 42%; mediana 31%). Wyższe wartości, przekraczające 50%, odnotowano w 3 doniesieniach, w których liczebność próby była bardzo niewielka (poniżej 10 osób).

W badaniach, w których ATO stosowano zarówno w fazie indukcyjnej, jak i konsolidującej odsetki te były wyższe (średnia 60%; mediana 57%). Odsetek nawrotów w badaniu, w których w konsolidacji stosowano CT wynosił 38%, zaś w pozostałych pracach (populacja mieszana) 48%.

W większości prac z grupą kontrolną nie podano danych wystarczających do przeprowadzenia porównania ATO z innymi schematami. Jedynym wyjątkiem było badanie Au 2003, w którym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem ATO vs ATRA + CT.

Tabela 14.
Wystąpienie nawrotu u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL

Badanie	Okres obs. [mies.]	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [CI95%]	NNT [CI95%]
ATO vs ATRA + CT					
Au 2003	36	8/21 (38%)	2/9 (22%)	1,71 [0,45; 6,54]	NS
Hu 1999	30	11/30 (37%) ^a		b.d.	b.d.
Hu 2000	b.d.	10/32 (31%)	b.d.	b.d.	b.d.
Thomas 2005	30	3/25 (14%)	b.d.	b.d.	b.d.
ATO vs ATO + ATRA					
Raffoux 2003	21	5/16 (31%) ^a		b.d.	b.d.
ATO – badania jednoramienne					
Alimoghaddam 2011	32 (bd) ^e	10/24 (42%)	n.d.	n.d.	n.d.
Carmosino 2004	b.d.	5/8 (63%) ^c	n.d.	n.d.	n.d.
Huang 1998	7	2/4 (50%)	n.d.	n.d.	n.d.
Lazo 2003	98 tyg. (37–181) ^e	3/12 (25%) ^d	n.d.	n.d.	n.d.
Westervelt 2001	b.d.	5/6 (83%) ^c	n.d.	n.d.	n.d.
GRADE: niski					

a) w badaniu podano dane łączne dla obu grup pacjentów, b) pacjent po uzyskaniu CR odmówił dalszej chemioterapii i zmarł w 40 tygodniu; c) wszyscy pacjenci z nawrotami zmarli d) 2 z nich uzyskało kolejną CR (jeden po terapii ATRA drugi po BMT), trzeci zmarł; e) mediana (zakres).

8.7. Przeżycie wolne od choroby

Przeżycie wolne od choroby było oceniane w pięciu badaniach. W dwóch badaniach (Alimoghaddam 2011, Hu 2000) złożony punkt końcowy definiowany był jako odsetek pacjentów, u których po uprzednim uzyskaniu remisji całkowitej nie nastąpił zgon, nawrót lub zakończenie zbierania danych. W kolejnych dwóch badaniach (Shigeno 2005, Raffoux 2003) złożony punkt końcowy był definiowany jako odsetek pacjentów, u których po uprzednim uzyskaniu CR nie nastąpił zgon lub nawrót. W badaniu Kim 2012 nie podano informacji dotyczącej definicji punktu końcowego.

W badaniu Hu 2000 część pacjentów po remisji otrzymała ATO, a część terapię skojarzoną ATO + CT, natomiast w pracach Alimoghaddam 2011, Shigeno 2005 oraz Raffoux 2003 monoterapię ATO podawano zarówno w indukcji remisji, jak i w konsolidacji remisji (Tabela 15).

W jednym badaniu Kim 2012 ATO zastosowano tylko w terapii konsolidującej podając pacjentom w fazie indukcji remisji terapię opartą na ATRA i CT.

ATO

Przeżycie bez nawrotu choroby w 2-letnim horyzoncie czasowym u pacjentów otrzymujących w indukcji remisji monoterapię ATO wynosiło od 17% do 85%. Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby u pacjentów leczonych monoterapią ATO raportowana w pracy Alimoghaddam 2011 wyniosła 29 miesięcy.

ATO vs ATRA + CT

W badaniu Hu 2000 przedstawiono osobne wyniki dla podgrup różniących się terapią konsolidującą. EFS wynosił 66% w podgrupie ATO oraz 46% w podgrupie ATO + CT. Istotności statystycznej różnic nie podano.

W badaniu Kim 2012 podano, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie długości czasu przeżycia wolnego od zdarzeń pomiędzy pacjentami leczonymi ATO w porównaniu z grupą stosującą ATRA + CT.

ATO vs ATO + ATRA

W badaniu Raffoux 2003, porównującym monoterapię ATO z kombinacją ATO + ATRA przeżycie bez nawrotu choroby oszacowane łącznie dla obu grup wynosiło 59% w okresie 2 lat. Podano również, że różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 15.
Przeżycie wolne od choroby u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Grupa badana		Grupa kontrolna		p
		N	EFS	N	EFS	
ATO vs ATRA + CT						
Hu 2000 ^a	GB: 20 ; GB _{II} : 10 GK: 8	32 (I: 21; II: 11)	I: 66% II: 46%	8	25%	b.d.
ATO – badania jednoramienne						
Shigeno 2005	24	34	17%	n.d.	n.d.	n.d.
Alimoghaddam 2011	12	24	85%	n.d.	n.d.	n.d.
	24	24	54,6%	n.d.	n.d.	n.d.
ATO vs ATO + ATRA						
Raffoux	24	10	59%	10	59%	ns

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Grupa badana		Grupa kontrolna		p
		N	EFS	N	EFS	
2003			[29%; 80%] ^a		[29%; 80%] ^b	

a) w badaniu przedstawiono osobne wyniki dla podgrup różniących się terapią konsolidującą: w grupie I stosowano ATO zaś w grupie II ATO + CT; b) podano wynik łączny dla obydwu grup oraz informację, że nie było pomiędzy nimi różnic.

8.8. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (*Relapse Free Survival*) było oceniane w 2 badaniach włączonych do analizy, w tym w jednym z grupą kontrolną oraz w 1 jednoramiennych. Okres obserwacji wahał się od 18 do 24 miesięcy. W pracach Soignet 2001 oraz Thomas 2005, monoterapię ATO podawano zarówno w indukcji remisji, jak i w konsolidacji remisji. W badaniu Soignet 2001 pacjentom podawano wyłącznie ATO, podczas gdy w pracy Thomas 2005 stosowano ATRA + CT lub przeszczepiano komórki krwiotwórcze. W pracy Kim 2012 gdzie ATO stosowano wyłącznie w fazie konsolidacji, jedna grupa otrzymywała ATO podczas gdy druga grupa ATRA + CT.

ATO

Przeżycie bez nawrotu choroby w 2-letnim horyzoncie czasowym u pacjentów otrzymujących w indukcji remisji monoterapię ATO wynosiło od 56% do 90% (średnia 73%; mediana 73%). Wysoki 90% RFS odnotowano w pracy Thomas 2005.

ATO vs ATRA + CT

Przeżycie bez nawrotu choroby w grupie pacjentów leczonych kombinacją ATRA i CT wynosiło 47%. W grupie ATO RFS wynosiło 90%. Nie podano informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic pomiędzy grupami ATO i ATRA + CT (Tabela 16).

W badaniu Kim 2012 podano, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżycia bez nawrotu choroby pomiędzy pacjentami leczonymi ATO w porównaniu z grupą stosującą ATRA + CT w fazie konsolidacyjnej.

Tabela 16.
Przeżycie bez nawrotu choroby u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Grupa badana		Grupa kontrolna		p
		N	RFS	N	RFS	
ATO vs ATRA + CT						
Thomas 2005	24	25	90%	50	47%	b.d.

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Grupa badana		Grupa kontrolna		p
		N	RFS	N	RFS	
ATO – badania jednoramienne						
Soignet 2001	18	40	56%	n.d	n.d	n.d
GRADE: niski						

8.9. Działania niepożądane

Informacje o występowaniu działań niepożądanych raportowano w 15 badaniach, w tym w dwóch dwuramiennych (Raffluox 2006, Thomas 2005.), dwóch trójramiennych (Niu 1999, Wang 2004) oraz 11 jednoramiennych (Alimoghaddam 2011, Aribi 2006, Camacho 2000, Carosino 2004, Fox 2008, Huang 1998, Lazo 2003, Leoni 2002, Shigeno 2005, Soignet 2001, Westervelt 2001). W pozostałych pracach zdarzeń niepożądanych nie opisano.

W większości prac ATO stosowano zarówno w indukcji, jak i w konsolidacji remisji. Wyjątkiem były badania Au 2003 i Leoni 2002, w których w fazie konsolidującej podawano CT oraz prace Hu 1999, Hu 2000, Wang 2004, gdzie po remisji stosowano terapię skojarzoną ATO + CT⁶, a także badanie Arribi 2006, w którym konsolidacja obejmowała terapię skojarzoną ATO + ATRA + GO. W pracy Lazo 2003 populacja była w tym względzie mieszana (ATO, ATO + CT lub CT), w badaniu Fox 2008 nie podano żadnych danych na temat konsolidacji.

Profil bezpieczeństwa ATO

W analizie bezpieczeństwa trójtlenku arsenu uwzględniono dane dotyczące zarówno monoterapii, jak również terapii złożonej (ATO + ATRA, ATO + CT). Do najczęściej raportowanych i jednocześnie najcięższych działań niepożądanych trójtlenku arsenu należą:

- hiperleukocytoza (raportowane u 71 ze 131 osób w 5 badaniach),
- wydłużenie odstępu QT w EKG (deklarowane u 51 ze 129 pacjentów w 8 badaniach),
- zespół aktywacji leukocytów (łącznie 40 ze 156 pacjentów w 7 badaniach),
- neuropatia obwodowa (łącznie 26 ze 140 pacjentów w 8 badaniach).

Wśród pozostałych często raportowanych działań niepożądanych występowały:

- wysypka lub zapalenie skóry (raportowane w 7 badaniach),
- biegunka (raportowane w 6 badaniach),
- zapalenie płuc (raportowane w 4 badaniach).

⁶ W pracy wang 2004 wszyscy pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną, zaś w badaniach Hu 1999 oraz Hu 2000 tylko część, podczas gdy pozostali otrzymywali monoterapię ATO.

Do istotnych ze względu na ciężkość przebiegu zdarzeń niepożądanych obserwowanych u chorych leczonych ATO należą:

- krwawienie do mózgu (3 z 11 pacjentów w 1 badaniu),
- całkowity blok przedsionkowo-komorowy (1 z 7 pacjentów w 1 badaniu),
- oraz ostra niewydolność nerek (1 z 7 pacjentów w 1 badaniu),
- zapalenie trzustki (2 z 25 pacjentów 2 badaniach),
- posocznica bakteryjna (3 z 15 pacjentów w 2 badaniach),
- gorączka neutropeniczna (4 ze 23 pacjentów w 2 badaniach).

W dwóch badaniach raportowano dane na temat działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. W badaniu Soignet 2001 jeden pacjent zaprzestał stosowania ATO z powodu wystąpienia obwodowej neuropatii, natomiast drugi z powodu drgawek i krwotoku płucnego (obydwaj pacjenci uzyskali wcześniej remisję). W badaniu Shigeno 2005 leczenie ATO przerwał jeden pacjent z powodu arytmii typu *torsade de pointes*, która wystąpiła w trakcie równoczesnej terapii flukonazolem z powodu grzybicy. Działania niepożądane, których wystąpienie skutkowało redukcją dawki ATO raportowano w trzech badaniach. W pracy Lazo 2003 u dwóch pacjentów dawkę zmniejszono do 0,11 mg/kg wskutek wystąpienia silnych bólów brzucha oraz zatrzymania płynów. W badaniu Westervelt 2001 stwierdzono 2 nagłe zgony u pacjentów otyłych, u których stosowano dawkę dostosowaną do masy ciała. W związku z tym u pozostałych osób otyłych dawkę obliczano na podstawie masy ciała należnej dla danego wzrostu (a nie do rzeczywistej masy ciała). W pracy Aribi 2007 dawkę ATO zredukowano u jednej pacjentki z powodu wystąpienia krwawienia z pochwy.

Najważniejsze działania niepożądane u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 17). Szczegółowy wykaz wszystkich działań niepożądanych raportowanych u pacjentów przyjmujących ATO umieszczono w Aneksie (Tabela 46).

Tabela 17.
Najważniejsze działania niepożądane u pacjentów leczonych ATO

Działanie niepożądane	Liczba badań raportujących	N	n	%	Źródło
Hiperleukocytoza	5	131	71	54,19	Camacho 2000, Carmosino 2004, Leoni 2002, Soignet 2001, Niu 1999
Wydłużenie odstępu QT w EKG	8	129	51	39,53	Carmosino 2004, Fox 2008, Huang 1998, Leoni 2002, Shigeno 2005, Westervelt 2001, Raffoux 2003, Thomas 2005
Wysypka/zapalenie skóry	7	161	58	36,24	Fox 2008, Huang 1998, Lazo 2003, Leoni 2002, Shigeno 2005, Soignet 2001, Niu 1999
Biegunka	6	127	39	30,70	Aribi 2007, Fox 2008, Shigeno 2005, Soignet 2001, Westervelt 2001, Raffoux 2003
Krwawienie do mózgu	1	11	3	27,27	Carmosino 2004
Zespół aktywacji leukocytów	7	156	40	25,64	Alimoghaddam 2011, Camacho 2000, Carmosino 2004, Shigeno 2005, Soignet 2001, Raffoux 2003, Thomas 2005
Sepsa bakteryjna	2	15	3	20,00	Aribi 2007, Leoni 2002
Neuropatia obwodowa	8	140	26	18,57	Aribi 2007, Carmosino 2004, Fox 2008, Huang 1998, Lazo 2003, Shigeno 2005, Raffoux 2003, Niu 1999
Gorączka neutropeniczna	2	23	4	17,39	Aribi 2007, Fox 2008
Ostra niewydolność nerek	1	7	1	14,28	Huang 1998
Całkowity blok przedsionkowo-komorowy	1	7	1	14,28	Huang 1998
Zapalenie płuc	4	39	5	12,82	Fox 2008, Huang 1998, Leoni 2002, Westervelt 2001
Zapalenie trzustki	2	25	2	8,00	Fox 2008, Westervelt 2001

Porównawcza analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa ATO z innymi schematami terapeutycznymi przedstawiono w 4 pracach (Niu 1999, Raffoux 2003; Thomas 2005, Wang 2004). Szczegółowe

wartości liczbowe umożliwiające ocenę ilościową przedstawiono jedynie w dwóch pracach (Raffoux 2003; Thomas 2005). W badaniu Raffoux 2003 monoterapię ATO porównywano z terapią skojarzoną ATO + ATRA, natomiast w pracy Thomas 2005 z kombinacją ATRA + CT. Ryzyko wystąpienie działań niepożądanych związanych z monoterapią ATO było zbliżone do ryzyka w grupie leczonej schematem złożonym, z wyjątkiem infekcji, które częściej odnotowywano w grupie ATRA + CT niż w grupie ATO (RR = 0,52 [0,25; 0,95]).

W pracy Niu 1999 wystąpienie działań niepożądanych raportowano łącznie dla wszystkich grup (ATO, ATO + CT, ATO + ATRA). W badaniu podano informację, że częstość działań niepożądanych we wszystkich grupach była zbliżona. W badaniu Wang 2004 uczestniczyli zarówno pacjenci z nowo zdiagnozowaną, jak i nawrotową APL, a wyniki dotyczące bezpieczeństwa podano łącznie dla wszystkich pacjentów. Przedstawiono natomiast ogólne wnioski (bez wartości liczbowych) dotyczące populacji z nawrotami, z których wynika, że terapia ATRA wiązała się z większą częstością wysięku osierdziowego lub opłucnowego, DIC (zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), reakcjami skórnymi, bólem głowy, dusznością, bólami kostnymi, natomiast monoterapia ATO skutkowałą częstymi uszkodzenia wątroby, kombinacja ATO z ATRA nie wiązała się ze zwiększeniem częstości działań niepożądanych w porównaniu do samego ATO. Zestawienie działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach porównawczych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18), szczegółowe wyniki w postaci parametrów względnych i bezwzględnych umieszczono w Aneksie (Rozdz. 17.8.1).

Tabela 18.
Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL – porównanie ATO vs inne schematy terapeutyczne

Działania niepożądane	Raffoux 2003		Thomas 2005	
	ATO	ATO + ATRA	ATO	ATRA + CT
Zwiększenie masy ciała	6/10 (60%)	6/10 (60%)	b.d.	b.d.
Zwiększenie poziomu transaminaz	5/10 (50%)	4/10 (40%)	b.d.	b.d.
Hipokaliemia	4/10 (40%)	3/10 (30%)	b.d.	b.d.
Zespół aktywacji leukocytów	3/10 (30%)	4/10 (40%)	4/25 (18%)	7/50 (14%)
Wydłużenie odstępu QT w EKG	3/10 (30%)	2/10 (20%)	3/25 (11%)	b.d.
Hiperglikemia	3/10 (30%)	2/10 (20%)	b.d.	b.d.
Infekcja	b.d.	b.d.	7/25 (27%) ^a	27/50 (54%) ^a
Wymioty	2/10 (20%)	3/10 (30%)	b.d.	b.d.
Zakrzepica żył głębokich	2/10 (20%)	0/10 (0%)	b.d.	b.d.
Ból głowy	1/10 (10%)	5/10 (50%)	b.d.	b.d.
Biegunka	1/10 (10%)	3/10 (30%)	b.d.	b.d.
Neuropatia obwodowa	0/10 (0%)	2/10 (20%)	b.d.	b.d.

a) różnica istotna statystycznie.

9. WYNIKI DODATKOWEJ ANALIZY KLINICZNEJ U PACJENTÓW Z NOWO ZDIAGNOZOWANĄ APL

9.1. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (*Overall Survival, OS*) jest parametrem, który określa odsetek pacjentów, którzy pozostaną żywi po upływie określonego czasu licząc od rozpoczęcia leczenia. Jest szacowane na podstawie danych dotyczących czasu od rozpoczęcia leczenia do zgonu lub do momentu utraty pacjenta z badania [47]. Informacja na temat OS zamieszczona została w trzech badaniach. W dwóch pracach porównywano ATO z monoterapią ATRA (Jun 1998). Z kolei w badaniu Powell 2010 pacjenci byli leczeni ATO w skojarzeniu z ATRA i CT w terapii konsolidacyjnej po uprzedniej terapii indukcyjnej schematem ATRA + CT. W pracy Jun 1998 nie podano metody estymacji OS, natomiast w badaniu Powell 2010 przeżycie całkowite szacowano za pomocą metody Kapłana-Meiera.

W badaniu Jun 1998 w 7-letnim okresie obserwacji wskaźnik całkowitego przeżycia w grupie pacjentów leczonych ATO wynosił 59%, a w grupie ATRA 41%. Różnica była istotna statystycznie. W pracy Powell 2010 nie zaobserwowano natomiast znamienych statystycznie różnic odnośnie przeżycia całkowitego pomiędzy schematem ATO + ATRA + CT a schematem ATRA + CT po 36 miesiącach obserwacji (Tabela 19)

Tabela 19.
Przeżycie całkowite u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL

Badanie	Czas obserwacji [mies.]	Grupa badana	Grupa kontrolna	P
ATO vs ATRA				
Jun 1998	84	59%	41%	<0,001
ATO + ATRA + CT vs ATRA + CT w terapii konsolidacyjnej				
Powell 2010	36	86%	81%	0,07
GRADE: niski				

9.2. Śmiertelność

Odsetek zgonów wśród pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL był oceniany w dwóch badaniach włączonych do analizy (Powell 2010, Shen 2004), natomiast w pracy Jun 1998 zamieszczono informacje o śmiertelności względnej (*relative mortality*) w grupie pacjentów leczonych ATO lub ATRA. W doniesieniu konferencyjnym Ades 2010 (wyniki opublikowano

wyłącznie w postaci abstraktu) nie podano definicji punktu końcowego. W badaniu Powell 2010 pacjenci byli leczeni ATO w skojarzeniu z ATRA + CT w terapii konsolidacyjnej po uprzedniej terapii indukcyjnej schematem ATRA + CT.

Śmiertelność względna najczęściej w literaturze definiowana jest jako wskaźnik otrzymywany w wyniku porównania śmiertelności obserwowanej w badanej grupie z danymi o śmiertelności, uzyskanymi ze standardowych krzywych przeżywalności (wykreślanych na podstawie danych dla danej populacji). [46]

W badaniu Shen 2004 w obserwacji trwającej od 8 do 30 miesięcy (mediana 18 miesięcy) w grupie 20 pacjentów leczonych ATO raportowano 2 zgony, natomiast w grupach leczonych ATRA i kombinacją ATO + ATRA – po jednym zgonie. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W badaniu Jun 1998 śmiertelność względna w grupie otrzymującej ATO wynosiła 7,2%, natomiast w grupie stosującej ATRA była nieco wyższa (11,8%). Nie podano istotności statycznej zaobserwowanych wyników. W badaniu Powell 2010 porównującym ATO + ATRA + CT z ATRA + CT w terapii konsolidacyjnej odsetek zgonów w ramieniu ATO + ATRA + CT był niższy niż w grupie kontrolnej, aczkolwiek w analizie przeprowadzonej przez autorów publikacji różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,059$). Z kolei testy statystyczne zastosowane do wyznaczenia parametrów względnych i bezwzględnych wskazują na istotną statystycznie przewagę schematu zawierającego ATO (Tabela 20).

W pracy Ades 2010 w populacji z niskim/umiarkowanym ryzykiem w okresie obserwacji trwającym 22 miesiące w grupie pacjentów leczonych ATO + CT oraz CT odnotowano po 2 przypadki zgonów, natomiast w grupie pacjentów leczonych ATRA + CT zgony nie wystąpiły. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Dla populacji z wysokim ryzykiem w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące stwierdzono 3 przypadki zgonu w grupie pacjentów leczonych ATO + CT, natomiast w grupie chorych poddanych terapii ATRA + CT jeden przypadek. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. (Tabela 20).

Tabela 20
Śmiertelność u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL

Badanie	Okres obserwacji	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [CI95%]	NNT [CI95%]
ATO vs ATRA					
Jun 1998	11 lat	7% ^a	11,8% ^a	n.d.	n.d.
Shen 2004	18 mies. (8–30) ^b	2/20 (10%)	1/20 (5%)	2,00 [0,20; 20,33]	ns
ATO vs ATO + ATRA					
Shen 2004	18 mies. (8–30) ^b	2/20 (10%)	1/21 (5%)	2,10 [0,21; 21,39]	ns
ATO + ATRA + CT vs ATRA + CT w terapii konsolidacyjnej					
Powell 2010	36 mies.	38/244 (16%)	54/237 (23%)	0,68 [0,47; 0,99]	13,87 [7,03; 511,3]
ATO + CT vs ATRA + CT ATO + CT vs CT w terapii konsolidacyjnej u pacjentów z niskim/umiarkowanym ryzykiem					
Ades 2010 ^c	22.1 mies.	2/45 (4%)	0/51 (0%) 2/45 (4%)	5.65 [0,28; 114,71] 1,00 [0,15; 6,79]	ns
ATO + CT vs ATRA + CT w terapii konsolidacyjnej u pacjentów z wysokim ryzykiem					
Ades 2010	23.7 mies.	3/21 (14%)	1/24 (4%)	3,43 [0,39; 30,52]	ns
GRADE: niski					

a) śmiertelność względna (*relative mortality*); b) mediana (zakres) c) w fazie indukcji doszło do wystąpienia jednego zgonu.

9.3. Uzyskanie remisji całkowitej (CR)

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (*complete remission, CR*) był oceniany w 2 badaniach włączonych do analizy. Definicję punktu końcowego podano jedynie w badaniu Shen 2004 (Tabela 21).

W trzech badaniach porównywano ATO z monoterapią ATRA (Jun 1998, Shen 2004), w jednym dodatkowo z terapią skojarzoną ATO + ATRA (Shen 2004).

Odsetek pacjentów z remisją całkowitą wynosił od 86% do 90% w grupie ATO, od 84% do 95% w grupie ATRA oraz 95% w przypadku stosowania terapii skojarzonej ATO + ATRA. Pomimo pewnych różnic między badaniami należy zwrócić uwagę, że w największym z nich prawdopodobieństwo uzyskania remisji całkowitej było identyczne w grupach ATO i ATRA (87% vs 87%). W żadnym z badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATO i ATRA (Jun 1998, Shen 2004), jak również pomiędzy ATO i ATO + ATRA (Tabela 21).

Tabela 21.
Uzyskanie remisji całkowitej (CR) u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL

Badanie	Definicja CR	Grupa badana	Grupa kontrolna	RB [CI95%]	NNT [CI95%]
ATO vs ATRA					
Jun 1998	b.d.	85/98 (87%)	90/103 (87%)	0,99 [0,89; 1,11]	ns
Shen 2004	brak klinicznych objawów APL, poziom hemoglobiny > 100g/l, ANC > 1,5 x 10 ⁹ /l, płytki krwi > 100 x 10 ⁹ /l; <5% promielocytów w szpiku; brak w szpiku blastów zawierających pałeczki Auera	18/20 (90%)	19/20 (95%)	0,95 [0,79; 1,13]	ns
ATO vs ATO + ATRA					
Shen 2004	brak klinicznych objawów APL, poziom hemoglobiny > 100g/l, ANC > 1,5 x 10 ⁹ /l, płytki krwi > 100 x 10 ⁹ /l; <5% promielocytów w szpiku; brak w szpiku blastów zawierających pałeczki Auera	18/20 (90%)	20/21 (95%)	0,95 [0,79; 1,13]	ns
GRADE: średni					

a) różnica między grupami p>0,05.

9.4. Czas do uzyskania całkowitej remisji (CR)

Czas do uzyskania całkowitej remisji (CR) oceniany był w 2 badaniach włączonych do analizy. W badaniu Jun 1998 ATO porównywano z monoterapią ATRA, podczas gdy w pracy Shen 2004 ATO porównywano z monoterapią ATRA oraz z terapią skojarzoną ATO + ATRA.

U pacjentów leczonych ATO czas do uzyskania CR wynosił od 29 do 31 dni, u pacjentów leczonych ATRA od 28 do 41 dni, zaś u grupie leczonej kombinacją obydwu leków 6 dni.

W badaniu trójramiennym Shen 2004 mediana czasu do uzyskania CR była istotnie statystycznie krótsza w grupie leczonej monoterapią ATO w porównaniu z monoterapią ATRA ($p = 0,0233$), ale znamienne dłuższa niż w grupie otrzymującej terapię skojarzoną ATO + ATRA ($p = 0,002$). (Tabela 22).

Tabela 22.
Czas do uzyskania remisji całkowitej u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL [dni]

Badanie	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wartość p
ATO vs ATRA			
Jun 1998	29,6 (20–54) ^a	28,4 (18–49) ^a	b.d.

Badanie	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wartość p
Shen 2004	31 (28–38) ^b	40,5 (25–65) ^b	0,0233
ATO vs ATO + ATRA			
Shen 2004	31 (28–38) ^b	25,5 (18–35) ^b	0,002
GRADE: niski			

a) średnia (zakres); b) mediana (zakres).

9.5. Uzyskanie remisji molekularnej

W żadnym badaniu dotyczącym nowozdiagnozowanej APL nie przedstawiono wyników dotyczących remisji molekularnej.

9.6. Nawroty

Odsetek pacjentów z nawrotami choroby raportowano we wszystkich badaniach włączonych do analizy. W dwóch oceniano monoterapię ATO i monoterapię ATRA (Jun 1998, Shen 2004), w jednym dodatkowo ATO + ATRA (Shen 2004). W badaniu Powell 2010 pacjenci byli leczeni ATO w skojarzeniu z ATRA + CT w terapii konsolidacyjnej po uprzedniej terapii indukcyjnej schematem ATRA + CT. Nawrót definiowano jako obecność w szpiku kostnym $\leq 5\%$ blastów lub nieprawidłowych promielocytów lub pojawienie się białaczkowych leukocytów we krwi obwodowej.

W badaniu Jun 1998 w okresie 11 lat obserwacji nawroty odnotowano u 39% pacjentów z grupy ATO oraz u 59% chorych z grupy ATRA. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było istotnie statystycznie mniejsze w grupie leczonej ATO (RR = 0,68 [0,51; 0,92]). Różnicę w sile interwencji między lekami również należy ocenić jako stosunkowo dużą, gdyż NNT wynosi 5,42, co oznacza, że stosując ATO zamiast ATRA u 6 pacjentów przez okres 11 lat, dodatkowo u jednego z nich można zapobiec nawrotowi choroby. W badaniu Shen 2004 odsetek nawrotów wynosił 11%, 26% i 0% w grupie ATO, ATRA oraz ATO + ATRA odpowiednio. Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy ATO a pozostałymi grupami, jednakże z uwagi na małą liczebność próby (20 osób w każdym ramieniu) powyższe wyniki należy traktować z ostrożnością. W badaniu Powell 2010 raportowano jedynie odsetek pacjentów z nawrotem z grupy ATO + ATRA + CT, nie podając informacji odnośnie istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

W badaniu Ades 2010 w populacji pacjentów z niskim/umiarkowanym ryzykiem nawrotu choroby w okresie obserwacji wynoszącym 22 miesiące nie odnotowano żadnego przypadku nawrotu choroby (po wcześniejszym uzyskaniu całkowitej remisji) u pacjentów poddanych terapii konsolidacyjnej z zastosowaniem ATO + CT, podczas gdy w grupie pacjentów leczonych

ATRA + CT oraz CT odnotowano po jednym przypadku nawrotu choroby. Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy ATO + CT a ATRA + CT oraz ATO + CT vs CT w zakresie odsetka pacjentów z nawrotem choroby. (Tabela 23). Dla populacji z wysokim ryzykiem nawrotu choroby również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. U jednego pacjenta z grupy ATO + CT oraz jednego z grupy ATRA + CT stwierdzono wystąpienie nawrotu choroby. (Tabela 23)

Tabela 23.
Wystąpienie nawrotu choroby u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [CI95%]	NNT [CI95%]
ATO vs ATRA					
Jun 1998	11 lat	39/98 (39%)	60/103 (59%)	0,68 [0,51; 0,92]	5,42 [3,12; 20,54]
Shen 2004	18 (8-30) ^b	2/18 (11%)	5/19 (26%)	0,42 [0,09; 1,91]	ns
ATO vs ATO + ATRA					
Shen 2004	18 (8-30) ^b	2/18 (11%)	0/20 (0%)	5,53 [0,28;107,96]	ns
ATO + ATRA + CT vs ATRA + CT w konsolidacyjnej					
Powell 2010	54	7/196 (4%) ^d	b.d	N/A	N/A
ATO + CT vs ATRA + CT ATO + CT vs CT w terapii konsolidacyjnej u pacjentów z niskim/umiarkowanym ryzykiem					
Ades 2010	22,1	0/45 (0%)	1/51 (2%) 1/45 (2%)	0,38 [0,02; 9,02] 0,33 [0,01; 7,97]	ns
ATO + CT vs ATRA + CT w terapii konsolidacyjnej u pacjentów z wysokim ryzykiem					
Ades 2010	23,7	1/21 (5%)	1/24 (4%)	1,14[0,08;17,16]	ns
GRADE: niski					

a) w badaniu podano sumaryczne dane dla obu grup pacjentów; b) mediana (zakres); c) średnia (zakres).d) nawroty u pacjentów, którzy osiągnęli remisję po terapii indukcyjnej i otrzymali min. 1 dawkę ATO.

9.7. Czas przeżycia wolny od choroby (DFS)

Czas przeżycia wolny od choroby (DFS) był oceniany jedynie w badaniu Shen 2004, w którym ATO porównywano z monoterapią ATRA oraz terapią skojarzoną ATO + ATRA. DFS definiowany był jako czas od uzyskania CR do nawrotu, zgonu bez względu na przyczynę lub zakończenia zbierania danych. Mediana DFS wynosiła 13 miesięcy w przypadku leczenia ATRA, 16 miesięcy u pacjentów leczonych ATO i 20 miesięcy u chorych, którzy otrzymywali

kombinację tych leków. W badaniu nie podano istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. (Tabela 24)

Tabela 24.
Mediana czasu przeżycia bez nawrotu choroby u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL

Badanie	Grupa badana	Grupa kontrolna	p
ATO vs ATRA			
Shen 2004	16 mies.	13 mies.	b.d.
ATO vs ATO + ATRA			
Shen 2004	16 mies.	20 mies.	b.d.
GRADE: niski			

9.8. Przeżycie wolne od choroby

Złożony punkt końcowy zdefiniowany jako wystąpienie zgonu lub nawrotu choroby po uprzednim uzyskaniu remisji był oceniany w badaniu Powell 2010, w którym pacjenci byli leczeni ATO w skojarzeniu z ATRA + CT w terapii konsolidacyjnej po uprzedniej terapii indukcyjnej schematem ATRA + CT. Wykazano istotną statystycznie przewagę schematu ATO + ATRA + CT względem ATRA + CT pod względem złożonego punktu końcowego po 36 miesiącach obserwacji ($p < 0,0001$; Tabela 25).

Tabela 25.
Zgon lub nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu CRu pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Grupa badana		Grupa kontrolna		p
		N	Odsetek	N	Odsetek	
ATO + ATRA + CT vs ATRA + CT						
Powell 2010	36	244	90%	237	70%	<0,0001
GRADE: niski						

9.9. Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (*Event Free Survival*) było oceniane w 1 badaniu porównującym ATO + ATRA + CT względem ATRA + CT w terapii konsolidacyjnej. Punkt końcowy zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia badania do wystąpienia jednego z poniższych zdarzeń: brak remisji, nawrót po remisji oraz zgon.

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami zaobserwowano po 36 miesiącach obserwacji ($p < 0,0001$; Tabela 26).

Tabela 26.

Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń u pacjentów z nowozdiagnozowaną APL

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Grupa badana		Grupa kontrolna		p
		N	EFS	N	EFS	
ATO + ATRA + CT vs ATRA + CT						
Powell 2010	36	244	80%	237	63%	<0,0001
GRADE: niski						

9.10. Działania niepożądane

Działania niepożądane oceniano w trzech badaniach włączonych do analizy. W pracy Shen 2004, w terapii indukcyjnej oraz Ades 2010, Powell 2010 w terapii konsolidacyjnej.

W pracach, w których stosowano ATO podczas indukcji remisji raportowano zaburzenia ze strony układu pokarmowego, hiperleukocytozę, suchość w ustach. Do najpoważniejszych działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL należały dysfunkcja wątroby, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (tylko w grupie ATRA) i zespół aktywacji leukocytów.

W badaniu Shen 2004 u pacjentów z grupy ATO, w porównaniu z ATRA istotnie statystycznie rzadziej występowały suchość w ustach. Ryzyko wystąpienia dysfunkcji wątroby dla porównania ATO vs ATRA było istotnie statystycznie większe w grupie ATO. Dla porównania ATO vs ATO + ATRA różnice istotne statystycznie zaobserwowano tylko w odniesieniu do suchości w ustach (Tabela 27). Szczegółowe wyniki dla poszczególnych zdarzeń, w postaci parametrów względnych i bezwzględnych przedstawiono w Aneksie (17.8.2).

Tabela 27.

Działania niepożądane raportowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL

Działania niepożądane	Shen 2004		
	ATO	ATRA	ATO + ATRA
Biegunka	b.d.	b.d.	b.d.
Wymioty	b.d.	b.d.	b.d.
Dyskomfort ze strony układu pokarmowego	1/18 (6%) ^a	0/19 (0%) ^a	1/20 (5%)
Dysfunkcja wątroby	11/18 (61%) ^b	5/19 (26%) ^b	13/20 (65%)

Działania niepożądane	Shen 2004		
	ATO	ATRA	ATO + ATRA
Suchość w ustach	2/18 (11%)	11/19 (58%)	12/20 (60%) ^c
Brak apetytu	b.d.	b.d.	b.d.
Wysypka/zapalenie skórne	0/18 (0%)	4/19 (21%)	2/20 (10%)
Suchość skóry	b.d.	b.d.	b.d.
Hiperpigmentacja skóry	b.d.	b.d.	b.d.
Uszkodzenie skóry krocza	b.d.	b.d.	b.d.
Ból głowy	1/18 (6%) ^a	4/19 (21%) ^a	2/20 (10%)
Hiperleukocytoza	12/18 (67%) ^a	10/19 (53%) ^a	14/20 (70%)
Zespół aktywacji leukocytów	b.d.	b.d.	b.d.
Zakażenia wewnątrzszpitalne	b.d.	b.d.	b.d.
DIC	b.d.	b.d.	b.d.
Ból kości	b.d.	b.d.	b.d.

a) $p > 0,05$; b)), c) $p < 0,05$ dla porównania ATO vs ATO + ATRA.

W pracy Ades 2010 w grupie pacjentów z niskim/umiarkowanym ryzykiem podano jedynie, iż mediana czasu trwania neutropenii oraz trombocytopenii wyniosła w grupie pacjentów poddanych terapii ATO + CT odpowiednio 40 oraz 35 dni, w grupie pacjentów poddanych terapii CT – 43,5 oraz 44 dni, podczas gdy w grupie pacjentów, u których zastosowano ATRA + CT 20 oraz 25 dni. W grupie pacjentów z wysokim ryzykiem mediana czasu trwania neutropenii oraz trombocytopenii wyniosła 51,5 oraz 48 dni dla grupy ATO + CT oraz 45,5 i 43,5 dni dla grupy ATRA + CT

W badaniu Powell 2010 u pacjentów z grupy ATO + ATRA + CT, w porównaniu z ATRA + CT istotnie statystycznie rzadziej występowały hematologiczne działania niepożądane w stopniu 4, natomiast częściej niehematologiczne działania niepożądane w stopniu 3. Hematologiczne działania niepożądane w stopniu 3. raportowano częściej w ramieniu ATO + ATRA + CT, ale różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (Tabela 28). Szczegółowe wyniki dla poszczególnych zdarzeń, w postaci parametrów względnych i bezwzględnych przedstawiono w Aneksie (17.8.2).

Tabela 28.
Działania niepożądane raportowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL podczas konsolidacji z zastosowaniem ATO

Działania niepożądane	Powell 2010	
	ATO + ATRA + CT	ATRA + CT
Hematologiczne stopnia 3	21%	16%
Hematologiczne stopnia 4. ^a	54%	67%
Niehematologiczne stopnia 3. ^b	41%	30%
Niehematologiczne stopnia 4.	5%	5%
Ból głowy	7%	3%
Nieprawidłowy poziom elektrolitów	3%	1%
Nudności	4%	3%
Wydłużenie odcinka QT	0%	b.d.
Zespół aktywacji leukocytów	0%	b.d.

a) RR = 0,81 [0,70; 0,93]; b) RR = 1,37 [1,07; 1,75].

10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W poszukiwaniu dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa trójtlenku arsenu oraz komparatorów przeszukano strony agencji rządowych, zajmujących się m.in. monitorowaniem bezpieczeństwa leków:

- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Brytyjskiej rządowej Agencji ds. Regulacji Leków (MHRA)
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Na stronach Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków nie odnaleziono żadnych szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia trójtlenkiem arsenu. Podano jedynie, iż do września 2008 preparat Trisenox znajdował się na liście leków objętych szczególnym nadzorem. Jest to standardowa procedura związana głównie z monitorowaniem bezpieczeństwa leków, które w ostatnim czasie zostały dopuszczone do obrotu. [55] Na stronach URPL również nie zamieszczono żadnych informacji skierowanych do pracowników wykonujących zawody medyczne dotyczących bezpieczeństwa stosowania trójtlenku arsenu.

Odnalezione na stronach Europejskiej Agencji Leków dane na temat bezpieczeństwa ATO pochodzą z sześciu badań klinicznych (107 pacjentów), przeprowadzonych zarówno w populacji pacjentów z APL, jak i innymi chorobami nowotworowymi a także z programów badawczych w ramach *Compassionate Use Programme*⁷ (141 pacjentów). W odnalezionych materiałach zestawiono najczęściej występujące zdarzenia, a wybrane omówiono szerzej. [56]

Każdy ze 107 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych doświadczył działań niepożądanych, które uznane zostały za związane z leczeniem. Najczęściej występującymi AE związanymi z leczeniem były: zmęczenie, obrzęk, nudności, hiperglikemia, ból głowy, gorączka, biegunka, wymioty, kaszel, duszność, tachykardia, hipokaliemia, zapalenie skóry, świąd, ból gardła, ból brzucha, bezsenność, dreszcze, zaparcia, parestezje, zawroty głowy, ból stawów, obniżony poziom magnezu, przyrost wagi, uczucie niepokoju, jądłowstręt oraz nadciśnienie tętnicze. [56]

Ciężkie lub zagrażające życiu zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowano u 59% leczonych. Do najczęstszych zaliczono: hiperglikemię, duszności, hipokaliemię, neutropenię, trombocytopenię, zmęczenie, podwyższony poziom ALT, a także niedotlenienie. [56]

⁷ Program dający możliwość stosowania niezarejestrowanego jeszcze leku u pacjentów z poważną, zagrażającą życiu chorobą, w przypadku gdy nie ma alternatywnej terapii a chory nie może brać udziału w badaniu klinicznym.

Nie zaobserwowano zależności pomiędzy ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych a wiekiem, płcią, grupą etniczną, masą ciała, liczbą stosowanych wcześniej terapii, jak również przebyłym przeszczepem szpiku kostnego. [56]

Spośród 141 chorych leczonych w ramach *Compassionate Use Programme*, ciężkie działania niepożądane raportowano u 25 (17%) pacjentów, 13 chorych zmarło, zaś u 16 leczenie przerwano ze względu na działania niepożądane. [56]

Częstym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym u pacjentów stosujących ATO są zmiany w EKG, szczególnie, wydłużenie odcinka QT. Wydłużenie odcinka QT o ponad 500 ms zanotowano u 40% pacjentów. W pojedynczych przypadkach raportowano również wystąpienie *torsade de pointes* (w tym jeden śmiertelny). Mechanizm w jaki ATO wpływa na rytm serca nie jest znany, a wydłużenie odcinka QT ustępuje po zaprzestaniu podawania leku. [56]

U pacjentów stosujących ATO również występuje mielosupresja (szczególnie podczas konsolidacji oraz fazy podtrzymującej). Chociaż obserwowana neutropenia miała zazwyczaj charakter łagodny, gorączkę neutropeniczną odnotowano u jednego pacjenta. [56]

Innymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych zarówno ATO, jak i ATRA, są hiperleukocytoza oraz zespół różnicowania leukocytów. Obydwa zdarzenia nie muszą być ze sobą powiązane, choć niektórym przypadkom zespołu różnicowania towarzyszy wysoki poziom leukocytów. Innymi objawami zespołu różnicowania są gorączka, przyrost masy ciała, niedociśnienie, duszność, nacieki w płucach, wysięk opłucnowy lub osierdziowy. Zespołu różnicowania leukocytów leczy się steroidami podawanymi w wysokiej dawce, zaś hiperleukocytozę chemioterapeutykami lub laukaferazą. Zespół różnicowania raportowano u 4 pacjentów, zaś hiperleukocytozę u 12. [56]

Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) często towarzyszy APL. W najważniejszych badaniach dla trójtlenku arsenu śmiertelność spowodowana krwotokami w wyniku DIC sięgała 11%, jednakże nie ma dowodów na wzrost ryzyka związany z terapią ATO. Nie odnaleziono również dowodów, na to, że długotrwałe stosowanie trójtlenku arsenu zwiększa ryzyko wystąpienia innych nowotworów. [56]

Podobne opracowanie poświęcone szerszej ocenie efektywności klinicznej trójtlenku arsenu zostało zidentyfikowane na stronach FDA [57]. Przeprowadzona w powyższych dokumentach analiza danych dotyczących bezpieczeństwa leku, opiera się na wynikach przeprowadzonych badań klinicznych, które zostały zidentyfikowane i opisane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego. Jednakże dane dotyczące wystąpienia działań niepożądanych zawarte w opracowaniu FDA są pełniejsze niż te zawarte w analizie (co należy tłumaczyć tym że raport dostępny na stronie FDA przygotowany został w oparciu o materiały nieopublikowane – *data on file*), dlatego też zdecydowano się na ich oddzielne zaprezentowanie.

W odnalezionym opracowaniu dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą głównie z badania klinicznego, prowadzonego na populacji 40 pacjentów z nawrotową APL. Do najczęściej

obserwowanych działań niepożądanych należą: zmęczenie, gorączka, nudności, biegunka, wymioty, bóle głowy, kaszel, duszności, zapalenie skóry, tachykardia. W mniejszym stopniu obserwowano: uogólniony obrzęk, dreszcze, ból w klatce piersiowej, ból gardła, zaparcia, hypomagnezemia, hiperglikemia, parestezje, krwawienie z nosa, świąd, bóle stawów, niedociśnienie. Szczegółową charakterystykę obserwowanych działań niepożądanych prezentuje tabela poniżej.

Tabela 29.
Działania niepożądane obserwowane u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych ATO – na podstawie badania Soignet 2001 [57]

Rodzaj działania niepożądanego	Działania niepożądane ogółem n/N (%)	Działania niepożądane w stopniu 3 i 4 n/N (%)
Działania niepożądane związane ze sposobem podania leku		
Zmęczenie	25/40 (63%)	2/40 (5%)
Gorączka	25/40 (63%)	2/40 (5%)
Obrzęk ogólnoustrojowy	16/40 (40%)	–
Dreszcze	15/40 (38%)	–
Ból w klatce piersiowej	10/40 (25%)	2/40 (5%)
Ból w miejscu iniekcji	8/40 (20%)	–
Ból nieokreślony	6/40 (15%)	1/40 (15%)
Rumień w miejscu iniekcji	5/40 (13%)	–
Obrzęk w miejscu iniekcji	4/40 (10%)	–
Osiabienie	4/40 (10%)	2/40 (5%)
Krwawienie	3/40 (8%)	–
Przyrost masy ciała	5/40 (13%)	–
Spadek masy ciała	3/40 (8%)	–
Nadwrażliwość na lek	2/40 (5%)	1/40 (3%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Nudności	30/40 (75%)	–
Anoreksja	9/40 (23%)	–
Spadek apetytu	6/40 (15%)	–
Biegunka	21/40 (53%)	–
Wymioty	23/40 (58%)	–
Ból brzucha	23/40 (58%)	4/40 (10%)

Rodzaj działania niepożądanego	Działania niepożądane ogółem n/N (%)	Działania niepożądane w stopniu 3 i 4 n/N (%)
Ból gardła	14/40 (35%)	–
Zaparcia	11/40 (28%)	1/40 (3%)
Luźne stolce	4/40 (10%)	–
Niestrawność	4/40 (10%)	–
Pęcherze w jamie ustnej	3/40 (8%)	–
Nietrzymanie stolca	3/40 (8%)	–
Krwawienie żołądkowo-jelitowe	3/40 (8%)	–
Suchość w ustach	3/40 (8%)	–
Nadwrażliwość brzuszna	3/40 (8%)	–
Biegunka krwotoczna	3/40 (8%)	–
Powiększony brzuch	3/40 (8%)	–
Zaburzenia w metabolizmie i odżywianiu		
Hipokaliemia	20/40 (50%)	5/40 (13%)
Hipomagnezemia	18/40 (45%)	5/40 (13%)
Hiperglikemia	18/40 (45%)	5/40 (13%)
Wzrost aktywności ALAT	8/40 (20%)	2/40 (5%)
Hiperkaliemia	7/40 (18%)	2/40 (5%)
Wzrost aktywności ASPAT	5/40 (13%)	1/40 (3%)
Hipokalcemia	4/40 (10%)	–
Hipoglikemia	3/40 (8%)	–
Kwasica	2/40 (5%)	–
Zaburzenia ze strony układu nerwowego		
Ból głowy	24/40 (60%)	1/40 (3%)
Bezsенność	17/40 (43%)	1/40 (3%)
Parastezje	13/40 (33%)	2/40 (5%)
Zawroty głowy	9/40 (23%)	–
Drżenie	5/40 (13%)	–
Drgawki	3/40 (8%)	2/40 (5%)

Rodzaj działania niepożądanego	Działania niepożądane ogółem n/N (%)	Działania niepożądane w stopniu 3 i 4 n/N (%)
Senność	3/40 (8%)	–
Śpiączka	2/40 (5%)	2/40 (5%)
Zaburzenia ze strony układu oddechowego		
Kaszel	26/40 (65%)	–
Duszność	21/40 (53%)	4/40 (10%)
Krwawienie z nosa	10/40 (25%)	–
Niedotleniaenia	9/40 (23%)	4/40 (10%)
Wysięk z opłucnej	8/40 (20%)	1/40 (3%)
Zespół sływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła	5/40 (13%)	–
Świszczący oddech	5/40 (13%)	–
Ściszony szmer pęcherzykowy	4/40 (10%)	–
Trzaski	4/40 (10%)	–
Furczenie	4/40 (10%)	–
Krwioplucie	3/40 (8%)	–
Przyspieszony oddech	3/40 (8%)	–
Rzężenie	3/40 (8%)	–
Zmiany skórne oraz w tkankach podskórnych		
Zapalenie skóry	17/40 (43%)	–
Świąd	13/40 (33%)	1/40 (3%)
Siniaki, zsinienie, wybroczyny	8/40 (20%)	–
Suchość skóry	6/40 (13%)	–
Rumień nieokreślony	5/40 (12,5%)	–
Zwiększona potliwość	5/40 (12,5%)	–
Obrzęk twarzy	3/40 (8%)	–
Nocne poty	3/40 (8%)	–
Wybroczyny	3/40 (8%)	–
Hiperpigmentacja	3/40 (8%)	–
Niespecyficzne zmiany skórne	3/40 (8%)	–

Rodzaj działania niepożądanego	Działania niepożądane ogółem n/N (%)	Działania niepożądane w stopniu 3 i 4 n/N (%)
Pokrzywka	3/40 (8%)	–
Miejscowe zluszczenia	2/40 (5%)	–
Obrzęki powiek	2/40 (5%)	–
Zaburzenia pracy serca		
Częstoskurcz	22/40 (55%)	–
Wydłużenie odcinka QT w EKG >500 ms	16/40 (38%)	–
Palpitacje	4/40 (10%)	–
Nieprawidłowy obraz EKG inny niż wydłużenie odcinka QT	3/40 (7%)	–
Infekcje i porażenia		
Zapalenie zatok	8/40 (20%)	–
Opryszczka pospolita	5/40 (13%)	–
Infekcja górnych dróg oddechowych	5/40 (13%)	1/40 (3%)
Infekcje bakteryjne nieokreślone	3/40 (8%)	1/40 (3%)
Półpasiec	3/40 (8%)	–
Zapalenie nosogardzieli	2/40 (5%)	–
Drożdżycza jamy ustnej	2/40 (5%)	–
Sepsa	2/40 (5%)	2/40 (5%)
Zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, tkanek łącznych i kości		
Bóle stawów	13/40 (33%)	3/40 (8%)
Bóle mięśni	10/40 (25%)	2/40 (5%)
Bóle kości	9/40 (23%)	4/40 (10%)
Bóle pleców	7/40 (18%)	1/40 (3%)
Bóle szyi	5/40 (13%)	–
Bóle kończyn	5/40 (13%)	2/40 (5%)
Zaburzenia hematologiczne		
Anemia	8/40 (14%)	2/40 (5%)
Małopłytkowość	7/40 (19%)	5/40 (12%)
Neutropenia z gorączką	5/40 (13%)	3/40 (8%)

Rodzaj działania niepożądanego	Działania niepożądane ogółem n/N (%)	Działania niepożądane w stopniu 3 i 4 n/N (%)
Leukocytoza	4/40 (10%)	1/40 (3%)
Neutropenia	4/40 (10%)	4/40 (10%)
DIC	3/40 (8%)	3/40 (8%)
Powiększenie węzłów chłonnych	3/40 (8%)	–
Zaburzenia ze strony układu naczyniowego		
Niedociśnienie	10/40 (25%)	2/40 (5%)
Uderzenia gorąca	4/40 (10%)	–
Nadciśnienie	4/40 (10%)	–
Bładość	4/40 (10%)	–
Zaburzenia psychiczne		
Lęki	12/40 (30%)	–
Depresja	8/40 (20%)	–
Pobudzenie	2/40 (5%)	–
Dezorientacja (<i>confusion</i>)	2/40 (5%)	–
Zaburzenia wzroku		
Podrażnienie oka	4/40 (10%)	–
Niewyraźne widzenie	4/40 (10%)	–
Wysychanie oka	3/40 (8%)	–
Bolesne zaczerwienienie oka	2/40 (5%)	–
Zaburzenia ze strony układu moczowego		
Uszkodzenie nerek	3/40 (8%)	1/40 (3%)
Niewydolność nerek	3/40 (8%)	–
Skąpomocz	2/40 (5%)	–
Nietrzymanie moczu	2/40 (5%)	–
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego		
Krwawienie z pochwy	5/40 (13%)	–
Krwawienia międzymiesiączkowe	3/40 (8%)	–
Zaburzenia słuchu		

Rodzaj działania niepożądanego	Działania niepożądane ogółem n/N (%)	Działania niepożądane w stopniu 3 i 4 n/N (%)
Ból ucha	3/40 (8%)	–
Szumy uszne	2/40 (5%)	–

Dodatkowo na stronach FDA odnaleziono powtarzające się ostrzeżenia dotyczące towarzyszących leczeniu działań niepożądanych charakterystycznych dla trójtlenku arsenu, które mogą prowadzić do zgonu pacjenta, takich jak zaburzenia rytmu serca oraz zespołu różnicowania APL. [58]

Do wspomnianych zaburzeń rytmu serca zaliczono wydłużenie odcinka QT oraz blok przedsionkowo-komorowy, mogący prowadzić do wystąpienia arytmii komorowych. Dane z badań klinicznych wskazują na istnienie prawdopodobieństwa wydłużenia odcinka QT, które obserwowano u pacjentów leczonych trójtlenkiem arsenu w przebiegu APL. W trzech przypadkach doszło do wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, który u dwóch pacjentów spowodował zgon. Analizując dane pacjentów leczonych preparatem Trisenox po wprowadzeniu leku na rynek nie odnotowano przypadków zgonu z przyczyn sercowych. [58] Z uwagi na ryzyko wystąpienia zaburzeń pracy serca związanych z działaniem trójtlenku arsenu, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie EKG, oznaczenie poziomu elektrolitów (potasu, wapnia, magnezu) oraz poziomu kreatyniny. W przypadku nieprawidłowości dotyczących oznaczonego poziomu elektrolitów, należy je skorygować. Zaleca się również zaprzestanie stosowania leków mających udowodniony wpływ na wydłużenie odcinka QT. Podczas terapii zaleca się monitorowanie i utrzymywanie prawidłowego poziomu elektrolitów tj. >4 mEq/dL dla jonów potasu oraz $>1,8$ mg/dL dla jonów magnezu. W przypadku wydłużenia odcinka QT przekraczającego 500 ms, należy podjąć natychmiastowe czynności mające na celu oszacowanie dodatkowych czynników ryzyka mogących wywołać daleko idące konsekwencje dla pacjenta i zdecydować o ewentualnym zaprzestaniu/wznowieniu leczenia trójtlenkiem arsenu. W przypadku wystąpienia utraty przytomności, lub nierównego rytmu serca, należy bezzwłocznie poddać pacjenta hospitalizacji w celu monitorowania pracy serca oraz dokonać oznaczenia poziomu elektrolitów. Należy bezzwzględnie zaprzestać leczenia trójtlenkiem arsenu do momentu ustabilizowania się odcinka QT poniżej 460 ms, korekcji poziomu elektrolitów oraz ustąpienia utraty przytomności i niemiernego rytmu serca. [58, 59]

U części pacjentów z APL leczonych trójtlenkiem arsenu obserwuje się objawy zbliżone do symptomów charakterystycznych dla zespołu aktywacji leukocytów (zespół różnicowania APL) charakteryzującego się gorączką, dusznością, przyrostem masy ciała, naciekami płucnymi, wysiękiem w opłucnej lub osierdziu z leukocytozą lub bez, który może prowadzić do zgonu pacjenta. W przypadku podejrzenia wystąpienia zespołu różnicowania APL zaleca się

niezwłoczne podanie wysokich dawek sterydów tj. deksametazonu w ilości 10 mg i.v. dwa razy dziennie przez min. 3 dni lub do czasu ustania objawów [58, 59]

Dla pozostałych interwencji rozważanych w ramach niniejszej analizy (ATRA, idarubicyny, daunorubicyny i cytarabiny) na stronach przeszukiwanych agencji nie odnaleziono informacji odnośnie bezpieczeństwa ich stosowania.

11. PODSUMOWANIE

11.1. Podstawowa analiza kliniczne - nawrotowa lub oporna na leczenie APL

11.1.1. ATO w terapii indukcyjnej

Stosowanie ATO prowadzi do **remisji całkowitej** (CR) średnio u 82% stosujących go pacjentów. Na podstawie wyników badań z grupą kontrolną stwierdzono, że schematy zawierające ATO stosowane u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze od schematów nie zawierających ATO (ATRA, ATRA + CT). Nie zaobserwowano natomiast różnic pomiędzy monoterapią ATO a schematami złożonymi zawierającymi, oprócz ATO, CT lub ATRA.

Leczenie za pomocą ATO prowadzi do uzyskania **remisji molekularnej** średnio u 74% pacjentów spośród osób uzyskujących remisję całkowitą. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ATO i ATO + ATRA w stosunku do tego punktu końcowego, natomiast nie odnaleziono danych dla porównania ATO z innymi opcjami.

Odsetek **zgonów** u pacjentów leczonych w fazie indukcji ATO wynosił średnio 28%, ale w poszczególnych badaniach różnił się znacznie (od 4% do 90%). Nie udało się ustalić przyczyny tak dużych rozbieżności. W pojedynczych badaniach porównawczych bez randomizacji wykazano istotną statystycznie redukcję śmiertelności w grupie ATO względem schematów ATRA lub ATRA + CT. Estymowane **przeżycie całkowite** (OS) w okresie do 24 miesięcy wynosiło od 30% do 87% w zależności od badania (średnio 65%). Przeżycie całkowite było istotnie statystycznie dłuższe w grupach w których stosowano ATO niż w przypadku stosowania schematu ATRA + CT.

Wśród pacjentów leczonych ATO odsetek chorych z **nawrotami** wynosił średnio 42% (zakres 14% do 83%) Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonych ATO a przyjmującymi kombinację ATRA + CT. Nie odnaleziono danych dla porównania ATO z innymi opcjami. **Przeżycie wolne od nawrotu choroby** (*Relapse Free Survival*) w grupie ATO wynosiło, średnio 73%. RFS dla porównania ATO vs ATO + ATRA był zbliżony (nie odnaleziono danych dla porównania ATO z innymi opcjami).

Profil bezpieczeństwa ATO jest zbliżony do schematów ATO + ATRA oraz ATRA + CT, różnice istotne statystycznie, zaobserwowano jedynie w odniesieniu do ryzyka infekcji, które w grupie ATO było mniejsze. Do najpoważniejszych, a jednocześnie najczęściej raportowanych, **działań niepożądanych** trójtlenku arsenu należą: hiperleukocytoza, wydłużenie odstępu QT w EKG,

zespół aktywacji leukocytów oraz neuropatia obwodowa. W pojedynczych badaniach obserwowano również rzadkie przypadki innych zdarzeń o ciężkim przebiegu takich jak: krwawienie do mózgu, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, zapalenie trzustki, sepsa bakteryjna. Należy jednak nadmienić, iż na podstawie opublikowanych informacji nie jest możliwe stwierdzenie, czy zaobserwowane działania niepożądane były związane z przyjmowaniem ATO, czy też zaistniały jako konsekwencja choroby podstawowej.

11.1.2. ATO w terapii konsolidacyjnej

Monoterapia ATO w terapii konsolidującej po uzyskaniu remisji całkowitej wydaje się mieć mniejszą skuteczność niż komparatory (CT, ATRA + CT). Analiza porównawcza nie była tutaj możliwa, jednak w grupach, które stosowały monoterapię ATO w konsolidacji remisji średnie ryzyko zgonu oraz nawrotu numerycznie było wyższe, niż w grupach, gdzie podawano alternatywne terapie. Lepsze niż dla monoterapii ATO wyniki uzyskano natomiast dla terapii skojarzonej, zawierającej ATO.

11.2. Dodatkowa analiza kliniczna - nowo zdiagnozowana APL

11.2.1. ATO w terapii indukcyjnej

Wyniki badań randomizowanych przeprowadzonych w populacji chińskiej wskazują, na brak istotnych statystycznie różnic w **odsetku zgonów** pomiędzy grupami pacjentów leczonych ATO, ATRA lub kombinacją ATO i ATRA. Należy jednak zauważyć, że w przypadku 2 z 3 prac, w których ten punkt końcowy był oceniany, nie zamieszczono żadnych informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. W 7-letnim okresie obserwacji **przeżycie całkowite (OS)** było istotnie statystycznie większe w grupie leczonej ATO w porównaniu z ATRA, natomiast w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata nie zaobserwowano znamienych różnic.

Różnice w odsetku pacjentów uzyskujących **całkowitą remisję** pomiędzy ATO, ATRA oraz kombinacją obydwu tych leków nie były istotne statystycznie. Natomiast **czas do uzyskania całkowitej remisji (CR)** był istotnie statystycznie krótszy w grupie leczonej monoterapią ATO niż w grupie ATRA oraz istotnie dłuższy niż w przypadku stosowania terapii łączonej (ATO + ATRA).

Dane na temat różnicy w **odsetku pacjentów z nawrotami** pomiędzy grupami chorych leczonych ATO lub ATRA wskazują, że w badaniu z dłuższym okresem obserwacji różnice były istotne statystyczne na korzyść ATO. W badaniach z krótszym okresem obserwacji ryzyko nawrotów należy ocenić jako zbliżone zarówno dla porównania z monoterapią ATRA jak i terapią łączoną ATO + ATRA. **Przeżycie wolne od nawrotu choroby** wynosiło u pacjentów

leczonych ATO 16 mies., w grupie ATRA 13 mies. a w grupie leczonej kombinacją leków 20 mies., nie podano jednak informacji pozwalających ocenić istotność statystyczną różnic.

W grupie pacjentów leczonych ATO raportowano istotnie statystycznie mniej **działań niepożądanych** związanych z układem pokarmowym (biegunki, wymioty, dysfunkcje wątroby, brak apetytu), a także rzadsze występowanie bólów głowy, bólów kości, suchości skóry, suchości w ustach i wysypki. W przypadku pozostałych działań niepożądanych związanych z terapią APL, nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ATO, ATRA, bądź kombinacją tych leków.

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ze strony układu pokarmowego, hiperleukocytoza, suchość w ustach, infekcje. Do najpoważniejszych działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL należały: dysfunkcja wątroby, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) i zespół aktywacji leukocytów.

11.2.2. ATO w terapii konsolidacyjnej

Wyniki badania randomizowanego, przeprowadzonego na dużej liczbie próbie w populacji amerykańskiej wskazują, że dodanie ATO do schematu ATRA + CT, jako konsolidacji remisji uzyskanej za pomocą terapii skojarzonej ATRA + CT pozwala na znamienne statystycznie poprawę 3-letniego **przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń** (czas od rozpoczęcia badania do wystąpienia pierwszego niekorzystnego zdarzenia, zdefiniowanego jako nieuzyskanie remisji, nawrót po remisji lub zgon). EFS wynosił 80% w ramieniu ATO + ATRA + CT oraz 63% w grupie bez ATO; $p < 0,0001$). Istotne statystycznie różnice na korzyść konsolidacji za pomocą ATO + ATRA + CT wykazano również w odniesieniu do **przeżycia wolnego od choroby** (czas od uzyskania remisji do zgonu lub nawrotu). DFS w 3-letnim okresie obserwacji wynosił 90% w grupie ATO + ATRA + CT oraz 70% w ramieniu ATRA + CT ($p < 0,0001$). Znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie stwierdzono natomiast w odniesieniu do przeżycia całkowitego (86% vs 81%; $p = 0,059$).

Odsetek pacjentów z hematologicznymi działaniami niepożądanymi w stopniu 4. był w ramieniu, w którym stosowano ATO istotnie statystycznie mniejszy, podczas gdy niehematologiczne działania niepożądane w stopniu 3. występowały w tej grupie istotnie statystycznie częściej.

12. WNIOSKI

Dostępność dowodów naukowych w niniejszej analizie należy oceniać mając na uwadze, iż produkt leczniczy ATO jest zarejestrowany w leczeniu ultraradkiego schorzenia, jakim jest APL. Rzadki charakter APL stwarza poważne ograniczenia w dostępności do populacji badanej, a tym samym uniemożliwia przeprowadzenie dużych badań klinicznych. Dowody naukowe zebrane w niniejszej analizie wskazują, iż pomimo wspomnianych ograniczeń skuteczność ■■■■■ ATO w leczeniu pacjentów z APL została stosunkowo dobrze udokumentowana. Na podstawie dowodów naukowych dotyczących populacji rejestracyjnej ocenianego produktu leczniczego, tj. w nawrotowej lub odpornej na leczenie APL trójtlenek arsenu stosowany w indukcji remisji wydaje się być lekiem skuteczniejszym od schematów alternatywnych (ATRA, ATRA + CT). W tej grupie chorych pozwalał uzyskać wyższy odsetek remisji całkowitych, mniejsze ryzyko zgonu i nawrotu choroby, przy podobnej częstości występowania działań niepożądanych. Dane z pojedynczych badań o niskiej wiarygodności sugerują, że stosowanie monoterapii ATO w terapii konsolidującej może być mniej korzystne niż podanie schematów alternatywnych (CT, ATRA + CT).

Na podstawie dowodów naukowych uzyskanych w ramach dodatkowej analizy klinicznej obejmującej badania kliniczne w populacji nieobjętej wskazaniami rejestracyjnymi, tj.: w nowo zdiagnozowanej APL trójtlenek arsenu stosowany w terapii indukcyjnej jest co najmniej równie skuteczny jak ATRA, przy mniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Na podstawie badań RCT w 3-letnim okresie obserwacji stwierdzono, że ATO szybciej niż ATRA pozwalał uzyskać remisję całkowitą, ale różnice w śmiertelności, ryzyku nawrotu choroby oraz odsetku pacjentów uzyskujących remisję nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. W dłuższym okresie obserwacji na podstawie danych z jednego 11-letniego badania randomizowanego dotyczącego populacji chińskiej wykazano istotną statystycznie przewagę trójtlenku arsenu nad ATRA w długości przeżycia, odsetku pacjentów bez nawrotów oraz odsetku pacjentów uzyskujących remisję. Dodanie ATO do terapii ATRA + CT w terapii konsolidacyjnej pozwala na znamienne statystycznie poprawę przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS), nie poprawia natomiast w sposób istotny statystycznie przeżycia całkowitego. Podanie ATO + CT w terapii konsolidacyjnej w porównaniu do ATRA + CT oraz monoterapią CT nie wpływa na redukcję ryzyka nawrotu choroby jak również na redukcję ryzyka zgonu zarówno u pacjentów z niskim/umiarkowanym jak i wysokim ryzykiem nawrotu choroby.

Wnioskowanie dotyczące skuteczności ATO w nawrotowej lub odpornej na leczenie APL oparte jest głównie na wynikach badań bez randomizacji, cechujących się niską jakością metodyczną. Jednakże wyniki tych prac wskazują na znaczną siłę interwencji oraz wyraźną różnicę w porównaniu do innych ocenianych opcji. W zestawieniu z niekorzystnym rokowaniem w APL

oraz wysoką śmiertelnością u pacjentów nieleczonych (lub nieskutecznie leczonych) należy przyjąć, że terapia trójtlenkiem arsenu wydaje się posiadać udowodnioną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Dodatkowym, pośrednim dowodem przemawiającym za skutecznością terapii ATO są dobre wyniki uzyskane w badaniach o lepszej wiarygodności przeprowadzonych w populacji z nowo zdiagnozowaną APL, a zatem w grupie chorych, w której trójtlenek arsenu nie jest leczeniem pierwszego wyboru i w chwili obecnej nie ma rejestracji.

13. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa trójtlenku arsenu (ATO) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej, zarówno nawrotowej lub odpornej na leczenie, jak i nowo zdiagnozowanej. Przeprowadzona została zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. W toku prac nad analizą przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej zarówno uniwersalne (Medline, EMBASE, CENTRAL), jak również specyficzne dotyczące tematyki onkologicznej.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi trójtlenek arsenu jest wskazany do indukcji remisji i jej konsolidacji w ostrej białaczce promielocytowej po niepowodzeniu leczenia ATRA lub w przypadku wystąpienia nawrotu choroby po leczeniu ATRA [13].

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej w populacji docelowej (nawrotowa lub oporna na leczenie APL) zidentyfikowano tylko jedno badanie z randomizacją, przeprowadzone na małej liczebnie próbie (20 pacjentów), a ponadto ATO stosowano w nim w obydwu porównywanych grupach (ATO vs ATO + ATRA), co nie jest wystarczające do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie tego preparatu. W związku z tym do analizy włączono również badania nierandomizowane, zarówno z grupą kontrolną, jak i jednoramienne. Większość z tych prac cechowała się stosunkowo niską jakością metodyczną (brak konsekwentnego doboru próby, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników) oraz małą liczebnością próby. Z tego względu autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali o przeprowadzeniu dodatkowej analizy klinicznej obejmującej badania randomizowane, w których ATO stosowany był u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL, której celem było przedstawienie dowodów o charakterze pośrednim, ale pochodzących z badań bardziej wiarygodnych. Dwa z czterech badań RCT w nowo zdiagnozowanej APL przeprowadzono w Chinach, na populacji lokalnej, co dodatkowo obniża ich wiarygodność zewnętrzną, gdyż nie można wykluczyć różnic w porównaniu z populacją europejską. Jedna praca obejmowała populację amerykańską, którą można uznać za zbliżoną do europejskiej (Powell 2010) oraz jedna europejską (Ades 2010). Ograniczeniem obu tych prac był natomiast fakt, że ATO stosowano wyłącznie w fazie konsolidacji, podczas gdy w fazie indukcji pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną ATRA + CT.

Badania dotyczące nowo zdiagnozowanej oraz nawrotowej/opornej na leczenie ostrej białaczki promielocytowej analizowano oddzielnie. Pomimo znacznej liczby badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego nie była możliwa ilościowa kumulacja wyników z uwagi na znaczne różnice w populacji, interwencji oraz metodyce badań włączonych. Wyniki poszczególnych prac, w odniesieniu do każdego analizowanego punktu końcowego, zestawiono w formie tabelarycznej, a kumulację przeprowadzono metodą jakościową.

W badaniach RCT, w których porównywano bezpośrednio ATO z ATRA podczas leczenia indukcyjnego pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL, wykazano, że leczenie ATO prowadzi do uzyskania remisji całkowitej szybciej niż ATRA, przy czym odsetek pacjentów z remisją był porównywalny w obu grupach. Na podstawie jednego badania (Jun 1998) o stosunkowo długim okresie obserwacji (11 lat) wykazano, że leczenie trójtlenkiem arsenu związane było z niższym ryzykiem nawrotu oraz dłuższą przeżywalnością całkowitą niż w przypadku stosowania ATRA. Jednocześnie terapia ATO wiązała się z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych. Dane te pochodzą jednak z badania przeprowadzonego w populacji chińskiej. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że wyniki te zostały opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu, co utrudnia ocenę wiarygodności badania i interpretację jego wyników. W badaniu Powell 2010 stosowano ATO w fazie konsolidacji po indukcji remisji za pomocą terapii skojarzonej ATRA + CT pozwoliło na znamiennej statystycznie poprawę przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (80% vs 63%; $p < 0,0001$) i przeżycia wolnego od choroby (90% vs 70%; $p < 0,0001$), podczas gdy dla przeżycia całkowitego różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, aczkolwiek widoczny był trend na korzyść ATO (86% vs 81%; $p = 0,059$). W badaniu Ades 2010 porównywano ATO + CT z ATRA + CT oraz monoterapią CT stosowaną w konsolidacji po indukcji remisji za pomocą ATRA + CT. W pracy tej analizę efektów leczenia przeprowadzono oddzielnie dla pacjentów z niskim/umiarkowanym ryzykiem oraz wysokim nawrotu choroby. W badaniu wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATO + CT a porównywanymi interwencjami w zakresie nawrotu choroby oraz zgonu.

W populacji pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową APL na podstawie odnalezionych badań można wnioskować, że leczenie ATO prowadzi do mniejszej liczby nawrotów i zgonów niż stosowanie ATRA lub CT w monoterapii. Natomiast wydaje się, że dodanie ATRA lub CT do ATO ma niewielki wpływ na poprawę skuteczności terapii w porównaniu do monoterapii ATO. Pomiędzy odnalezionymi badaniami zaobserwowano znaczne różnice w zakresie odsetka remisji całkowitych (56 do 100%), nawrotów (25% do 83%) odsetka zgonów (4% do 43%). Nie udało się ustalić jednoznacznie źródeł takich rozbieżności, wydaje się, że najbardziej prawdopodobną przyczyną rozrzutu jest mała liczba pacjentów uczestniczących w poszczególnych badaniach oraz potencjalne różnice w charakterystyce wyjściowej.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest stosunkowo niewielka liczba badań długookresowych, a także fakt, iż w wielu publikacjach w ogóle nie pojawia się informacja o długości okresu obserwacji. W badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną nie podawano wyników dotyczących odsetka zdarzeń w grupie kontrolnej lub też podawano dane łączne dla obu grup. W przypadku niektórych punktów końcowych uniemożliwiało to przeprowadzenie porównania ATO względem innych opcji terapeutycznych.

Uzyskane w niniejszej analizie wyniki, są zgodne z wynikami dostępnych przeglądów oraz opracowań monograficznych dotyczących porównywanych interwencji. Analiza tych opracowań wtórnych wskazuje, że ATO jest lekiem równie skutecznym, jak ATRA w leczeniu APL –

zarówno odpornej lub nawrotowej jak i nowo zdiagnozowanej. U pacjentów, którzy uzyskali remisję po terapii ATRA, wykształca się często oporność na terapię retinoidami, zatem terapia ATO pozostaje dla nich jedyną alternatywą. [174] Potwierdzają to wyniki badań nierandomizowanych porównujących ATO z CT lub ATRA, w których trójtlenek arsenu pozwalał na częstsze uzyskanie remisji i zmniejszał ryzyko zgonu. Równocześnie terapia trójtlenkiem arsenu związana była z występowaniem mniejszej liczby działań niepożądanych, co ma szczególnie duże znaczenie w przypadku chorych z ostrymi nowotworami, poddawanych w toku leczenia szeregowi bardzo obciążających procedur medycznych. [92, 94]

Powszechnym i potencjalnie zagrażającym życiu działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem ATO jest wydłużenie odcinka QT w EKG. Nie jest znany dokładny mechanizm pojawienia się tej nieprawidłowości w pracy serca w związku z terapią tlenkiem arsenu, jednak w celu zminimalizowania ryzyka zalecane jest obligatoryjne badanie EKG, jak również poziomu elektrolitów i korygowanie wszelkich zaobserwowanych nieprawidłowości jeszcze przed rozpoczęciem podawania ATO, jak również ściśle monitorowanie tych parametrów w trakcie trwania terapii. [36] Wśród innych ciężkich zdarzeń niepożądanych występowały: zespół aktywacji leukocytów, krwawienie do mózgu, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, zapalenie trzustki, sepsa bakteryjna oraz neuropatia obwodowa. Z uwagi na fakt, że dane te pochodzą przede wszystkim z badań jednoramiennych nie można określić czy ryzyko ich wystąpienia związane jest z ATO czy z chorobą podstawową [72, 73, 77, 84,85,84].

Tlenek arsenu przez długi czas funkcjonował w powszechnej świadomości wyłącznie jako niebezpieczna dla zdrowia i życia trucizna. Dodatkowo, obecność rzadkiego metalu w tym związku chemicznym rodziła obawy o występowanie późnych działań niepożądanych związanych z jego kumulacją w organizmie. Z tego też względu szczególnie ciekawe wydają się wyniki badań o długim okresie obserwacji, w których chorzy intensywnie leczeni ATO, obserwowani byli przez co najmniej kilkadziesiąt miesięcy (Jun 1998, Hu 1999, Wang 2004). W żadnym z tych badań, nie pojawiają się doniesienia o występowaniu działań niepożądanych związanych z chroniczną ekspozycją na arsen, co było podnoszone w związku z wynikami eksperymentów prowadzonych na zwierzętach. [37] W związku z tym, na podstawie obecnie dostępnych danych, nie ma podstaw do twierdzenia, że leczenie związkami arsenu w dawkach analizowanych w badaniach włączonych do niniejszej analizy, prowadzi do niebezpiecznego dla zdrowia kumulowania się związków arsenu w organizmie. Niemniej jednak, ze względu na niewielkie grupy pacjentów jakie brały udział w tych badaniach, konieczne jest prowadzenie dalszych dokładnych obserwacji grup chorych przyjmujących ATO, w celu wykrycia pojawiania się rzadkich działań niepożądanych, które mogły się nie ujawnić w ocenianych tutaj badaniach. Pomocne może okazać się również analizowanie grup pacjentów leczonych ATO, a cierpiących na inne niż APL, bardziej powszechne formy nowotworów (szpiczak mnogi, ostra białaczka mielocytowa, ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka mielocytowa). [38]

Niewątpliwie największym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych porównujących ATO z innymi opcjami w ostrej białaczce promielocytowej po niepowodzeniu ATRA lub w przypadku oporności na ATRA. Dostępne badania dotyczące ATO w tej populacji cechują się niską jakością metodyczną oraz małą liczebnością próby, co utrudnia ocenę skuteczności i bezpieczeństwa. Jednakże przy ocenie klinicznej oprócz jakości metodycznej źródeł informacji należy brać również siłę interwencji, a także kontekst kliniczny i przebieg naturalny choroby. Nie można bowiem zapominać, że APL jest chorobą szybko postępującą, która nie leczona prowadzi do śmierci, a spontaniczne remisje w zasadzie się nie zdarzają. APL została po raz pierwszy opisana w 1957 roku, jako źle rokująca, w krótkim czasie prowadząca do zgonu i określona mianem najbardziej złośliwej spośród ostrych białaczek. [50] Do czasu wdrożenia skutecznych metod terapii rokowanie było skrajnie niekorzystne. Późniejsze zastosowanie chemioterapii, ATRA oraz połączenia tych dwóch leków poprawiło rokowanie. [49] Jednak w przypadku nawrotu lub oporności na ATRA jedyną alternatywą pozostaje trójtlenek arsenu. W takiej sytuacji próba zaprojektowania badania randomizowanego napotyka na trudności związane z wyborem interwencji w ramieniu kontrolnym. Pełna ocena skuteczności ATO wymaga zastosowania tego preparatu w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej schematu nie zawierającego ATO. Oznacza to, że w grupie kontrolnej pacjenci musieliby otrzymywać wyłącznie leczenie podtrzymujące lub schematy oparte na ATRA i CT, które okazały się już wcześniej u nich nieskuteczne. Wobec niekorzystnego rokowania związanego z nieleczoną APL oraz jednoznacznie korzystnych doniesień o skuteczności i dużej sile interwencji ATO, należy przyjąć, że dostępne badania kliniczne, pomimo ich niskiej jakości, są wystarczające do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa ATO u pacjentów z APL po niepowodzeniu lub oporności na ATRA.

Należy również zwrócić uwagę na inne trudności związane z zaprojektowaniem dużego badania RCT. Po pierwsze ostra białaczka promielocytowa, zaliczana jest to chorób rzadkich (częstość jej występowania w Europie to ok. 8 przypadków na 100 tys. mieszkańców). Natomiast biorąc pod uwagę skuteczność ATRA, populacja po niepowodzeniu lub oporności na leczenie tym preparatem jest jeszcze mniejsza. Z tego też względu można się spodziewać trudności z rekrutacją pacjentów do takiego badania. Wydaje się zatem, że dalsze potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa ATO po niepowodzeniu lub oporności na ATRA powinno odbywać się w ramach prawidłowo zaprojektowanych rejestrów pacjentów.

Wnioskowanie na temat skuteczności ATO w nawrotowej lub odpornej na leczenie APL opiera się nie tylko na danych z niskiej jakości badań nierandomizowanych, ale również na podstawie danych z badań randomizowanych w populacji zbliżonej, choć nie identycznej, z populacją docelową. Wykazano w nich, że ATO stosowany u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL w fazie indukcji jest co najmniej równie skuteczny jak ATRA, a w dłuższym okresie obserwacji być może nawet skuteczniejszy. Jednocześnie cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Dodanie ATO do schematu ATRA + CT w terapii konsolidacyjnej pozwala natomiast na znamiennej statystycznie poprawę DFS oraz EFS. Dane z badań

przeprowadzonych w populacji z nowo zdiagnozowaną APL cechują się zdecydowanie lepszą wiarygodnością, a jednocześnie stanowią dowód pośredni na skuteczność ATO również w populacji bardziej obciążonej. Wykazanie przewagi ATO nad ATRA w nieleczonej APL (a zatem takiej, w której lekiem z wyboru jest ATRA), pozwala przypuszczać, że również w nawrotowej i odpornej na leczenie APL (a zatem takiej gdzie stosowanie ATRA nie jest już uzasadnione), ATO jest lekiem skutecznym.

14. OGRANICZENIA

Na etapie analizy klinicznej natrafiono na ograniczenia wynikające z obiektywnych przyczyn, które mogą wpływać na wyniki analizy:

1. Dostępność dowodów naukowych o wysokiej jakości była bardzo ograniczona, co najprawdopodobniej wynikało z ultra rzadkiego charakteru choroby. Przeprowadzenie dużego badania RCT w populacji pacjentów z APL może być niewykonalne ze względu na ograniczoną wielkość populacji, a tym samym problemy z rekrutacją odpowiedniej liczby pacjentów.
2. Nie odnaleziono badań RCT umożliwiających ocenę efektywności ATO w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie APL (w jedynym odnalezionym badaniu randomizowanym w tej populacji ATO stosowano w obydwu grupach), natomiast częściowo dostępne dane dla postaci nowo zdiagnozowanej dotyczyły populacji chińskiej, która może się różnić od populacji europejskiej.
3. Dwa z czterech badań RCT dotyczących nowo zdiagnozowanej APL przeprowadzonych zostało w populacji chińskiej. Jedno badanie (Powell 2011) obejmowało inną (amerykańską) populację, podczas gdy badania Ades 2010 przeprowadzono na populacji europejskiej, jednakże w pracach tych ATO stosowany był wyłącznie w fazie konsolidacji.
4. Analiza w odniesieniu do populacji nawrotowej dotyczyła badań obserwacyjnych, które w większości cechowały się niską jakością metodyczną (często: brak konsekwentnego doboru próby, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników, niska liczebność próby, krótki czas obserwacji lub brak danych o okresie obserwacji).
5. Przewaga badań jednoramiennych, które uniemożliwiają porównawczą analizę wyników.
6. Znaczna rozpiętość wyników pomiędzy poszczególnymi badaniami i brak możliwości wyjaśnienia źródeł heterogeniczności z uwagi na brak danych o okresie obserwacji, charakterystyce populacji itd.
7. W niektórych badaniach brak informacji umożliwiających wnioskowanie o istotności statystycznej różnic między grupami lub prezentowanie wyników łącznych dla kilku grup różniących się schematem leczenia i/lub stopniem zaawansowania choroby.
8. Istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia błędu duplikacji danych, wynikającego z możliwości przedstawienia wyników dla tej samej populacji w dwóch oddzielnych, niecytujących się wzajemnie publikacjach (np. prace Hu 1999 oraz Hu 2000).
9. Różnorodność stosowanych schematów terapii (monoterapia ATO, terapia skojarzona ATO + CT, ATO + ATRA) utrudniająca wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa trójtlenku arsenu.

Zgodnie z przyjętymi przez firmę HTA Consulting zasadami numerowania kolejnych wersji analiz efektywności i raportów HTA, numer 1.0 uzyskuje ostateczna wersja analizy przed dokonaniem ewentualnych recenzji przez zewnętrznych audytorów. Wersja ostateczna poddana recenzjom przez ekspertów „zewnętrznych” uzyskuje numer 2.0.

15. PIŚMIENICTWO

15.1. Piśmiennictwo części wstępnej i metodycznej

1. Rogóż A., Siejka S., Skowron M., Rys P. Analiza efektywności klinicznej trójtlenku arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Przegląd systematyczny. HTA Consulting; Kraków, 2009.
2. Szczekliak A. „Choroby wewnętrzne”; wyd. I, Kraków 2006; 1465-1476.
3. Final Public Summary Document, Phenasen (Phebra Pty Ltd), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: 2009 ([http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E1B33C621A5C299ACA2575D7007DA380/\\$File/Arsenic%20trioxide%20Phebra%20PSD%205-1%202009-03%20Final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E1B33C621A5C299ACA2575D7007DA380/$File/Arsenic%20trioxide%20Phebra%20PSD%205-1%202009-03%20Final.pdf)).
4. Hołowiecki J. (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych- PALG) „Ostre białaczki szpikowe”
5. European APL group of experts; European recommendation for salvage therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia (APL) including arsenic trioxide (ATO).
6. Fey MF, Dreulin M, Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(5): 158-161.
7. National Comprehensive Cancer Network, Acute Promyelocytic Leukemia, Guidelines 2012 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#aml).
8. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al., Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113(9): 1874-1890.
9. Podstawy hematologii. Anna Dmoszyńska, Tadeusz Robak. Lublin: Wydawnictwo Czelej, 2003, s. 154.
10. Kotiah S.D. „Acute Promyelocytic Leukemia”; <http://emedicine.medscape.com/article/1495306-overview>; 16.04.2009
11. „Ostre białaczki u dzieci” prezentacja prof. W. Balwierz; Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum UJ.
12. Prevalence of rare diseases : Bibliographic data: Listed In alphabetical order of diseases” November 2008; Numer 1; WWW.orpha.net
13. Hołowiecki J. (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych- PALG) „Ostre białaczki szpikowe”
14. Dwilewicz-Trojaczek J. „Białaczki u dorosłych” W: Krzakowski M. „Onkologia kliniczna”, Wydawnictwo Medyczne Borgis Warszawa 2006, str. 1353-1386
15. Tallman M. S. „What is the role of arsenic in newly diagnosed APL?” *Best Practice & Research Clinical Hematology* Vol. 21, No.4, 659-666, 2008.
16. Devita, Hellman, Rosenberg; *CANCER: Principles and Practice of Oncology*; 8th Edition
17. Tallman M. S. „Treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia” *Best Practice & Research Clinical Hematology* Vol. 20, No.1, 57-65, 2007.
18. European APL group of experts; European recommendation for salvage therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia (APL) including arsenic trioxide (ATO). 2007
19. Rekomendacja nr 6/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/RP_6_2012_Trisenox.pdf
20. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 6/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie trójtlenku arsenu. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/Stanowisko_RK_AOTM_6_2012_Trisenox_APL_PML-RAR-alfa.pdf
21. Avis de la Commission de la Transparence. Trisenox. 18 septembre 2002. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_399661/trisenox-1mg/ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-boite-de-10-ampoules-de-10-ml?xtmc=&xtcr=1

22. Mantadakis E., Samonis G., Kalmanti M. "A Comprehensive Review of acute Promyelocytic Leukemia in Children"; *Acta Hematol.* 2008; 119: 73-82.
23. Charakterystyka produktu leczniczego <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/trisenox/H-388-Pl-pl.pdf>; 19.04.2009
24. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) <http://leki-informacje.pl/indeks,show,2,336,trisenox.html>; 19.04.2009
25. Trisenox; <http://www.trisenox.com/>; 19.04.2009
26. Charakterystyka produktu leczniczego http://www.roche.pl/gear/contents/servlet/staticfilesServlet?type=data&communityId=re763003&id=static/attachedfile/re7300002/re78400005/AttachedFile_09384.pdf; 22.04.2009
27. Vesanoïd (tretinoin) capsules; <http://www.rocheusa.com/products/vesanoïd/pi.pdf>; 22.04.2009
28. Vesanoïd; <http://www.rxlist.com/vesanoïd-drug.htm>; 22.04.2009
29. Charakterystyka produktu leczniczego: idarubicyna. <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=371>
30. Charakterystyka produktu leczniczego: idarubicyna. <http://www.urpl.gov.pl/rejestr/Zavedos.pdf>
31. Charakterystyka produktu leczniczego: idarubicyna. http://leki-informacje.pl/indeks,show,0,215,zavedos_10_mg,5.html#t_7
32. Charakterystyka produktu leczniczego: daunorubicyna. <http://www.urpl.gov.pl/rejestr/Cerubidine.pdf>
33. Rabbani A, Finn RM, Ausi3 J. (2005) The anthracycline antibiotics: antitumor drugs that alter chromatin structure. *Bioessays.* 27(1):50-6
34. Informacje o leku: Cytarabina <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=187>
35. Informacje o leku: Cytarabina http://leki-informacje.pl/indeks,show,0,228,cytosar_1_g,5.html#t_7
36. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 1;21(19):3609-15.
37. Patlolla AK, Tchounwou PB. Cytogenetic evaluation of arsenic trioxide toxicity in Sprague-Dawley rats. *Mutat Res.* 2005 Nov 10;587(1-2):126-33.
38. Litzow MR. Arsenic trioxide. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Jul;9(10):1773-85.
39. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlle Clinical Trials.* 1996; 17: 1-12.
40. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (06.09.2011).
41. Skala do oceny badań obserwacyjnych: Sutcliffe 2003 Preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=10919> (stan na dzień 10.09.08)
42. Kitamura K, Kiyoi H, Yoshida H, Tobita T, Takeshita A, Ohno R, Naoe T. New retinoids and arsenic compounds for the treatment of refractory acute promyelocytic leukemia: clinical and basic studies for the next generation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40 (Suppl): S36-S41.
43. Warrell RP Jr (1993) Retinoid resistance in acute promyelocytic leukemia: new mechanisms, strategies, and implications. *Blood* 82:1949
44. Krajowa Baza Danych Nowotworowych: http://85.128.14.124/krm/liczba_zach_woj/default.asp; 20.05.2009
45. J.M.Bennett, D.Catovsky, M-T.Daniel, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias, French-American-British (FAB) Co-operative Group. *British Journal of Haematology*, 1976, 33, 451.
46. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: techniques for censored and truncated data. Second edition. Springer, 2003 s. 177-87.
47. Kaplan E, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958 53:457-481.
48. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa 2009.
49. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood.* 2008 Mar 1;111(5):2505-15.
50. Hillestad L.K. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand.* 1957 Nov 29;159(3):189-94.
51. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood.* 1993 Dec 1;82(11):3241-9.
52. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood.* 2002 Dec 15;100(13):4298-302. Epub 2002 Aug 15.

53. Tallman M, Dour D, Gore S et al. Treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: a consensus statement on risk-adapted approaches to therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10 Suppl 3:S122-S126.
54. O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J et al. Acute myeloid leukemia: Clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2011; 9(3):280-317.
55. MHRA, September 2008, New Drugs under Intensive Surveillance (<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con025780.pdf>)
56. European Medicine Agency, Scientific Discussion for Trisenox. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000388/WC500042839.pdf)
57. Trisenox (Arsenic Trioxide) Injection, Cell Therapeutics, Inc., Application No.: 21-248, Approval Date: 9/25/200 (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist)
58. FDA, Arsenic trioxide, Healthcare providers reminded to closely monitor patients on arsenic trioxide (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172248.htm>)
59. FDA, Trisenox (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/21248lbl.pdf)
60. Rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov. (10.07.2012)
61. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in Acute Myeloid Leukemia, *J. of Clin. Oncology* 1990, 8(5): 813-819.
62. Minister Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/49/akt.pdf
63. Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Prawo w Farmacji*. 2009; 65(1):15–18.
64. Parlament Europejski i Rada Unii Europejskiej. Rozporządzenie (WE) Nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 2000 roku w sprawie sierocych produktów leczniczych.

15.2. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej

15.2.1. Nowo zdiagnozowana APL (badania RCT)

65. ADES L, Raffoux E, Chevret S, et al. Arsenic trioxide (ATO) in the consolidation treatment of newly diagnosed APL – First Interim Analysis of a Randomized Trial (APL 2006) by the French Belgian Swiss APL Group. 53th Annual Meeting and Exposition, December 6, 2010.
66. Jun M, Jiwei L, Liying C, Hong L et al. Clinical observations on arsenous anhydride (As₂O₃) and ALL-trans retinoic acid (ATRA) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). *Blood*. 1998; 92 (10 Suppl 1, Pt 1):483a, Abstract 1991.
67. Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010;b; 116(19):3751-3757.
68. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 13;101(15):5328-35.

15.2.2. Nawrotowa lub oporna na leczenie APL

69. Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Jahani M, et al. Treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia by arsenic trioxide in Iran. *Archives of Iranian Medicine*. 2011;a; 14(3):167-169
70. Aribi A, Kantarjian HM, Estey EH et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and gemtuzumab ozogamicin in recurrent acute promyelocytic leukemia. *Cancer*. 2007 Apr 1;109(7):1355-9.
71. Au WY, Lie AK, Chim CS et al. Arsenic trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed acute promyelocytic leukaemia. *Ann Oncol*. 2003 May;14(5):752-7.

72. Camacho LH, Soignet SL, Chanel S et al. Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2620-5.
73. Carmosino I, Latagliata R, Avvisati G et al. Arsenic trioxide in the treatment of advanced acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2004 May;89(5):615-7.
74. Fox E, Razzouk BI, Widemann BC, Xiao S et al. Phase 1 trial and pharmacokinetic study of arsenic trioxide in children and adolescents with refractory or relapsed acute leukemia, including acute promyelocytic leukemia or lymphoma. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):566-73. Epub 2007 Oct 24.
75. Hu J, Shen Z, Sun H et al. Long-term survey of outcome in acute promyelocytic leukemia. *Chin Med J (Engl)*. 2000 Feb;113(2):107-10.
76. Hu J, Shen ZX, Sun GL et al. Long-term survival and prognostic study in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, chemotherapy, and As₂O₃: an experience of 120 patients at a single institution. *Int J Hematol*. 1999 Dec;70(4):248-60.
77. Huang SY, Chang CS, Tang JL et al. Acute and chronic arsenic poisoning associated with treatment of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1998 Dec;103(4):1092-5.
78. Kim SH, Kim HJ, Kim I, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with first relapsed APL re-induced with chemotherapy with ATRA or and ATO and consolidated with either an autologous SCT, an allogenic SCT, or an ATO: multicentre, retrospective study. 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Geneva, Switzerland, 01.04.2012-04.04.2012.
79. Lazo G, Kantarjian H, Estey E et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: the M. D. Anderson experience. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2218-24.
80. Leoni F, Gianfaldoni G, Annunziata M et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: a bridge to transplantation. *Haematologica*. 2002 May;87(5):485-9.
81. Niu C, Yan H, Yu T et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood*. 1999 Nov 15;94(10):3315-24.
82. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15;21(12):2326-34.
83. Rossini R, Miccolis IR, Ferrario A et al. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia (APL) with arsenic trioxide +/- ALL-trans retinoic acid (ATRA): the french as98 study [abstract]. *Hematology Journal* 2000; 1:23.
84. Shigeno K, Naito K, Sahara N et al. Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int J Hematol*. 2005 Oct;82(3):224-9.
85. Soignet S, Frankel S, Tallman M, et al: U.S Multicenter trial of arsenic trioxide (AT) in acute promyelocytic leukemia. (APL). *Blood* 94:698a, 1999 (suppl 1, abstr). (Publikacja dodatkowa do badania Camacho 2000)
86. Soignet SL, Frankel SR, Douer D et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3852-60.
87. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med*. 1998 Nov 5;339(19):1341-8. (Publikacja dodatkowa do badania Camacho 2000)
88. Thirugnanam R, George B, Chendamarai E, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with relapsed acute promyelocytic leukemia induced with arsenic trioxide and consolidated with either an autologous stem cell transplant or an arsenic trioxide-based regimen. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;c; 15(11):1479-1484
89. Thomas X, Pigneux A, Raffoux E et al. Superiority of an arsenic trioxide-based regimen over a historic control combining all-trans retinoic acid plus intensive chemotherapy in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2006 Jul;91(7):996-7. Epub 2006 Jun 1.
90. Wang G, Li W, Cui J et al. An efficient therapeutic approach to patients with acute promyelocytic leukemia using a combination of arsenic trioxide with low-dose all-trans retinoic acid. *Hematol Oncol*. 2004 Jun;22(2):63-71.
91. Westervelt P, Brown RA, Adkins DR et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood*. 2001 Jul 15;98(2):266-71.

15.2.3. Opracowania wtórne

92. Cheng Y B, Huang S L, Xiang Y, Chen N N, Sun F. Treatment strategy for acute promyelocytic leukemia: The application of drugs and stem cells. *J Clin Rehab Tissue Eng Res* 2007; (11): 6681-6687 (abstrakt)
93. Jiang B, Q. Gong, Watanabe H, et al. A meta-analysis of the complete remission ratio with replaced or refractory acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 6542)
94. Sanz M.A., Lo-Coco F. Arsenic trioxide: Its use in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *American Journal of Cancer* (2006) 5:3 (183-191).
95. Wang H, chen XY, BS, et al. The efficacy and safety of arsenic trioxide with or without all-trans retinoic acid for the treatment of acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis. *Leuk Res.* 2011 Sep;35(9):1170-7. Epub 2011 Jul 19.

15.3. Badania wykluczone z analizy

96. Akhade AB, Bagal BP, Sengar M, Nair R, Menon H. Early complete cytogenetic remissions in acute promyelocytic leukemia patients treated with arsenic trioxide as a first line therapy. *Annals of Oncology* 2010; 21 SUPPL. 8:viii357.
97. Alimoghaddam K, Sharifabrizi A, Tavangar SM et al. Anti-leukemic and anti-angiogenesis efficacy of arsenic trioxide in new cases of acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2006 Jan;47(1):81-8.
98. Au WY, Kumana CR, Kou M et al. Oral arsenic trioxide in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2003 Jul 1;102(1):407-8.
99. Au WY, Kwong YL Frequent varicella zoster reactivation associated with therapeutic use of arsenic trioxide: portents of an old scourge. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Nov;53(5):890-2.
100. Au WY, Kwong YL., Arsenic trioxide: safety issues and their management. *Acta Pharmacol Sin.* 2008 Mar;29(3):296-304.
101. Au WY, kumana C, kwong YI, Risk factors and clinical outcome of central nervous system (CNS) leukemia in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) on long term oral arsenic trioxide maintenance, 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2010,
102. Au WY, Ip D, Mang O, et al. A population based study of 408 cases of acute promyelocytic leukemia showing changes in epidemiology and prognosis during two decades: impact of oral arsenic trioxide, 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2011
103. Au WY, Kumana CR, Lee HKK, et al. Oral arsenic trioxide- based mainanance regimes for first complete remission of acute promyelocytic leukemia: a 10 year follow-up study. *Blood* 2011, 118(25): 6534-43.
104. Au WY, Li ChK, lee V, et al. Oral arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia in pediatric patients, *Periat Blood Cancer* 2012;58: 630-32.
105. Aznab M, Aliomoghadam K, Ghavamzadeh A, et al. The role of arsenic treatment after induction in alternative and long term cases fot the prevention of acute promyelocytic leukemia recurrence, *IJHOSCR* 2010, 1-5.
106. Bajpai J, Sharma A, Kumar L. et al. Acute promyelocytic leukemia; An experience from a tertiary care center in north India, *Indian Jouranal of Cancer*, 2011, 48(3): 316-22.
107. Bally C, Fadlallah J, Leverger Y, et al. Outcome of APL in young children and adolescents in two consecutive trials of the European APL group. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2010
108. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 1;21(19):3609-15.
109. Bonati A, Rizzoli V, Lunghi P. Arsenic trioxide in hematological malignancies: the new discovery of an ancient drug. *Curr Pharm Biotechnol.* 2006 Dec;7(6):397-405.
110. Breccia M, Minotti C, Latagliata R et al. Arsenic trioxide alone or combined to retinoic acid for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2009; 94 SUPPL. 4:69.
111. Breccia M., Ciccioni L., Minotti C., et al. Efficacy of prolonged therapy with combined arsenic trioxide and ATRA for relapse of acute promyelocytic leukemia; *Haematologica* 2011 [epub ahead of print]
112. Burnett AK. The MRC experience in older patients with AML. *Annals of Hematology* 2011; 90 SUPPL. 1:S41-S42.
113. Cereja S, Chevret S, Raffoux E, et al. Therapy related APL (tAPL), prospective analysis of etiological factors in recent cases, and comparision with de novo cases. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2010

114. Chendamarai E, Balasubramanian P, George B, et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2011
115. Chendamarai E, Balasubramanian P, George B, et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. *Blood* 2012; 119(15): 3412-19.
116. Chiang YH, Chang YF, Hsieh RK, et al. Upfront maintenance therapy with arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia provides no benefit for non-t(15, 17) subtype. *Asia-Pacific J. of Clinical Oncology* 2012; 1-7.
117. Cicconi L, Romano A, Ramadan SM, et al. Long-term seventh molecular remission in acute promyelocytic leukaemia. *Ann Hematol* 2011; 90; 1369-1370.
118. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Br J Haematol* 2010; 149(3):399-409.
119. Dai CW, Zhang GS, Shen JK et al. Use of All-trans Retinoic Acid in Combination with Arsenic Trioxide for Remission Induction in Patients with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia and for Consolidation/Maintenance in CR Patients. *Acta Haematol.* 2009 Feb 26;121(1):1-8. [Epub ahead of print]
120. Dombret H, Rousselot P, Hermine O et al. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia (APL) with arsenous anhydride (As₂O₃) ± all-trans retinoic acid (ATRA): the French As98 study. *Blood*. 2000;96(supl. 1 str. 828a , nr. Abstract 3578.
121. Eghtedar A, faderl S, Kantrjian H, et al. Incidence of secondary neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid with chemotherapy or with arsenic trioxide. ASH abstract, December 2010.
122. Ferini GA, Raffoux E, Guerci A, et al. Central nervous system (CNS) at first relapse in APL. A report on 2 multicenter trials. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2010
123. Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(SUPPL. 5):v158-v161.
124. Fujita H, Asou N, Iwanaga M, et al. Role of hematopoietic stem cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans retinoic acid: A retrospective analysis of the Japan Adult leukemia Study group (JALSG) APL 97 study, 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2011
125. Gallagher RE Arsenic — New Life for an Old Potion. *N Engl J Med.* 1998 Nov 5;339(19):1389-91.
126. Gao L.-X., Ha L.-D., Xu F.-L. et al. Effectiveness of inductive treatment with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia: A systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* (2005) 5:12 (912-915)
127. George B, Mathews V, Poonkuzhali B et al. Treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: a single center experience. *Leukemia.* 2004 Oct;18(10):1587-90.
128. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari S et al. Results of new cases of APL treatment by arsenic trioxide and long-term follow-up: Is it time for using arsenic trioxide in first-line treatment? *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(15 SUPPL. 1. Date of Publication).
129. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari SH et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy. *Ann Oncol.* 2006 Jan;17(1):131-4. Epub 2005 Oct 14.
130. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S et al. Long term follow up of new cases of acute promyelocytic leukemia treated by arsenic trioxide as sole treatment without atra and/or chemotherapy. *Annals of Oncology* 2010; 21 SUPPL. 8:viii351.
131. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S et al. New cases of acute promyelocytic leukemia treatment by arsenic trioxide alone and their long term follow up. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2010
132. Gorman MF, Ji L, Ko RH, Barnette P et al. Outcome for children treated for relapsed or refractory Acute Myelogenous Leukemia (rAML): A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) consortium study. *Pediatric Blood and Cancer* 2010; 55(3):421-429.
133. Goto E, Tomita A, Hayakawa F, et al. Missence mutation in *PML-RARA* are critical for the lack of responsiveness to arsenic trioxide treatment. *Blodd* 2011; 118(6): 1599-1609.
134. Hernandez-Padro C, Gil-Agramonte M, Espinosa-Martinez E et al. Treatment of promyelocytic leukemia with arsenic trioxide (ARSENIN((registered trademark))) at the onset of illness. Preliminary report. *Revista Cubana de Hematologia, Inmunologia y Hemoterapia* 2011; 27(2):267-270.

135. Hu J, Liu YF, Wu CF et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 3;106(9):3342-7. Epub 2009 Feb 18.
136. Huang BT, Zeng QC, Gurung A, et al. The early addition of arsenic trioxide versus high-dose arabinoside is more effective and safe as consolidation chemotherapy for risk tailored patients with acute promyelocytic leukemia: multicenter experience, *Med Oncol* 2011.
137. Huang H, Qin Y, Xu R, et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid and chemotherapy in acute promyelocytic leukemia patients with various relapse risks, *Leukemia research* 2012; 36:841-845.
138. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans retinoic acid, idarubicin, and intravenous arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood* 2012; (online)
139. Ishitsuka K, Shirahashi A, Iwao Y et al. Bone marrow necrosis in a patient with acute promyelocytic leukemia during re-induction therapy with arsenic trioxide. *Eur J Haematol*. 2004 Apr;72(4):280-9.
140. Jin B, Hou KZ, Liu YP et al. Leukocytosis and retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Chin Med Sci J*. 2006 Sep;21(3):171-4.
141. Kishore B, Stewart A, Jovanovic J et al. Arsenic trioxide and stem cell transplantation is an effective salvage therapy in patients with relapsed APL. *British Journal of Haematology* 2010; 149 SUPPL. 1:22.
142. Kritharis A, Bradley TP, Budman DR, Association of diabetics mellitus with arsenic trioxide (ATO) evaluated in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) *J of Clin. Oncology* 2011, 29(15):e19724
143. Kumana CR, Au WY, Lee NS et al. Systemic availability of arsenic from oral arsenic-trioxide used to treat patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Nov;58(8):521-6. Epub 2002 Oct 11.
144. Kwong YL, Au WY, Chim CS et al. Arsenic trioxide- and idarubicin-induced remissions in relapsed acute promyelocytic leukaemia: clinicopathological and molecular features of a pilot study. *Am J Hematol*. 2001 Apr;66(4):274-9.
145. Lengfelder E, Lo-Coco F, Montesinos P, et al. Treatment of molecular and clinical relapse of acute promyelocytic leukemia (APL) with arsenic trioxide: results of the European Registry of relapsed APL, 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2010
146. Litzow M.R., Lee S., Bennett J.M., Dewald G.W. et al. A phase II trial of arsenic trioxide for relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* (2006) 91:8 (1105-1108).
147. Litzow MR. Arsenic trioxide. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Jul;9(10):1773-85.
148. Liu YJ, Wu DP, Liang JY et al. Long-term survey of outcome in acute promyelocytic leukemia: a single center experience in 340 patients. *Med Oncol* 2010.
149. Mantadakis E., Samonis G., Kalmanti M. A comprehensive review of acute promyelocytic leukemia in children. *Acta Haematologica* (2008) 119:2 (73-82).
150. Mathews V, Balasubramanian P, Shaji RV et al. Arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a single center experience. *Am J Hematol*. 2002 Aug;70(4):292-9.
151. Mathews V, George B, Lakshmi KM et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2627-32. Epub 2005 Dec 13.
152. Mathews V, Thomas M, Srivastava VM et al. Impact of FLT3 mutations and secondary cytogenetic changes on the outcome of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with a single agent arsenic trioxide regimen. *Haematologica*. 2007 Jul;92(7):994-5.
153. Mathews V, George B, Jijina F et al, Final analysis of multi-centre randomized controlled trial (IAPLSG04) to study the optimal duration of arsenic trioxide maintenance therapy in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2010
154. Mayorga J, Richardson-Hardin C, Dicke KA. Arsenic trioxide as effective therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Clin J Oncol Nurs*. 2002 Nov-Dec;6(6):341-6.
155. Micol JB, Raffoux E, Boissel N, et al. Do Early Events Excluding patients with acute promyelocytic leukemia (APL) from trial enrollment modify treatment results evaluation? Real-time management of 100 patients referred to the university hospital saint-louis between 2000 and 2010. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2010
156. Montesinos P, Esteve J, Vellenga E et al. Salvage therapy with chemotherapy- or arsenic trioxide-based regimens for acute promyelocytic leukemia in first relapse. *Blood* 2009; 114(22. Date of Publication).
157. Niu J J, Qu Y R. The analysis of 183 patients with acute promyelocytic leukemia accompanied by disseminated intravascular coagulation. *J Leuk Lymphoma* 2008; (17): 279-280+283.

158. O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J et al. Acute myeloid leukemia: Clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2011; 9(3):280-317.
159. Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: need for careful electrocardiogram monitoring. *Leukemia*. 2002 Apr;16(4):617-22.
160. Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K et al. Prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med*. 2000 Dec 5;133(11):881-5.
161. Okuno M., Kojima S., Matsushima-Nishiwaki R. et al. Retinoids in Cancer Chemoprevention. *Current Cancer Drug Targets* (2004) 4:3 (285-298).
162. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, et al. Clinical features and outcomes of elderly patients with acute promyelocytic leukemia (APL) – the Japan Adult Study Group API-97 Study. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2010
163. Powell LL: Arsenic compound improves survival in acute promyelocytic leukemia patients. *ONCOLOGY (USA)* 2007; (21): 1254.
164. Powell B. L. Effect of consolidation with arsenic trioxide (As₂O₃) on event-free survival (EFS) and overall survival (OS) among patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): North American Intergroup Protocol C9710. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 2
165. Powell BL, Moser BK, Stock W, et al. Adding mercaptopurine and methotrexate to alternate week ATRA maintenance therapy does not improve the outcome for adults with acute promyelocytic leukemia (APL) in first remission: the results from North American Leukemia Intergroup Trial C9710. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2011
166. Ratnaik RN Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J*. 2003 Jul;79(933):391-6.
167. Ravandi F., Estey E., Jones D et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-Trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *Journal of Clinical Oncology* (2009) 27:4 (504-510).
168. Ravandi F., Estey E., Cortes JE et al, Phase II study of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide, with or without gemtuzumab ozogamicin, for the front line therapy of patients with acute promyelocytic leukemia. ASH Abstract 2010.
169. Ravindranath Y, Gregory J, Feusner J. Treatment of acute promyelocytic leukemia in children: arsenic or ATRA. *Leukemia*. 2004 Oct;18(10):1576-7.
170. Rojewski MT, Körper S, Schrezenmeier H. Arsenic trioxide therapy in acute promyelocytic leukemia and beyond: from bench to bedside. *Leuk Lymphoma*. 2004 Dec;45(12):2387-401.
171. Russell NH, Hills RK, Hunter AE et al. Low dose Ara-C versus low dose Ara-C and arsenic trioxide: The UK NCRI AML16 nulpick a winnerrull comparison. *Blood* 2009; 114(22. Date of Publication).
172. Sanz MA, Fenaux P, Lo Coco F et al. Arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. A review of current evidence. *Haematologica*. 2005 Sep;90(9):1231-5.
173. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113(9):1875-1891.
174. Shen Y, Shen ZX, Yan H et al. Studies on the clinical efficacy and pharmacokinetics of low-dose arsenic trioxide in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia: a comparison with conventional dosage. *Leukemia*. 2001 May;15(5):735-41.
175. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*. 1997 May 1;89(9):3354-60.
176. Shepard DD, Kohrt HE, Rosenblatt TL, et al. Arsenic trioxide followed by autologous stem cell transplant for patients with relapsed APL. *J. Clin. Oncol*. 2011 29(15): 6619
177. Shinjo K, Takeshita A, Sahara N et al. Delayed recovery of normal hematopoiesis in arsenic trioxide treatment of acute promyelocytic leukemia: a comparison to all-trans retinoic acid treatment. *Intern Med*. 2005 Aug;44(8):818-24.
178. Signer Cardiac toxicity of arsenic trioxide. *Blood*. 2001 Sep 1;98(5):1633; author reply 1633-4
179. Siu CW, Au WY, Yung C, Kumana CR et al. Effects of oral arsenic trioxide therapy on QT intervals in patients with acute promyelocytic leukemia: implications for long-term cardiac safety. *Blood*. 2006 Jul 1;108(1):103-6. Epub 2006 Mar 2.
180. Tallman M S. Treatment of elderly adults with acute promyelocytic leukemia: Put the pedal to metal. *Leuk Lymphoma* 2009; (50): 12-13.

181. Tallman M, Douer D, Gore S et al. Treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: a consensus statement on risk-adapted approaches to therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10 Suppl 3:S122-S126.
182. Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;2008:391-9.(Tallman2008a)
183. Tallman MS. Treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007 Mar;20(1):57-65.(Tallman2008b)
184. Tallman MS. What is the role of arsenic in newly diagnosed APL? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008 Dec;21(4):659-66. (Tallman2008c)
185. Tamm I. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with Arsenic Trioxide. *N Engl J Med*. 1999 Apr 1;340(13):1043; author reply 1044-5.
186. Unnikrishnan D, Dutcher JP, Garl S et al. Cardiac monitoring of patients receiving arsenic trioxide therapy. *Br J Haematol*. 2004 Mar;124(5):610-7.
187. Unnikrishnan D, Dutcher JP, Varshneya N et al. Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood*. 2001 Mar 1;97(5):1514-6.
188. Wang G.-J., Li W., Cui J.-W., Gao S.-J et al. Therapeutic effects of combination of arsenic trioxide with low-dose all-trans retinoic acid on induction of remission acute promyelocytic leukemia. *National Medical Journal of China* (2005) 85:16 (1093-1096).
189. Wang H, Rong Z-X, Qi H et al. Focused Conference Group: P16 - Natural products: Past and future? The effectiveness and safety of arsenic trioxide with and without all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukaemia: A meta-analysis. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2010; 107 SUPPL. 1:646.
190. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2505-15.
191. Wang H, Xi S, Liu Z, et al. Arsenic methylation metabolism and liver injury of acute promyelocytic leukemia patients undergoing trioxide treatment, *Environmental toxicology*, 2011
192. Welch JS, Kico JM, Procknow E, et al. Combination decitabine, arsenic trioxide, and ascorbic acid for the treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: phase I study *Am J of hematology* 2011: 796-799.SL, Lu DP, Zhao YL. Et al. Arsenic containing triple Agent therapy for acute promyelocytic leukemia-comparison of tetra arsenic sulfide vs. arsenic trioxide in the long term follow up at a single hospital
193. Wu SL, Lu DP, Zhao YL, et al. Arsenic containing triple agent therapy for acute promyelocytic leukemia comparison of tetra arsenic tetra sulfide vs arsenic trioxide in the long term follow up at a single hospital 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2011.
194. Xin L, Wan-jun S, Zeng-jun L et al. A survival study and prognostic factors analysis on acute promyelocytic leukemia at a single center. *Leuk Res*. 2007 Jun;31(6):765-71. Epub 2006 Sep 27.
195. Xu RR, Cao F, Liu ZX. Clinical observation on treatment of acute myelocytic leukemia by supplementing qi, nourishing yin and clearing heat principle. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004 May;24(5):411-4.
196. Xu SN, Chen JP, Liu JP, Xia Y. [Arsenic trioxide in combination with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2009; 7(11):1024-1034.
197. Xu SN, Chen JP, Liu JP, Xia Y. [Efficacy of arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2009; 7(9):801-808.
198. Yamazaki K, Terada H, Satoh H et al. Arrhythmogenic effects of arsenic trioxide in patients with acute promyelocytic leukemia and an electrophysiological study in isolated guinea pig papillary muscles. *Circ J*. 2006 Nov;70(11):1407-14.
199. Yoon HS, Park TS, Jeong KH, Arsenic trioxide for the treatment of a relapsed acute promyelocytic leukemia with acute renal failure. *Pediatr. Blood Cancer* 2011; 57; 1085.
200. Zhang P, Wang SY, Hu LH. Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Hematol*. 1996;17:58-62.
201. Zhang X, Yang L, Qiao Z. An analysis of the therapeutic effects and reactions in treating acute promyelocytic leukemia with intravenous arsenic trioxide or all-trans retinoic acid. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1999 Feb;38(2):113-5
202. Zhang P. The use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 1999; 13: 195e200.
203. Zhang XL, Zhang WH, Fan XH, et al. The observation of the efficacy of the treatment with arsenic trioxide (As₂O₃) in acute promyelocytic leukemia (APL). *Clinical Medicine Practice* 2003; 12:823-825.

204. Zhang L, Zhao H, Zhu X et al. Retrospective analysis of 65 Chinese children with acute promyelocytic leukemia: a single center experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Aug;51(2):210-5.
205. Zhang L, Cao Z, Zou Y et al. Significance of quantification of the PML-RARa transcript in children with acute promyelocytic leukemia: a single center experience, 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 2011.
206. Zhang L, Cao Z, Zou Y et al. Quantification of PML/RARa transcript after induction predicts outcome in children with acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol* 2012 95: 500-508.
207. Zhou J, Meng R, Li X et al. The effect of arsenic trioxide on QT interval prolongation during APL therapy. *Chin Med J (Engl)*. 2003 Nov;116(11):1764-6.
208. Zhou J, Meng R, Wang Y et al. Clinical observation and following up of two administration methods of arsenic trioxide in treatment of acute promyelocytic leukemia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004 Mar 2;84(5):405-8.
209. Zhou J, Meng R, Yang BF. Comparing two arsenic trioxide administration methods in APL therapy. *Chin Med J (Engl)*. 2004 Sep;117(9):1411-3.

16. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat PICO 1 podstawowej analizy klinicznej dla oceny ATO w nawrotowej lub opornej na leczenie APL.....	15
Tabela 2.	Schemat PICO 2 dodatkowej analizy klinicznej dla oceny ATO w nowo zdiagnozowanej APL.....	16
Tabela 3.	Poziom finansowania preparatu Vesanoïd w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej.....	27
Tabela 4.	Poziom finansowania preparatu Zavedos w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej.....	30
Tabela 5.	Poziom finansowania preparatów zawierających cytarabinę w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej.....	33
Tabela 6.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania.....	43
Tabela 7.	Badania kliniczne dotyczące nawrotowej lub opornej na leczenie APL.....	50
Tabela 8.	Badania kliniczne dotyczące nowo zdiagnozowanej APL.....	52
Tabela 9.	Przeżycie całkowite u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL.....	55
Tabela 10.	Śmiertelność u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL.....	57
Tabela 11.	Uzyskanie CR u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL.....	60
Tabela 12.	Czas do uzyskania CR [dni] u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL.....	64
Tabela 13.	Uzyskanie remisji molekularnej u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL.....	66
Tabela 14.	Wystąpienie nawrotu u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL.....	68
Tabela 15.	Przeżycie wolne od choroby u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL.....	69
Tabela 16.	Przeżycie bez nawrotu choroby u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL.....	70
Tabela 17.	Najważniejsze działania niepożądane u pacjentów leczonych ATO.....	73
Tabela 18.	Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL – porównanie ATO vs inne schematy terapeutyczne.....	75
Tabela 19.	Przeżycie całkowite u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL.....	76
Tabela 20.	Śmiertelność u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL.....	78
Tabela 21.	Uzyskanie remisji całkowitej (CR) u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL.....	79
Tabela 22.	Czas do uzyskania remisji całkowitej u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL [dni].....	79
Tabela 23.	Wystąpienie nawrotu choroby u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL.....	81
Tabela 24.	Mediana czasu przeżycia bez nawrotu choroby u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL.....	82
Tabela 25.	Zgon lub nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu CRu pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL.....	82
Tabela 26.	Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń u pacjentów z nowozdiagnozowaną APL.....	83
Tabela 27.	Działania niepożądane raportowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL.....	83
Tabela 28.	Działania niepożądane raportowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL podczas konsolidacji z zastosowaniem ATO.....	85
Tabela 29.	Działania niepożądane obserwowane u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych ATO – na podstawie badania Soignet 2001 [57].....	88
Tabela 30.	Wytyczne postępowania w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej.....	119
Tabela 31.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych [39].....	128
Tabela 32.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	128
Tabela 33.	Formularz do ekstrakcji danych mierzalnych.....	129
Tabela 34.	Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących leczenia APL trójtlenkiem arsenu.....	132
Tabela 35.	Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	134
Tabela 36.	Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	137
Tabela 37.	Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	141

Tabela 38.	Zestawienie wszystkich parametrów ocenianych w badaniach	151
Tabela 39.	Opis i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	159
Tabela 40.	Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych w skali NOS	161
Tabela 41.	Opis i ocena wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej.....	162
Tabela 42.	Śmiertelność (z podaniem przyczyn) u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL.....	164
Tabela 43.	Śmiertelność (z podaniem przyczyn) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL	164
Tabela 44.	Parmatery względne i bezwzględne dla działań niepożądanych raportowanych w badaniach dotyczących nawrotowej i opornej na leczenie APL	168
Tabela 45.	Parmatery względne i bezwzględne dla działań niepożądanych raportowanych w badaniach dotyczących nowo zdiagnozowanej APL	169
Tabela 46.	Zestawienie wszystkich raportowanych działań niepożądanych u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL leczonych ATO ^b	172
Tabela 47.	Zestawienie wszystkich raportowanych działań niepożądanych u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL leczonych ATO ^a	181
Tabela 48.	Badania wykluczone z analizy oraz przyczyny wykluczenia	184
Tabela 49.	Zestawienie odnalezionych badań klinicznych w toku [60]	188

17. ANEKS

17.1. Wytyczne leczenia ostrej białaczki promielocytowej

17.2. Wyniki wyszukiwania

Odnaleziono 5 opracowań zawierających wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Jedno ze zidentyfikowanych opracowań prezentuje wytyczne opracowane przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, pozostałe to opracowania europejskie oraz jedno amerykańskie poświęcone zaleceniom dotyczącym leczenia m.in. AML, zespołów mieloblastycznych oraz APL. Jako, że trójtlenek arsenu wskazany jest w indukcji remisji oraz w konsolidacji u dorosłych pacjentów chorych APL, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub w przypadku nawrotu choroby [23] najważniejsze wydają się zalecenia dla tej grupy pacjentów. Najważniejsze wnioski z odnalezionych wytycznych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Wytyczne postępowania w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej

Tytuł	Instytucja zalecająca	Wnioski
Ostre białaczki szpikowe [13]	Jerzy Hołowiecki - Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG; 2009)	<p>Leczenie białaczki promielocytowej z t(15:17), PML/RARα+</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie indukujące remisję rozpoczyna się od podawania ATRA, następnie dołącza się chemioterapię antracykliną: daunorubicyną lub idarubicyną, Remisję potwierdza się oznaczając onkogen PML/RARα, w przypadku remisji niecałkowitej należy kontynuować leczenie ATRA nawet do 90 dni, W leczeniu konsolidującym podaje się w kolejnych 3 miesiącach 3 następujące kursy leczenia: daunorubicyna (lub idarubicyna), mitoksantron, daunorubicyna (lub idarubicyna), W leczeniu podtrzymującym (po uzyskaniu remisji molekularnej) stosuje się 6-merkaptopurynę, metotreksat oraz ATRA, W przypadku braku remisji po leczeniu pierwszego rzutu zaleca się podawanie ATO (w dawce 0,15 mg/kg/dobę przez 5 dni w tygodniu w czasie 5 tygodni), W przypadku wystąpienia wznowy procesu nowotworowego zaleca się leczenie ATO, a następnie po uzyskaniu drugiej remisji całkowitej wykonanie autologicznej bądź allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych, W przypadku trudności w uzyskaniu drugiej remisji po wyżej wymienionej terapii zaleca się leczenie gemtuzumabem ozogamycyny, transplantację allogeniczną lub leczenie w ramach badań klinicznych.
European recommendation for salvage	European APL group of experts (2007)	<p>Grupa docelowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z pierwszą lub kolejną hematologiczną, bądź molekularną wznową APL, Pozytywny wynik badania PCR po terapii konsolidującej

Tytuł	Instytucja zalecająca	Wnioski
<p>therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia (APL) including arsenic trioxide (ATO) [5]</p>		<p>pierwszego rzutu,</p> <ul style="list-style-type: none"> Niekompletna remisja hematologiczna po terapii pierwszego rzutu, Wiek > 18 roku życia, bez górnej granicy wieku. <p>Indukcja i konsolidacja remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku leczenia indukującego remisję zaleca się monoterapię ATO, W przypadku leczenia konsolidującego zaleca się terapię kombinowaną ATO + ATRA. <p>Terapia pokonsolidacyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych, poprzedzony intensywną chemioterapią (HAM – wysokie dawki cytarabiny i mitoksantronu) u pacjentów z dodatnim wynikiem PCR po konsolidacji z użyciem ATO lub bez poprzedzającej chemioterapii u chorych z ujemnym wynikiem PCR po terapii konsolidującej ATO, Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych u pacjentów z ujemnym wynikiem badania PCR ze szpiku kostnego pobranego przed przeszczepem; U pozostałych pacjentów można zastosować terapię z wykorzystaniem: ATO + ATRA, ATO + ATRA + gemtuzumab ozogamycyny, ATRA + metotreksat + 6-merkaptopuryna lub intensywna chemioterapia z lub bez ATRA. <p>Monoterapię gemtuzumabem ozogamycyny lub inne formy terapii eksperymentalnych można rozważyć w przypadku zaawansowanego procesu nowotworowego niekwalifikującego się do żadnej z powyższych form leczenia.</p>
<p>Acute myeloblastic leukemia's and myelodysplastic syndromes in adult patients [6]</p>	<p>ESMO Guidelines Working Group (2010)</p>	<p>Leczenie białaczki promielocytowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie indukujące remisję rozpoczyna się od podawania ATRA, następnie dołącza się chemioterapię antracykliną, Rola cytarabiny w terapii APL nie została jednoznacznie określona. Ze względu na potwierdzoną rolę hematopoetycznych czynników wzrostu jako środków uwrażliwiających komórki białaczkowe na cytostatyki można rozważyć ich podanie jako leczenie wspomagające dla chemioterapii. Pacjenci przyjmujący ATRA powinni być stale monitorowani pod kątem wystąpienia koagulopatii. Nie podano zaleceń dotyczących konsolidacji remisji u pacjentów z APL. Dla populacji chorych z AML w ramach leczenia standardowego rozważa się wykonanie przeszczepu komórek krwiotwórczych lub podanie wysokich dawek cytarabiny. W ramach terapii podtrzymującej, u pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby zaleca się podanie terapii skojarzonej w postaci ATRA w połączeniu z chemioterapią. <p>Nawrót choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów nawrotowych, należy rozważyć podanie ATO, nawet wówczas gdy stwierdzono oporność na leczenie ATRA.
<p>Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet [8]</p>	<p>European LeukemiaNet (2009)</p>	<p>Leczenie nowo zdiagnozowanej APL:</p> <p>Indukcja remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Standardowym leczeniem jest terapia skojarzona ATRA + CT (antracykliny) Leczenie skojarzone ATRA + CT powinno być stosowane do momentu uzyskania remisji całkowitej Stosowanie ATO zamiast kombinacji ATRA + CT, jest uzasadnione jeśli przemawiają za tym względy ekonomiczne w danym kraju Nie zaleca się modyfikowania terapii w przypadku, gdy wyniki badań wskazują na niepełne zróżnicowanie blastów <p>Konsolidacja remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczeniem standardowym podanie 2-3 cykli CT (antracykliny)

Tytuł	Instytucja zalecająca	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> • Dodanie ATRA do CT wydaje się być związane z dodatkowymi korzyściami klinicznymi • U pacjentów wysokiego ryzyka (WBC > 10 000/ μl), < 60 r. z. konsolidacja winna obejmować min. jeden cykl wysoko- lub średniodawkowej cytarabiny • Stosowanie ATO w ramach konsolidacji winno być ograniczone do badań klinicznych oraz do pacjentów, dla których CT nie jest zalecana • Po zakończeniu terapii konsolidującej należy sprawdzić, czy udało się uzyskać remisję molekularną (RT-PCR o czułości minimum 10⁻⁴) • U pacjentów bez remisji molekularnej powinno się rozważyć allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych • U pacjentów nie będących kandydatami do przeszczepu można rozważyć podanie ATO lub gemtuzumabu ozogamycyny. <p>Terapia podtrzymująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Powinna być stosowana u pacjentów, u których terapia indukcyjna i konsolidująca przyniosła kliniczną korzyść • Przez 3 lata od zakończenia terapii konsolidującej co 3 miesiące powinny być powtarzane badania na obecność choroby resztkowej. Optymalnym źródłem próbek do badań jest szpik kostny • Profilaktyka nawrotu do ośrodkowego układu nerwowego powinna być ograniczona do pacjentów z hiperleukocytozą. <p>Leczenie po nawrocie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z nawrotem molekularnym (2 pozytywne wyniki testu PCR na obecność transkryptu PML/RARα) leczenie winno być wdrożone bezzwłocznie • Leczeniem pierwszego wyboru jest ATO • Leczeniem ratunkowym może być również terapia skojarzona ATRA + CT • Po uzyskaniu remisji całkowitej pacjenci powinni otrzymać CT lub przeszczep komórek krwiotwórczych • U pacjentów nie uzyskujących remisji całkowitej zalecany jest allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych • Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych jest opcją tylko u pacjentów bez choroby resztkowej • Pacjentom niebędącym kandydatami do przeszczepu podawać można ATO \pm ATRA \pm CT w powtarzanych cyklach • U pacjentów z nawrotem białaczki w obrębie ośrodkowego układu nerwowego podaje się leczenie skojarzone metotreksatem, hydrokortyzolem oraz cytarabiną podawanymi do płynu mózgowo-rdzeniowego, a także leczenie systemowe.
<p>National Comprehensive Cancer Network [7]</p>	<p>NCCN (2012)</p>	<p>Leczenie nowo zdiagnozowanej białaczki promielocytowej z t(15:17)</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia sprawdza się indywidualną tolerancję pacjenta na antracykliny oraz określa się grupę ryzyka.</p> <p>Pacjenci nie tolerujący antracykliny</p> <p>W fazie indukcji zaleca się podawanie ATRA_{po} w dawce 45 mg/m² w dwóch dzielonych dawkach/dzień wraz z ATO_{iv} w dawce 0.15 mg/kg/dzień do momentu uzyskania remisji w obrębie szpiku kostnego.</p> <p>W fazie konsolidacji zaleca się podawanie ATO_{iv} w dawce 0,15 mg/kg/dzień 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie co 8 tygodni wraz z ATRA_{po} w dawce 45 mg/m²/dzień przez 2 tygodnie co 4 tygodnie przez 8 cykli leczenia.</p> <p>Pacjenci z grupy niskiego/umiarkowanego ryzyka nawrotu choroby, u których nie stwierdzono nietolerancji na antracyklinę.</p> <p>W fazie indukcji zaleca się zastosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ATRA_{po} w dawce 45 mg/m²/dzień wraz z daunorubicyną w dawce 50 mg/m² przez 4 dni + cytarabiny w dawce 200 mg/m² przez 7 dni. W momencie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie konsolidacyjnej zaleca się stosowanie: ATO_{iv} (0,15

Tytuł	Instytucja zalecająca	Wnioski
		<p>mg/kg/dzień przez 5 dni przez 5 tygodni w dwóch cyklach) + ATRA_{po} (45 mg/m²/dzień przez 7 dni + daunorubicyny 50 mg/m² przez 3 dni w dwóch cyklach).</p> <p>Lub</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. ATRA_{po} w dawce 45 mg/m²/dzień wraz z daunorubicyna w dawce 60 mg/m² przez 3 dni + cytarabiny w dawce 200 mg/m² przez 7 dni w fazie konsolidacji zaleca się podawanie daunorubicyny w dawce 60 mg/m² przez 3 dni + cytarabiny w dawce 200 mg/m² przez 7 dni (1 cykl), następnie cytarabiny 1g/m² co 12 h przez 4 dni + daunorubicyny 45 mg/m² przez 3 dni (1cykl) Lub 3. ATRA_{po} w dawce 45 mg/m²/dzień wraz z idarubicyna w dawce 12 mg/m² w dniach 2, 4, 6, 8) lub leczenie w ramach badania klinicznego. W fazie konsolidacji u pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu rekomenduje się podanie ATRA_{po} w dawce 45mg/m² przez 15 dni + idarybicyny 5mg/m² przez 4 dni (1cykl) następnie ATRA_{po} przez 15 dni + MTX 10 mg/m²/dzień przez 3 dni (1 cykl), następnie ATRA_{po} przez 15 dni + idarubicyna 12 mg/m² 1 dawka podczas gdy u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem nawrotu zaleca się podanie ATRA_{po} w dawce 45mg/m² przez 15 dni + idarybicyna 7mg/m² przez 4 dni (1cykl) następnie ATRA_{po} przez 15 dni + MTX 10 mg/m²/dzień przez 3 dni (1 cykl), następnie ATRA_{po} przez 15 dni + idarubicyna 12 mg/m² 2 dawki <p>Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby, u których nie stwierdzono nietolerancji na antracyklinę W fazie indukcji leczenie jak w przypadku pacjentów z niskim/umiarkowanym ryzykiem.</p> <p>W fazie konsolidacji odpowiednio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ATO_{iv} (0,15 mg/kg/dzień przez 5 dni przez 5 tygodni w dwóch cyklach) + ATRA_{po} (45 mg/m²/dzień przez 7 dni + daunorubicyna 50 mg/m² przez 3 dni w dwóch cyklach). 2. Daunorubicyna 60 mg/m² przez 3 dni + cytarabina 200 mg/m² (wiek <50 lat) lub 1,5 g/m² (wiek: 50-60) co 12 h przez 5 dni + daunorubicyny 45 mg/m² przez 3 dni (1 cykl) 5 dawek chemioterapii IT, 3. ATRA_{po} 45 mg/m² przez 15 dni + idarubicyna 5 mg/m² oraz cytarabina 1 g/m² przez 4 dni (1 cykl), następnie ATRA_{po} przez 15 dni + MTX 10 mg/m²/dzień przez 5 dni (1 cykl), następnie ATRA_{po} przez 15 dni + idarubicyna 12 mg/m² 1 dawka + cytarabina 150 mg²/8h przez 4 dni (1 cykl) <p>Leczenie po nawrocie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z nawrotem molekularnym: • Leczeniem pierwszego wyboru jest ATO w dawce 0.15 mg/kg/dzień ± ATRA 45 mg/m² w dwóch podzielonych dawkach/dzień • W przypadku wystąpienia remisji zaleca się zastosowanie profilaktycznego podania leków chroniących CNS i przeprowadzenie badania technika PCR na obecność mutacji PML/RARa: • Pozytywny wynik testu PCR – zaleca się znalezienie dawcy i wykonanie HSCT, w przypadku braku dawcy leczenie w ramach badania klinicznego, • Negatywny wynik testu PCR – zaleca się znalezienie dawcy i wykonanie HSCT, w przypadku braku dawcy podanie ATO • W przypadku braku remisji pozostaje I czenia pacjenta w ramach badania klinicznego, lub wykonanie przeszczepu komórek macierzystych.

17.2.1. Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik pierwotnego przeszukania	Wynik aktualizacji przeszukania
#2	trisenox	1645	2262
#3	arsenic trioxide [Substance Name]	1213	1694
#4	"arsenic trioxide"	1643	2260
#5	"arsenous anhydride"	14	14
#6	"diarsenic trioxide"	2	2
#7	"arsenic(III) oxide"	13	13
#8	"Trisenox"	1643	2260
#9	AS2O3	523	611
#10	ATO	725	1878
#11	(#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10)	2293	3885
#12	leukemia	218075	245663
#13	"Leukemia"[Mesh]	168011	184825
#14	leukemi*	216997	244131
#15	"Acute Promyelocytic Leukemia"	3553	4253
#16	"Acute Progranulocytic Leukemia"	11	11
#17	"Leukemia, Promyelocytic, Acute"[Mesh]	4961	5634
#18	APL	3899	4796
#19	Retinoic-Acid Receptor – α	1419	1691
#20	PML/RAR-alfa	1	1
#21	t(15; 17)	9152	11945
#22	"t(15; 17)"	875	968
#32	(#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22)	233466	265144
#33	(#11) AND (#32)	898	1231
Data wyszukiwania		3 kwietnia 2009	5 lipca 2012

17.2.2. Wyniki wyszukiwania w bazie CENTRAL

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik pierwotnego przeszukania	Wynik aktualizacji przeszukania
#1	Trisenox	7	1
#2	"arsenic(III) oxide"	0	0
#3	diarsenic trioxide	0	0
#4	arsenous anhydride	0	0

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik pierwotnego przeszukania	Wynik aktualizacji przeszukania
#5	arsenic trioxide	26	43
#6	trixenox	0	0
#7	as2o3	7	9
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	27	44
#9	leukemia	5256	6160
#10	Acute Promyelocytic Leukemia	146	175
#11	#9 OR #10	5256	6160
#12	#8 AND #11	18	28
Data wyszukiwania		7 kwietnia 2009	5 lipca 2012

17.2.3. Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik pierwotnego przeszukania	Wynik aktualizacji przeszukania
#1	'trixenox'/exp	4418	6408
#2	'arsenic trioxide'/exp	4418	6640
#3	'arsenous anhydride'	11	12
#4	'diarsenic trioxide'	2	2
#5	'arsenic(iii) oxide'	11	18
#6	'trixenox'	0	0
#7	As2O3	634	245
#8	ato	1206	1641
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	5518	7824
#10	'leukemia'/exp	188273	327689
#11	leukemi*	256290	332832
#12	'acute promyelocytic leukemia'/exp	4759	8856
#13	'acute progranulocytic leukemia'	11	13
#14	'retinoic-acid receptor alpha'	1078	-
#15	't(15; 17)'	1106	1532
#17	'APL'/exp	33452	46954
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #17	293586	377141
#19	#9 AND #18	1511	2439
Data wyszukiwania		7 kwietnia 2009	5 lipca 2012

17.2.4. Wyniki przeszukania pozostałych baz informacji medycznej

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik pierwotnego wyszukiwania (15 kwietnia 2009)	Wynik aktualizacji wyszukiwania (11 lipca 2012)
European Society for Medical Oncology	Trixenox, „arsenic(III) oxide”, diarsenic trioxide, arsenous anhydride, arsenic trioxide, trisenox, as2o3	arsenic trioxide: 13 trisenox: 1 as2o3: 1	trisenox: 1 arsenic(III) oxide: 1 arsenic trioxide: 146 as2o3: 6
American Society of Clinical Oncology	(Trixenox OR „arsenic(III) oxide” OR diarsenic trioxide OR arsenous anhydride OR arsenic trioxide OR trisenox OR as2o3) AND promyelocytic	arsenic trioxide: 156 trisenox: 162 as2o3: 162	trisenox: 220 arsenic(III) oxide: 3 as2o3: 220
National Cancer Institute	Trixenox, „arsenic(III) oxide”, diarsenic trioxide, arsenous anhydride, arsenic trioxide, trisenox, as2o3	arsenic(III) oxide: 85 arsenic trioxide: 63 trisenox: 63 as2o3: 12	trisenox : 134 arsenic(III) oxide: 169 arsenous anhydride: 0 arsenic trioxide: 134 as2o3: 11
American Society of Hematology	Trixenox, „arsenic(III) oxide”, diarsenic trioxide, arsenous anhydride, arsenic trioxide, trisenox, as2o3	arsenic trioxide: 23 trisenox: 3 as2o3: 6	arsenic trioxide: 13 as2o3: 7

17.3. Formularze do oceny wiarygodności badań

17.3.1. Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
	Suma		

17.3.2. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną w skali NOS

Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki. [40]

Dobór próby

3. Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności,
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności,
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze),
- nie określono metody doboru kohorty.

4. Dobór kohorty bez narażenia
 - a. z tej samej społeczności co narażona kohorta,
 - b. z innego środowiska (z innej populacji),
 - c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia.
5. Stwierdzenie narażenia
 - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego),
 - b. ustrukturyzowany wywiad,
 - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej,
 - d. nie określono.
6. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania
 - a. tak,
 - b. nie.

Porównywalność

7. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
 - a. w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik),
 - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika).

Punkt końcowy

8. Ocena wystąpienia punktu końcowego
 - a. niezależna ocena z zaślepieniem,
 - b. odwołanie do dokumentacji,
 - c. raportowane przez pacjenta,
 - d. nie określono.
9. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
 - a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego),
 - b. nie.
10. Poprawność obserwacji kohort
 - a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów.
 - b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych,
 - c. < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych,
 - d. nie określono.

17.3.3. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali zaproponowanej przez NICE

Tabela 31.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych [39]

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
1. Czy badanie było wieloosrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

17.4. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 32.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	
		Odsetek pacjentów uzyskujących CR						
		Odsetek pacjentów uzyskujących MR						
		Odsetek pacjentów z nawrotami						
		Odsetek zgonów						
		Działania niepożądane						
		Odsetek pacjentów uzyskujących CR						
		Odsetek pacjentów uzyskujących MR						
		Odsetek pacjentów z nawrotami						
		Odsetek zgonów						

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	
		Działania niepożądane						
		Odsetek pacjentów uzyskujących CR						
		Odsetek pacjentów uzyskujących MR						
		Odsetek pacjentów z nawrotami						
		Odsetek zgonów						
		Działania niepożądane						

a) wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 33.
Formularz do ekstrakcji danych mierzalnych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	p ^a
		Czas do uzyskania remisji całkowitej				
		Przeżycie całkowite				
		Przeżycie wolne od nawrotu choroby				
		Czas do uzyskania remisji całkowitej				
		Przeżycie całkowite				
		Przeżycie wolne od nawrotu choroby				
		Czas do uzyskania remisji całkowitej				
		Przeżycie całkowite				
		Przeżycie wolne od nawrotu choroby				

a) wartość p dla porównania dwóch interwencji.

17.5. Analiza dostępnych opracowań wtórnych

Odnaleziono cztery przeglądy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ATO (Chen 2007, Jiang 2012, Sanz 2006, Wang 2011).

W publikacji Chen 2007 oceniano terapie stosowane w leczeniu APL zarówno w indukcji remisji, jak i w dalszych etapach leczenia. Wykazano, iż stosowanie ATO lub ATRA związane jest

z odsetkiem remisji w zakresie 60–98%, w zależności od badania. Skojarzenie tych leków z chemioterapią skutkuje uzyskaniem remisji u 90% pacjentów. Terapia łączona, jeśli kontynuowana w długim okresie czasu związana jest ponadto ze zmniejszeniem liczby nawrotów oraz zwiększeniem przeżycia wolnego od nawrotu choroby. 5-letni RFS w grupie, która stosowała terapię podtrzymującą w długim horyzoncie czasowym (ponad 6 lat) wyniósł 48%.

W przeglądzie Jiang 2012 autorzy oceniali skuteczność leczenia ATO (w monoterapii lub skojarzeniu z ATRA) u pacjentów z oporną na leczenie lub nawracającą APL. Wykazano, iż leczenie skojarzone z zastosowaniem ATO charakteryzuje się zbliżoną skutecznością co leczenie skojarzonej ATO/ATRA. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja choroby wynosząc wynosił dla terapii ATO 81%, podczas gdy dla terapii ATRA/ATO 82%,. Dla terapii z zastosowaniem samego ATRA oraz chemioterapii odsetek ten wynosił odpowiednio 42% oraz 56%.

W pracy Sanz 2006 autorzy oceniali skuteczność i bezpieczeństwo ATO (w monoterapii lub w skojarzeniu z ATRA) u pacjentów zarówno z nowo zdiagnozowaną, jak również oporną na leczenie lub nawracającą APL. Wykazano, że ATO jest skuteczny w leczeniu nawrotowej oraz opornej na leczenie APL, przyczyniając się do uzyskania całkowitej remisji u ponad 80% chorych. Autorzy wskazują, że ATO może mieć również znaczącą rolę w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL, u których istnieją przeciwwskazania do chemioterapii. Wydaje się, że synergistyczny efekt działania ATO i ATRA w kombinacji może powodować skrócenie czasu do wystąpienia remisji oraz szybką eliminację białka fuzyjnego PML/RAR α . ATO jest lekiem dobrze tolerowanym. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: leukocytoza i neuropatia, które pojawiają się u większości pacjentów, lecz nie wymagają dodatkowych interwencji. Do rzadszych zdarzeń należy zespół aktywacji leukocytów poddający się leczeniu wysokimi dawkami deksametazonu. Rzadsze oraz poważniejsze działania niepożądane jak arytmia typu torsade de pointes należy dokładnie monitorować oraz utrzymywać prawidłowy poziom elektrolitów we krwi.

W publikacji Wang 2012 oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo leczenia ATO (w monoterapii oraz w skojarzeniu z ATRA). Wykazano, iż podanie ATO/ATRA w porównaniu z ATO u pacjentów z APL w sposób istotny statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia remisji całkowitej skracając przy tym czas do jej wystąpienia. Nie wykazano, aby podanie ATO/ATRA w porównaniu z ATO w sposób istotny statystycznie zmniejszało ryzyko przedwczesnego zgonu u pacjentów z APL. Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż podanie terapii skojarzonej ATO/ATRA nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, z wyjątkiem ryzyka wystąpienia reakcji skórnych oraz suchości w ustach, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ATO/ATRA w porównaniu z ATO.

Podsumowując wyniki zamieszczone w odnalezionych przeglądach, można stwierdzić, że ATO jest dobrze tolerowanym lekiem, wykazującym wysoką skuteczność w leczeniu chorych z ostrą białaczką promielocytową. Terapia ATO prowadzi do uzyskania całkowitej remisji u znaczącego odsetka leczonych nią pacjentów, zarówno nowo zdiagnozowanych, jak i cierpiących z powodu nawrotów APL. Skuteczność leczenia ATO u nowozdiagnozowanych jest porównywalna ze

skutecznością szeroko stosowanego w tym wskazaniu preparatu – kwasu all-trans retinowego. Terapia trójtlenkiem arsenu wiąże się jednocześnie z rzadszym występowaniem działań niepożądanych.

Charakterystykę i wnioski z włączonych opracowań wtórnych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 34).

Tabela 34. Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących leczenia APL trójtlenkiem arsenu

Autor	Interwencja/ Komparator	Metodyka	Przeszukane bazy (zakres wyszukiwania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
Cheng 2007 / IB [92]	ATO/ATRA	RCT, nRCT,	MEDLINE (1992-2007) CNKI (1992-2007)	41	b.d.	CR, RFS, nawroty,	Leczenie APL z zastosowaniem ATO lub ATRA skutkuje wysokim odsetkiem remisji całkowitych (60–98%). Leczenie APL przy użyciu ATO lub ATRA w połączeniu z CT lub przeszczepem komórek macierzystych zwiększa odsetek remisji oraz zmniejsza odsetek nawrotów. Najlepsze wyniki uzyskuje się dla terapii długotrwałych (ponad 6-letnich) połączonych z przeszczepem komórek macierzystych.
Jiang 2012 / IA [93]	ATO ATO/ATRA ATRA CT	b.d.	Medline, JMedPlus, Chinese databases (1999 do X 2009)	31	1437	CR	Leczenie pacjentów w nawrotową lub oporną APL z zastosowaniem ATO charakteryzuje się podobną skutecznością jak leczenie skojarzone ATRA/ATO. ATO w porównaniu do ATRA jest lekiem bardziej skutecznym w zakresie wystąpienia całkowitej remisji choroby. Odsetek pacjentów z całkowitą remisją był porównywalny dla terapii ATO oraz ATRA/ATO i wynosił odpowiednio 81% oraz 82%, podczas gdy dla monoterapii ATRA i CT tylko 42% oraz 56%.
Sanz 2006 / IB [94]	ATO; ATO/ATRA	RCT, nRCT	MEDLINE (1985-2006)	12 (8 dotyczyło pacjentów z nawrotem lub po niepowodzeniu dotychczasowego leczenia; 4 - pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)	500	CR, MR, czas do CR, szacowane przeżycie całkowite, bezpieczeństwo	ATO jest skuteczny w leczeniu nawrotu APL lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (odsetek całkowitych remisji > 80%). ATO może mieć również znaczącą rolę w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL, u których istnieją przeciwwskazania do chemioterapii lub powinna ona być ograniczona; synergistyczny efekt działania ATO i ATRA w kombinacji może powodować skrócenie czasu do wystąpienia remisji oraz szybką eliminację białka fuzyjnego PML/RAR α ; ATO jest lekiem dobrze tolerowanym; do najczęstszych działań niepożądanych należą: leukocytoza i neuropatia (u większości pacjentów; nie wymaga interwencji); zespół aktywacji leukocytów (poddaje się leczeniu deksametazonem w wysokich dawkach); rzadsze oraz poważniejsze działania niepożądane jak arytmia typu torsade

Autor	Interwencja/ Komparator	Metodyka	Przeszukane bazy (zakres wyszukiwania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
Wang 2011/ IA [95]	ATO/ATRA vs ATO	RCT, nRCT	MEDLINE, Central Register of Controlled Trials, Chinese Medical Literature Database (XII 2009)	3 - RCT 4 - nRCT	457	CR, zgony, DFS, MR, bezpieczeństwo	de pointes należy dokładnie monitorować oraz utrzymywać prawidłowy poziom elektrolitów we krwi. Dodanie ATO do ATRA w porównaniu z monoterapią ATO w fazie indukcji w sposób istotny statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej remisji choroby jak również skraca czas do jej wystąpienia. Połączenie ATO z ATRA w porównaniu z ATO jako konsolidacja leczenia zwiększa również wskaźnik remisji molekularnej, wydłużając czas wolny od choroby. Brak jest różnic w ryzyku zgonu jak i w bezpieczeństwie porównywanych opcji terapeutycznych.

17.6. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej

Tabela 35.
Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
RCT - APL nowo zdiagnozowana		
Ades 2010	1) nowo zdiagnozowana APL; 2) wiek < 70 lat	b. d.
Jun 1998	1) nowo zdiagnozowana APL (pierwsza wizyta).	b. d.
Powell 2010	1) nowo zdiagnozowana APL; 2) potwierdzone nosicielstwo mutacji PML/RAR α (RT-PCR).	1) terapia lekami innymi niż hydroksymocznik lub kortykosteroidy podawane w celu kontroli podniesionego poziomu WBC.
Shen 2004	1) nowo zdiagnozowana APL, bez wcześniejszej ekspozycji na leki przeciwbiałaczkowe; 2) spełnione kryteria FAB dla APL; 3) potwierdzona cytogenetycznie translokacja t(15;17)(q22;q21).	b. d.
Nawrotowa lub oporna na leczenie APL – badania nierandomizowane z grupą kontrolną		
Au 2003	1) nawrotowa APL.	b. d.
Niu 1999 ^a	1) nowo zdiagnozowana APL (brak wcześniejszego leczenia przeciwbiałaczkowego) lub nawrotowa APL (wcześniejsza terapia ATRA lub ATRA z skojarzeniem z chemioterapią); 2) diagnoza zgodna z kryteriami FAB (pozytywny wynik testu na obecność transkryptu PML/RAR α).	b. d.
Hu 2000	1) APL zgodna kryteriami FAB (obecność translokacji t 15,17 lub transkryptu PML/RAR α w badaniu RT-PCR).	b. d.
Hu 1999	1) nawrotowa APL.	b. d.
Kim 2012	1) nawrotowa APL (po niepowodzeniu terapii opartej na ATRA)	b. d.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Raffoux 2003	1) nawrotowa APL (pierwszy lub kolejny nawrót); 2) wiek >12 lat; 3) brak przeciwwskazań dla terapii ATO; 4) wcześniejsze leczenie ATRA i chemioterapią opartą na antracyklinach.	b. d.
Thirugnanam 2009 ^b	1) nowo zdiagnozowana lub nawrotowa APL.	b. d.
Thomas 2005	1) nawrotowa APL.	b. d.
Wang 2004 ^a	1) APL nowo zdiagnozowana lub nawrotowa po konsolidacji i z zastosowaniem ATRA z/bez ATO.	b. d.
Nawrotowa APL – badania jednoramienne		
Alimoghaddam 2011	1) nawrotowa APL; 2) potwierdzone nosicielstwo mutacji PML/RAR α (RT-PCR).	b. d.
Aribi 2006	1) nawrotowa APL; 2) dorośli; 3) poprzednia terapia ATRA + CT; 4) diagnoza potwierdzona badaniem cytogenetycznym translokacja (15; 17) lub potwierdzona badaniem RT-PCR mutacja PML/RAR α 5) poziom kreatyniny i bilirubiny w surowicy <2 mg/dl.	1) nieprawidłowa funkcja serca (niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA).
Camacho 2000	1) nawrotowa APL 2) potwierdzone nosicielstwo mutacji PML/RAR α (RT-PCR lub FISH).	b. d.
Carmosino 2004	1) nawrotowa APL (≥ 2 nawrót lub oporność 1. stopnia); 2) ATO stosowane jako monoterapia.	b. d.
Fox 2008	1) nawrotowa lub oporna na leczenie białaczka (w analizie uwzględniono tylko pacjentów z APL); 2) wiek 2–22 lat; 3) ECOG ≤ 2 ; 4) brak leczenia standardowego lub CT w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; 5) ostatnia dawka ATRA lub G-CSF min. tydzień przed rozpoczęciem badania; 6) radioterapia zakończona min. 4 tyg. przed badaniem; 7) prawidłowy poziom bilirubiny we krwi; 8) poziom ALT $\leq 2 \times$ GGN; 9) prawidłowy poziom kreatyniny (odpowiednio do wieku pacjenta) lub klirens kreatyniny ≥ 60 mL/min na $1,73\text{m}^2$; 10) poziom elektrolitów w osoczu \geq DGN; 11) odstęp QTc $\leq 0,48$ s.	1) terapia innymi chemioterapeutykami będącymi w fazie badań klinicznych; 2) istotna klinicznie choroba, niewiązana z APL; 3) ciąża lub karmienie piersią; 4) terapia ATO w przeszłości.
Huang 1998	1) nawrotowa APL; 2) poprzednia terapia ATRA lub ATRA + CT.	b. d.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Lazo 2003	1) nawrotowa APL; 2) dorośli; 3) poprzednia terapia ATRA; 4) diagnoza potwierdzona badaniem FISH translokacja (15; 17) lub potwierdzona badaniem RT-PCR mutacja PML/RAR α ; 5) poziom kreatyniny w surowicy $\leq 2,5 \times$ GGN; 6) poziom bilirubiny w surowicy $\leq 2,5 \times$ GLN; 6) u kobiet negatywny wynik testu ciążyowego; 7) zgoda na udział w badaniu.	b.d.
Leoni 2002	1) nawrotowa APL; 2) potwierdzona translokacja t(15; 17) oraz mutacja PML/RAR α .	b.d.
Shen 2004	1) nawrotowa APL; 2) diagnoza oparta na historii choroby, objawach, badaniach krwi i szpiku kostnego; 3) potwierdzone nosicielstwo mutacji PML/RAR α (RT-PCR lub karyotyp).	b.d.
Shigeno 2005	1) nawrotowa lub oporna na leczenie APL; 2) potwierdzona obecność translokacji t(15; 17) w komórkach jednoczących szpiku; 3) potwierdzone nosicielstwo mutacji PML/RAR α (RT-PCR lub FISH).	1) poważne infekcje nie dające się kontrolować antybiotykoterapią; 2) poważne nieprawidłowości w funkcji wątroby lub nerek.
Solignet 2001	1) nawrotowa lub oporna na leczenie APL; 2) diagnoza potwierdzona biopsją szpiku; 3) potwierdzone nosicielstwo mutacji PML/RAR α (RT-PCR lub FISH).	1) aktualna terapia cytotatykami, radioterapią lub lekami będącymi na etapie badań klinicznych; 2) padaczka z atakami pierwotnie uogólnionymi w wywiadzie; 3) poważne infekcje niekontrolowane antybiotykami; 4) poziom kreatyniny lub bilirubiny w osoczu $\geq 2,5$ mg/dl.
Westervelt 2001	1) nawrotowa APL lub APL po nieudanym leczeniu z zastosowaniem ATRA + CT.	b.d.

a) w niniejszej analizie uwzględniono tylko wyniki dla pacjentów nie leczonych uprzednio ATO; b) w niniejszej analizie uwzględniono tylko wyniki dla pacjentów z nawrotem.

Tabela 36.
Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek [lata] ^a	Płeć (M/K) ^a	Liczba nawrotów	Płytki (10 ⁹ /l) ^a	WBC (10 ⁹ /l) ^a	Hb [g/l] ^a	Liczba blastów w szpiku (%)
Nowo zdiagnozowana APL									
Ades 2010 ^k	ATO + CT	45	b.d.	b.d.	brak	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ATRA + CT	51	b.d.	b.d.	brak	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	CT	45	b.d.	b.d.	brak	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Jun 1998 (abstrakt)	ATO	98	b.d.	b.d.	brak	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ATRA	103	b.d.	b.d.	brak	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Powell 2010	ATO + ATRA	244	15-60: 85% >60: 15%	123/121	brak	30 (3,0-232)	2,4 (0,2-138,6)	9,0 (4,3-14,5)	b.d.
	ATRA	237	15-60: 83% >60: 17%	124/113	brak	29,5 (1,0-221)	2,2 (0,2-117,4)	9,4 (6,0-13,7)	b.d.
Shen 2004	ATO	20	39,5 (15-69)	9/11	brak	27 (12-72)	2,7 (0,9-40)	76 (34-105)	87,1 (38-95,5)
	ATRA	20	30,5 (14-74)	12/8	brak	23 (4-76)	3,0 (1,2-49,4)	77 (43-123)	86 (31-94)
	ATO + ATRA	21	34 (14-62)	12/9	brak	30 (6-73)	2,1 (0,5-52,6)	81 (53-120)	88,5 (70,5-96,5)
Nawrotowa lub oporna na leczenie APL – badania z grupą kontrolną									
Au 2003	ATO	21	b.d.	b.d.	1 nawrót: 100%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek [lata] ^a	Płeć (M/K) ^b	Liczba nawrotów	Płytki (10 ⁹ /l) ^a	WBC (10 ⁹ /l) ^a	Hb [g/l] ^a	Liczba blastów w szpiku (%)
Hu 2000 ^f	CT	33	b.d.	b.d.	1 nawrót: 100%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ATO	21							
	ATO + CT	11	34 (6-72) ^g	(42/30) ^g	1 nawrót: 100%	b.d.	9 ±20	b.d.	b.d.
	ATRA + CT	8							
Hu 1999	ATO	32	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ATRA + CT	14	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Kim 2012	ATO	4	b.d.	b.d.	1 nawrót: 100%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ATRA + CT	9	b.d.	b.d.	1 nawrót: 100%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Niu 1999	ATO	31							
	ATO + CT	11	38 (7-55) ^b	29/18	1 nawrót: 91,5%; 2 nawroty: 4% 3 nawroty: 4%	38 (4-236)	3,4 (0,6-56,0)	109 (56-180)	66 (12,5-96)
	ATO + ATRA	5							
Raffoux 2003	ATO	10	49 (25-67)	6/4	1 nawrót: 30%; 2 nawroty: 60% 3 nawroty: 10%	59 (18-163)	5 (1,1-19,5)	b.d.	b.d.
	ATO + ATRA	10	40 (25-69)	6/4	1 nawrót: 40%; 2 nawroty: 60%	26,5 (4,6-149)	2,2 (0,7-26,6)	b.d.	b.d.
Thomas 2005	ATO	25	53 (21-80)	b.d.	1 nawrót: 84% 2 nawroty: 2% 3 nawroty: 4%	64 (4-281)	2,85 (0,5-42,9)	b.d.	47 (0-95) ^f

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek [lata] ^a	Płeć (M/K) ^b	Liczba nawrotów	Płytki (10 ⁹ /l) ^a	WBC (10 ⁹ /l) ^a	Hb [g/l] ^a	Liczba blastów w szpiku (%)
Thirugnana m 2009	ATRA+CT	50	47 (20-65)	b.d.	1 nawrót: 100%	65 (5-260)	1,95 (0,8-65,2)	b.d.	68 (6-95)
	ATO	20	34 (6-17)	20/17	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ATO + ATRA + CT	13							
Wang 2004	ATO	25	34 (12-63)	24/44	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ATRA	15							
	ATO+ATRA ^o	28							
Nawrotowa lub oporna na leczenie APL – badania jednoramienne									
Alimoghaddam 2011	ATO	31	27 (10-79)	b.d.	b.d.	34 (2-261) ^a	5,8 (0,5-44) ^a	b.d.	b.d.
Arabi 2006	ATO	8 ^e	51 (18-68)	b.d.	1 nawrót: 100%	u 50% pacjentów $\leq 50 \times 10^9$	u 37% >3	b.d.	b.d.
Camacho 2000	ATO	26	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2,9 (0,5-72,3)	b.d.	b.d.
Carmosino 2004	ATO	11	38 (5-62)	6/5	1 nawrót: 18%; 2 nawroty: 64% oporność molekularna ⁿ : 18%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek [lata] ^a	Płeć (M/K) ^b	Liczba nawrotów	Płytki (10 ⁹ /l) ^a	WBC (10 ⁹ /l) ^a	Hb [g/l] ^a	Liczba blastów w szpiku (%)
Fox 2008	ATO	14	17 (4-21)	8/6	1 nawrót: 93% >1 nawrót: 7%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Huang 1998	ATO	7	b.d.	b.d.	1 nawrót: 57% 2 nawroty: 43%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Lazo 2003	ATO	12	44 (26-72)	b.d.	1 nawrót: 83,3%; 2 nawroty: 8,3%; 3 nawroty: 8,3%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Leoni 2002	ATO	7	55(21-71)	3/4	1 nawrót: 75%; 2 nawroty: 25%	32 (12-44)	1,7 (0,8-16,6)	b.d.	b.d.
Shigeno 2005	ATO	34	47 (17-82)	22/12	1 nawrót: 32% 2 nawroty: 50% >2 nawroty: 18%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Soignet 2001	ATO	40	<18: 12,5%; 18-59: 67,5 %; ≥60: 20%	16/24	1 nawrót: 52,5% >1 nawrót: 47,5%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Westervelt 2001	ATO	10	34,5 (11-71)	7/3	1 nawrót: 80%; 3 nawroty: 10% 4 nawroty: 10%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

a) mediana (zakres), b) pacjenci nowo zdiagnozowani; c) pacjenci po nawrotach; d) – niskie dawki ATRA; e) jeden pacjent z CR, ale bez molekularnej remisji; f) łącznie w badaniu uczestniczyło 72 pacjentów, w analizie uwzględniono 40 pacjentów, u których nawrót nastąpił w ciągu 5-41 miesięcy po leczeniu ATRA, g) dane dla początkowej liczby 72 pacjentów (z nowo zdiagnozowaną APL) h) obecność białka PML/RARα w 2 próbkach szpiku kolejno pobranych po zakończeniu terapii indukcyjnej (ATRA + idarubicyna); i) u 2 pacjentów nie stwierdzono nawrotu hematologicznego (0 blastów w szpiku) ale metodą PCR rozpoznano nawrót molekularny; j) taki zakres podano w badaniu, k) w badaniu ADES 2010 pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy względem liczby WBC (grupa z niskimi/umiarkowanymi oraz wysokim ryzykiem), a następnie zrandomizowani. Powyżej przedstawiono charakterystykę dla grupy niskiego/umiarkowanego ryzyka. W grupie wysokiego ryzyka pacjenci przyjmowali ATO + CT (N = 21) vs ATRA + CT (N = 24).

Tabela 37.
Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Grupa	Indukcja		Konsolidacja		Podtrzymanie		Przeszczep [BM lub SC]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
		Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji			
Nowo zdiagnozowana APL										
Ades 2010	ATO + CT	ATO podawany w fazie konsolidacji ATRA: 45 mg/m ² /dzień p.o.	Do uzyskania CR	ATO: 0,15 mg/kg/d od dnia 1-25 CT: IDA 2 mg/m ² /dx3	b.d.	Do dwóch lat	ATRA: 15d/3 miesiące oraz MP + MTX	b.d.	b.d.	
	ATRA + CT	ATRA: 45 mg/m ² /dzień p.o. CT: IDA 12 mg/m ² /dx3 oraz AraC: 200 mg/m ² /dx7 od 3 dnia	Do uzyskania CR	ATRA: 45 mg/m ² /d; p.o. dnia 1-15 CT: IDA 2 mg/m ² /dx3 oraz AraC w dwóch roznych dwkach	b.d.	Do dwóch lat.	ATRA: 15d/3 miesiące oraz MP + MTX	b.d.	b.d.	U pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka zastosowan o również dorzemieowe podanie CT.
	CT	ATRA: 45 mg/m ² /dzień p.o. CT: IDA 12 mg/m ² /dx3 oraz AraC: 200 mg/m ² /dx7 od 3 dnia	Do uzyskania CR	CT: IDA 12 mg/m ² /dx3 oraz AraC: 200 mg/m ² /dx7 od 3 dnia	b.d.	Do dwóch lat	ATRA: 15d/3 miesiące oraz MP + MTX	b.d.	b.d.	
Jun 1998	ATO	10 mg 2x/d; i.v.	Do uzyskania CR	CT	58 mies.	b.d.	b.d.	b.d.	x	x
	ATRA	40 mg/m ² /d; p.o.	Do uzyskania CR	CT	58 mies.	b.d.	b.d.	b.d.	x	x

Badanie	Grupa	Indukcja		Konsolidacja		Podtrzymanie		Przeszczep [BM lub SC]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe Informacje
		Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji			
Powell 2010	ATO + ATRA	45 mg/m ² /d; p.o.	Do uzyskania CR	ATO + ATRA	28 dni	6-merkaptopuryna	b.d.	2 (nie CR)	x	x
	ATO + ATRA	ATO podawany w fazie konsolidacji ATRA: 45 mg/m ² /d	Do uzyskania CR (maks. 90 dni)	2 cykle ATO: 0,15 mg/kg/d, i.v. (5 dni w tygodniu przez 5 tygodni) ATRA: 45 mg/m ² /d w 2 dawkach podzielonych przez 7 dni + daunorubicyna: 50 mg/m ² i.v. przez 3 dni	niejasne	ATRA: 45 mg/m ² /d przez 7 dni e.o.w vs ATRA: 45 mg/m ² /d przez 7 dni e.o.w + merkaptopuryna: 60 mg/m ² /d + metotreksat : 20 mg/m ² /tydz.	12 mies.	b.d	60 (25%)	Pacjenci, którzy pozostali w CP po konsolidacji zostali ponownie zrandomizowani do leczenia podtrzymującego.
	ATRA	45 mg/m ² /d		ATRA: 45 mg/m ² /d + daunorubicyna: 50 mg/m ² i.v. przez 3 dni	niejasne				78 (33%)	
Shen 2004	ATO	0,16 mg/kg/d; i.v.	Do uzyskania CR	1) Schemat DA: daunorubicyna + Ara-C; 2) Ara-C; 3) Schemat HA: harringtonina + Ara-C	51 dni	ATO przez 30 dni + 6-merkaptopuryna: przez 30 dni lub metotreksat przez 4 tyg.	60 dni	4	x	b.d.

Badanie	Grupa	Indukcja		Konsolidacja		Podtrzymanie		Przeszczep [BM lub SC]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
		Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji			
	ATRA	25 mg/m ² /d; p.o.	Do uzyskania CR	b.d.	b.d.	ATRA przez 30 dni + 6-merkaptopuryna: przez 30 dni lub metoteksat: przez 4 tyg.	60 dni	b.d.	x	b.d.
	ATO + ATRA	ATO: 0,16 mg/kg/d; i.v. ATRA: 25 mg/m ² /d; p.o.	Do uzyskania CR	b.d.	b.d.	ATRA 25; przez 30 dni + ATO: przez 30 dni + 6-merkaptopuryna: przez 30 dni lub metoteksat: przez 4 tyg.	90 dni	b.d.	x	b.d.
Nawrotowa lub oporna na leczenie APL – badania z grupą kontrolną										
	ATO	0,10 mg/d	Do uzyskania CR	idarubicyna	3 mies.	b.d.	b.d.	b.d.	x	b.d.
Au 2003	ATRA + CT	b.d.	Do uzyskania CR	CT	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	x	b.d.
	ATRA + BMT	b.d.	Do uzyskania CR	BMT	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	x	b.d.
Hu 2000	ATO	10 mg/doba i.v.	Do uzyskania CR (max 60 dni)	10 mg/doba w ciągłym wlewie	21-28 dni w miesiącu, cykle co 2 mies.	b.d.	b.d.	b.d.	x	b.d.

Badanie	Grupa	Indukcja		Konsolidacja		Podtrzymanie		Przeszczep [BM lub SC]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
		Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji			
	ATO+CT	10 mg/doba i.v.	Do uzyskania CR (max 60 dni)	10 mg/doba w ciągłym wlewie + CT	Przez 21-28 dni w miesiącu, cykle co 2 mies.	b.d.	b.d.	b.d.	x	b.d.
	ATRA + CT	ATRA 60-80 mg/ dobe CT:mitoksantron + ARA-C	b.d.	ATRA	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	x	b.d.
	ATO	10 mg/d i.v.	Do uzyskania CR (max 60 dni)	ATO +/- CT	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	x	b.d.
Hu 1999	ATRA + CT	ATRA: 60-80 mg/d + CT (mitoksantron lub aklamycyna + Ara-C)	Do uzyskania CR	ATRA + CT	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	x	b.d.
Kim 2012	ATO	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ATRA + CT	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie	Grupa	Indukcja		Konsolidacja		Podtrzymanie		Przeszczep [BM lub SC]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
		Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji			
Niu 1999 ^b	ATO + CT	ATO 10 mg/500 ml 5% roztworu glukozy w soli fizjologicznej i.v.	6 tyg., w razie konieczności po 7 dniowej przerwie 2 cykl	1) CT + ATO (daunorubicyna + ARA-C + ATO)	CT: Cykle co 2 mies. w 1 roku, co 3 mies. w 2 roku, co 4 mies. w 3 roku ATO w przerwach CT	b.d. ^c	b.d. ^c	b.d.	x	b.d.
	ATO + ATRA	ATO 10 mg/500 ml 5% roztworu glukozy w soli fizjologicznej i.v. + ATRA (brak szczegółów)	6 tyg., w razie konieczności po 7 dniowej przerwie 2 cykl	2) CT + ATO 10 mg w 500 ml 5% roztworu glukozy w soli fizjologicznej raz dziennie we wlewie 2-3 godzinnym	Cykle co 2 mies. W 1. roku, co 3. mies. w 2. roku, co 4. mies. w 3 roku	b.d.	b.d.	x	b.d.	
	ATO	ATO 10 mg/500 ml 5% roztworu glukozy w soli fizjologicznej i.v.	6 tyg., w razie konieczności po 7 dniowej przerwie 2 cykle. Brak remisji po 2 cyklach traktowano jako brak odpowiedzi i leczono CT	3) ATO 10 mg w 500 ml 5% roztworu glukozy w soli fizjologicznej raz dziennie we wlewie 2-3 godzinnym	Cykle 28-30 dni z 30-60 dniowymi przerwami między cyklami w 1 roku; oraz cykle 7-14 dniowe co 2 mies. w roku 2. i 3. roku	b.d. ^c	b.d. ^c	x	Pacjenci leczeni poprzednio ATRA, obecnie nikt	

Badanie	Grupa	Indukcja		Konsolidacja		Podtrzymanie		Przeszczep [BM lub SC]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
		Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji			
Raffoux 2003	ATO	0,15 mg/kg/d; i.v.	Do uzyskania CR (max 56 dni) lub do wystąpienia objawów zatrucia arsenem	ATO: 0,15 mg/kg/d	28 dni	ATA-MP, ATO-ATA-6-merkaptopuryna + metotreksat	b.d.	b.d.	x	Wszyscy pacjenci otrzymywali wit. B1 i clobazam. W razie wystąpienia syndromu różnicowani a: dexamethason; Jeśli WBC > 30x10 ⁹ /l podawano CT.
	ATO + ATRA	45 mg/m ² /d; p.o.	Do uzyskania CR	ATO: 0,15 mg/kg/d + ATRA	28 dni	6-merkaptopuryna + metotreksat	b.d.	b.d.	x	
	ATO	0,15 mg/kg/d i.v.	Do uzyskania CR (max 60 dni) ^e	ATO + CT lub SCT ^f	b.d.	Metotreksat + 6 merkaptopuryna ± ATO ± ATRA	2 lata	b.d.	x	
Thomas 2005	ATRA	45 mg/m ² /d p.o.	Do uzyskania CR	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	x	

Badanie	Grupa	Indukcja		Konsolidacja		Podtrzymanie		Przeszczep [BM lub SC]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
		Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji			
Wang 2004	ATO	10 mg/500 ml 5% roztworu glukozy i.v.	Do uzyskania CR	CT (Ara-C (100 mg/m ²); przez 7 dni; daunorubicyna przez 3 dni)	CT: 1 lub 2 cykle ATO: 3 lata	b.d.	b.d.	b.d.	x	x
				ATO (10 mg/d przez 28 dni, co drugi miesiąc przez 1 rok, co 3 miesiące przez 2 rok i co 4 miesiące przez 3 rok)						
	ATO + LD-ATRA ^a	20 mg p.o. 3x dziennie	Do uzyskania CR	ATO ± CT	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	x	x
				ATO + CT						
Thirugnam 2009	ATO	ATRA	60 dni	ATO	4 tyg.	ATO	10 dni/ mies. przez 6 mies.	b.d.	b.d.	Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź molekularną zostali poddani przeszczepowi i SC
				ATO + ATRA ±CT (antracyklina)						
	ATO + ATRA ±CT	ATO	ATO + ATRA ±CT (antracyklina)	ATO + ATRA ±CT (antracyklina)	Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź molekularną zostali poddani przeszczepowi i SC					

Badanie	Grupa	Indukcja		Konsolidacja		Podtrzymanie		Przeszczep [BM lub SC]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe Informacje
		Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji			
Nawrotowa lub oporna na leczenie APL – badania jednoramienne										
Alimoghadam 2011	ATO	0,15 mg/kg/d	Do uzyskania CR ; maksymalnie przez 60 dni	ATO 0,15 mg/kg/d we wlewie 2 godzinnym	4 cykle (6 dni w tygodniu przez 28 dni)	b.d.	b.d.	b.d.	x	x
Aribi 2007	ATO	0,15 mg/kg/d	Do remisji szpikowej	1) ATO 0,15 mg/kg/d przez 5 dni w tyg., przez 4 tyg.; 2) ATRA 45 mg/m ² 2x dziennie przez 10 dni w miesiącu 3) GO 9 mg/m ² i.v. co mies	Po osiągnięciu CR lub po 60 dniach; 1) 5 cykli powtarzanych co 8 tyg. 2) 20 mies. 3) 10 mies.	1) idarubicyna 2) ATRA 3) 6-merkaptopuryna 4) metotrekstat	1) 3 mies.; 2) 14 mies.; 3) 11 mies.; 4) 11 mies.	1	x	Podawanie idarubicyny, ATRA, 6-merkaptopuryny lub metotreksatu było wstrzymywane, jeśli ANC < 1,0x10 ⁹ /l i/lub liczba płytek krwi < 75x10 ⁹ /l
Camacho 2000	ATO	0,06 -0,16, (zwykle 0,15 mg/kg/d)	Do uzyskania CR	ATO średnio 0,15 mg/kg/d (0,06-0,16)	1 lub 2 cykle (25-dniowe)	b.d.	b.d.	b.d.	2 ^h (8%)	b.d.
Carmosino 2004	ATO	0,15 mg/kg/d	Do uzyskania CR (max 60 dni)	ATO 0,15 mg/kg/d	25 dni	b.d.	b.d.	4 (3 BMT; 1 SCT)	1 (9%)	x

Badanie	Grupa	Indukcja		Konsolidacja		Podtrzymanie		Przeszczep [BM lub SC]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
		Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji			
Fox 2008	ATO	0,15 mg/kg/d	4 tygodniowe cykle ATO 5 dni w tyg., (20 dawek); przerwa 2-tygodniowe przerwy pomiędzy cyklami.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6	1 (1%)	b.d.
Huang 1998	ATO	10 mg 10 ml, 0,1% roztworu na dobę w wiewie 2-8h	Do remisji nej, cykle po 28 dni cykle z 2-tyg. przerwą	ATO ^g	Kilka cykli z przerwami 2-3 mies.	b.d.	b.d.	1 (BMT)	b.d.	b.d.
Lazo 2003	ATO	0,15 mg/kg/d i.v.	Do uzyskania CR lub maksymalnie przez 60 dni;	ATO: 4 pacjentów; ATO+CT (BMT): 6 pacjentów; CT: 2 pacjentów	1-4 cykli ATO; CT-b.d.	b.d.	b.d.	1	b.d.	b.d.
Leoni 2002	ATO	10 mg/500 ml normalnego roztworu soli fizjologicznej i.v.	Do uzyskania CR (eliminacja wszystkich widzialnych komórek białaczkowych ze szpiku)	CT (ARA-C) ^d	b.d.	b.d.	b.d.	4 (2 BMT; 2 ASCT)	b.d.	b.d.

Badanie	Grupa	Indukcja		Konsolidacja		Podtrzymanie		Przeszczep [BM lub SC]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
		Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji	Interwencja	Okres interwencji			
Shigeno 2005	ATO	0,15 mg/kg/d w 5% roztworze glukozy i.v. W przypadku gwałtownego wzrostu liczby leukocytów stosowano dodatkowo CT.	Do uzyskania CR (max. 60 dni)	ATO 0,15 mg/kg/d	3-6 tyg. po uzyskaniu CR; 25 dawek	Stosowano różne formy leczenia: 1) BMT; 2) ATO 3) CT (pacjenci z zespół aktywacji leukocytów; 4) brak terapii	b.d.	10	b.d.	b.d.
Soignet 2001	ATO	0,15 mg/kg/d	Do uzyskania CR (maksymalnie 60 dni)	ATO 0,15 mg/kg codziennie lub 5 dni w tyg	25 dawek, konsolidacja musiała się zakończyć w czasie 5 tyg.	Podobnie jak w przypadku konsolidacji	Maks. 4 dodatkowe cykle	Przeszczep u 11 pacjentów	b.d.	b.d.
Westerve It 2001	ATO	początkowo 0,10 mg/kg/d; dzienny wzrost o 0,05 mg/kg aż do pojawienia się toksyczności ograniczającej dawkę lub do CR	Do remisji cytogenetycznej, ale maksymalnie 3 cykle po 28 dni cykle z 2-tyg. przerwą	ATO	1 cykl (28 dni)	b.d.	b.d.	4	b.d.	b.d.

a) schemat i dawki dobrane indywidualnie; b) w badaniu brali jeszcze pacjenci z nowo zdiagnozowaną APL, ale nie zostali oni uwzględnieni w niniejszej analizie c) w badaniu napisano, że 3 pacjentów było podtrzymywanych na ATO, ale chodzilo prawdopodobnie o terapię konsolidującą; d) 1 pacjent odmówił CT i otrzymał 2 dodatkowe cykle ATO jako konsolidacji; e) u 36 % pacjentów z CR stosowano ≥1 cykl, 25- dniowy; f) 9 pacjentów otrzymało ATRA + CT; 12 chorych miało SCT; g) w badaniu napisano, że 3 pacjentów było podtrzymywanych na ATO, ale autorom chodzilo prawdopodobnie o terapię konsolidującą h) 1 pacjent z negatywnym wynikiem RT-PCR; 1 pacjent APL oporna na ATO, i) w badaniu Ades 2010 pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy względem liczby WBC (grupa z niskim/umiarkowanym oraz wysokim ryzykiem), a następnie zrandomizowani. Powyżej przedstawiono charakterystykę dla grupy niskiego/umiarkowanego ryzyka. W grupie wysokiego ryzyka pacjenci przyjmowali ATO + CT (N = 21) vs ATRA + CT (N = 24); x – nie utracono pacjentów z badania.

Tabela 38.
Zestawienie wszystkich parametrów ocenianych w badaniach

Badanie	Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności	Punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa
Nowo zdiagnozowana APL		
Jun 1998	<ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność względna, • Całkowita remisja (CR), • Czas do uzyskania CR, • Czas trwania CR, • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżywalność po nawrocie choroby, • Nawrót 	b. d.
Powell 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR) • Liczba zdarzeń (nieuzyskanie CR, nawrót po uzyskaniu CR, zgon), • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS), • Przeżycie wolne od choroby (DFS), • Nawrót 	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy otrzymali leczenie konsolidacyjne, • Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia konsolidacyjnego z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zgonu w okresie indukcji, ○ Zgonu przed okresem konsolidacji, ○ Braku odpowiedzi na leczenie indukcyjne, ○ Braku wystarczających danych do oceny odpowiedzi, ○ Decyzji pacjenta lub lekarza, • Odsetek pacjentów, którzy ukończyli leczenie konsolidacyjne, • Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia konsolidacyjnego z powodu <ul style="list-style-type: none"> ○ Zgonu związanego z leczeniem, ○ Innego • Działania niepożądane

Badanie	Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności	Punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa
Shen 2004	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Czas do uzyskania CR, • Nawrót, • Przeżycie wolne od choroby (DFS) • Ocena morfologii krwi obwodowej, • Ocena morfologii szpiku kostnego, • Ocena parametrów krzepnięcia krwi • Analiza in vitro 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane
Kim 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja (CR), • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS), • Przeżycie bez nawrotu (RFS), 	b.d.
Ades 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Nawrót choroby • Czas trwania neutro- i trombocytopenii • Odsetek pacjentów z nawrotem (CIR) • Czas trwania hospitalizacji 	b.d.

Badanie	Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności	Punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa
Nawrotowa APL		
Au 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Zgony z powodu komplikacji, • Całkowita remisja (CR), • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od choroby (DFS), • Nawrót, • Czas do nawrotu • Remisja molekularna • Analiza in vitro 	<ul style="list-style-type: none"> • Komplikacje
Hu 2000	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS), • Przeżycie całkowite (OS), • Nawrót, • Ponowna remisja, • Czas trwania remisji 	b.d.
Hu 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Przeżycie bez nawrotu (RFS), • Przeżycie całkowite (OS), • Nawrót • Analiza in vitro 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana dawki ATRA • Działania niepożądane

Badanie	Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności	Punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa
Niu 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Czas do uzyskania CR, • Przeżycie wolne od choroby (DFS), • Ocena parametrów cytogenetycznych/molekularnych • Analiza In vitro 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane
Raffoux 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Czas do uzyskania CR • Całkowita remisja hematologiczna, • Czas do osiągnięcia remisji hematologicznej, • Ocena parametrów krzepnięcia krwi, • Niepowodzenie terapii (z powodu oporności choroby, wczesnego zgonu), • Nawrót, • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od choroby (DFS) • Ocena farmakokinetyki • Analiza in vitro 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane
Thomas 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Czas do uzyskania CR, • Całkowita remisja hematologiczna, • Przeżycie wolne od nawrotu (RFS), • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od białaczki (LFS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane

Badanie	Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności	Punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa
Wang 2004	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Czas do uzyskania CR • Analiza in vitro 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane w stopniu 1-4
Thirugnaman 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Czas trwania CR • Remisja molekularna (MR), • Nawrót molekularny, • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS), • Czas przeżycie bez choroby 	<p style="text-align: center;">b. d.</p>
Aribi 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Czas trwania CR, • Całkowita remisja molekularna (mCR), • Czas do osiągnięcia mCR, • Całkowita remisja hematologiczna, • Całkowita remisja cytogenetyczna 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane, • Redukcja dawki
Alimoghaddam 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Czas do uzyskania CR, • Przeżycie całkowite (OS), • Całkowita remisja morfologiczna, • Nawrót, • Przeżycie wolne od choroby (DFS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane

Badanie	Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności	Punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa
Camacho 2000	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Czas do uzyskania CR 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane
Carmosino 2004	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja hematologiczna (hCR), • Całkowita remisja molekularna (mCR), • Czas do uzyskania CR, • Czas trwania hCR, • Czas trwania mCR, • Nawrót 	<p style="text-align: center;">b.d.</p>
Fox 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja morfologiczna, • Całkowita remisja cytogenetyczna, • Całkowita remisja molekularna (mCR), • Ocena parametrów farmakokinetycznych 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane w stopniu 1-3
Lazo 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja (CR), • Czas trwania CR, • Czas do uzyskania CR • Czas do uzyskania całkowitej remisji hematologicznej (hCR), • Przeżycie całkowite (OS), • Nawrót kliniczny, • Całkowita remisja cytogenetyczna, • Całkowita remisja molekularna, 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane w stopniu 1-3, • Zmiana dawki z powodu działań niepożądanych

Badanie	Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności	Punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa
Sheigeno 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon, • Całkowita remisja (CR), • Czas do osiągnięcia CR, • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS) • Remisja molekularna • Nawroty 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane • Działania niepożądane w stopniu 3-4
Huang 1998	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Całkowita remisja (CR), • Nawroty, • Ocena histopatologiczna tkanek 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane (ostre, przewlekłe)
Solget 2001	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Całkowita remisja (CR), • Czas do osiągnięcia CR, • Remisja molekularna • Czas do osiągnięcia remisji szpiku kostnego • Ocena parametrów morfologicznych • Odpowiedź molekularna • Odpowiedź cytogenetyczna • Niepowodzenie terapii (z powodu oporności choroby, wczesnego zgonu), • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) • Ocena parametrów biochemicznych Całkowita remisjaszpiku kostnego, 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane • Poważne lub zagrażające życiu działania niepożądane • Wstrzymanie podawania leku z powodu działań niepożądanych

Badanie	Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności	Punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa
<p>Westervelt 2001</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Całkowita odpowiedź molekularna • Całkowita remisjiogogenetyczna • Utrzymująca się choroba, • Nawroty • Przeżywalność • Ocena parametrów farmakokinetycznych 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane w stopniu 1-2 • Działania niepożądane w stopniu 3-4
<p>Leoni 2002</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Całkowita remisja (CR), • Czas do osiągnięcia CR, • Remisja molekularna, • Remisja hematologiczna, • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od choroby (DFS), 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane

Tabela 39.
Opis i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

Badanie	Miejsce badania	Typ	Podtyp badania	Metoda randomizacji	Metoda zaslepienia	Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	Ukrycie kodu randomizacji	Metodologia	Sponsorzy badania	Ocena wg Jadad
Nowo zdiagnozowana APL											
Ades 2010	Francja	RCT	IIA	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	sup ^b	Celgene; Janssen Cilag; Amgen, Roche, GSK, Novartis; Merck; Cephalon	1
Jun 1998	Chiny	RCT	IIA	b.d.	b.d.	NIE	ITT	b.d.	bd	bd	1
Powell 2010	USA	RCT	IIA	b.d. ze stratyfikacją wg wieku	b.d.	TAK	ITT	b.d.	sup ^b	NCI	2

Badanie	Miejsce badania	Typ	Podtyp badania	Metoda randomizacji	Metoda zaślepienia	Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	Ukrycie kodu randomizacji	Metodologia	Sponsorzy badania	Ocena wg Jadad
Shen 2004	Chiny	RCT	IIA	b.d.	b.d.	NIE	ITT	b.d.	sup ^b	Chinese National Basic Research Program, National natural Science Foundation of China, Chinese National High Tech Program, Shanghai Municipal Commission for Science and technology, Shanghai leading Academic Discipline, the Pole Sino-Francais en Sciences du Vivant et en Genomique	2
Nawrotowa lub oporna na leczenie APL											
Raffoux 2003	Francja	RCT	IIA	b.d.	b.d.	x ^a	ITT	b.d.	sup ^b	Ministere de L'emploi et de la Solidarite	2 ^a

a) nikogo nie utracono, b) sup – badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi (superiority)

Tabela 40.
Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych w skali NOS

Badanie	Typ I podtyp badania wg AOTM	Miejsce badania	NEWCASTLE – OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE					Sponsor badania
			Selekcja pacjentów (maks. 4)	Porównywalność grup (maks. 2)	Wyniki (maks. 3)	Łącznie (9 punktów)		
Au 2003	IIC	Chiny	4	0	2	6	Kadoorie Charitable Foundation	
Hu 1999	IIID	Chiny	4	1	3	8	Shanghai Municipal Bureau Commission for Science and Technology, The Samuel Waxman Cancer Research Foundation, Reliance Group Holdings, the Cycle Wu Foundation of the Shanghai Institute of Hematology.	
Hu 2000	IIID	Chiny	4	0	3	7	bd	
Kim 2012	IIID	Korea	1	0	0	1	bd	
Niu 1999	IIC	Chiny	2	0	3	5	Chinese Climbing Project, National Natural Sciences Foundation of China, Shanghai Municipal Commission for Sciences and Technologies, Samuel Waxman Cancer Research Foundation, The Clyde Wu Foundation	
Thomas 2005	IIID	Francja	1	0	2	3	bd	
Wang 2004	IIC	Chiny	4	2	3	9	bd	
Thirugnanam 2009	IIIC	Indie	4	2	2	8	brak	

Tabela 41.
Opis i ocena wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej

Kryteria	Artibi 2007	Allmoghadam 2011	Camacho 2000	Carmosino 2004	Fox 2008	Huang 1998	Lazo 2003	Leoni 2002	Shigeno 2005	Solignet 2001	Westervelt 2001
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
Miejsca badania	USA	Iran	USA	Włochy	USA	Tajwan	USA	Włochy	Japonia	USA	USA
Sponsor badania	bd	bd	NCI, Ruth Lane Charitable Foundation, The Lymphoma Foundation, PolaRx Pharmaceuticals	PolaRx Biopharmaceuticals Inc. (sponsor leku)	NIH NCI, Center for Cancer Research	National Science Council	bd	bd	Ministry of Health, Labor and Welfare	NCI, Lymphoma Foundation, PolaRx Pharmaceuticals	FDA, Orphan Drug Development
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Kryteria	Arabi 2007	Allmoghaddam 2011	Camacho 2000	Carmosino 2004	Fox 2008	Huang 1998	Lazo 2003	Leoni 2002	Shigeno 2005	Solignet 2001	Westervelt 2001
4. Czy padano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
5. Czy badanie było propektywne?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
Suma punktów (max. 9 pkt)	6	5	5	6	8	6	6	7	7	7	7

a) analizowano wszystkich pacjentów, dla których były dostępne dane.

17.7. Śmiertelność (z podaniem przyczyn) u pacjentów z APL leczonych ATO

Tabela 42.
Śmiertelność (z podaniem przyczyn) u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL

Interwencja	Liczba zgonów	Kiedy nastąpił zgon	Przyczyna zgonu
Shen 2004			
ATO	2/20 (10%)	wszystkie zgony nastąpiły przed uzyskaniem CR	krwawienie wewnątrzczaszkowe
ATRA	1/20 (5%)		
ATO + ATRA	1/21 (5%)		
Powell 2010			
ATO + ATRA	38/244 (16%)	Zgony w czasie konsolidacji	Przyczyny nieznane. Żaden zgon nie był związany z leczeniem.
ATRA	54/237 (23%)		

Tabela 43.
Śmiertelność (z podaniem przyczyn) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL

Interwencja	Liczba zgonów	Kiedy nastąpił zgon	Przyczyna zgonu
Au 2003			
ATO + CT	2/21 (10%)	b.d.	b.d.
CT	12/19 (63%)	b.d.	krwawienie, sepsa
Hu 2000			
ATO ^a	5/32 (16%)	zgony nastąpiły po 2. remisji	zmarli z powodu choroby podstawowej
Niu 1999			
ATO ^b	4/47 (9%) ^c	b.d.	b.d.
Raffoux 2003			
ATO ^c	2/10 (20%)	2 wczesne zgony (14. i 16. dzień terapii)	1 zgon z powodu wstrząsu septycznego z atakiem drgawek; 1 zgon z powodu syndromu kwasu retinoidowego
ATO + ATRA ^c	0/10 (10%)	ND	ND
Thomas 2005			
ATO	2/25 (8%)	b.d.	b.d.

Interwencja	Liczba zgonów	Kiedy nastąpił zgon	Przyczyna zgonu
Thirugnanam 2009			
ATO	4/37 (11%)	Zgony przed terapią konsolidacyjną	1 zgon: komplikacje z powodu leczenia, 3 zgony: progresja choroby
ATO + ATRA			
Wang 2004			
ATO	2/25 (8%)	zgony w 8. i 18. dniu po leczeniu .	DIC
ATRA	5/15 (33%)		
ATO + ATRA	3/28 (7%)		
Hu 1999			
ATO, ATRA + CT ^d	23/46(50%)	0,5–30 miesięcy po kolejnym nawrocie choroby	b.d.
Allimoghaddam 2011			
ATO	4/31 (13%)	4 zgony w czasie terapii indukcyjnej	1 zgon: zespół aktywacji leukocytów; 2 zgony: krwotok wewnątrzmożgowy; 1 zgon: progresja choroby
Aribi 2006			
ATO	2/8 (25%)	1 zgon w czasie terapii podtrzymującej; 1 zgon po 7. cyklu konsolidacji	1. gruczolakorak z przerzutami 2. sepsa
Camacho 2000			
ATO	1/26 (4%)	zgon w 5. dobie	krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym
Carmosino 2004			
ATO	9/11 (82%)	zgony wczesne: 1 zgon w 15. dobie; 1 w 25. dobie; 1 w 7. dobie;	zgony wczesne: wszystkie nastąpiły z powodu krwotoku mózgowego;
		zgony po uzyskaniu remisji: 2 zgony po 13 i 22 miesiącach; 2 zgony po 3 i 4 miesiącu; 1 zgon u pacjenta z nawrotem, który nie otrzymał konsolidacji; 1 brak danych.;	zgony po uzyskaniu remisji: 2 zgony u pacjentów z nawrotem po BMT; 2 zgony u pacjentów z nawrotem po cyklu ATRA + ATO; 1 brak danych.; 1 u pacjenta po BMT z powodu nowotworu (<i>second neoplasia</i>)

Interwencja	Liczba zgonów	Kiedy nastąpił zgon	Przyczyna zgonu
Huang 1998			
ATO	3/7 (43%)	1 zgon w 4. dobie podawania ATO;	pacjent zmarł w skutek ostrej niewydolności nerek
		b.d.	po częściowej odpowiedzi na ATO, pojawiła się oporność na leczenie; zgon w wyniku APL;
		1 pacjent zmarł po zakończeniu 1. cyklu leczenia, ale przed uzyskaniem CR	idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych
Lazo 2003			
ATO	2/12 (17%)	1 zgon: 73 tygodnie po uzyskaniu wstępnej odpowiedzi na leczenie; 1 zgon: 37 tygodni po uzyskaniu remisji	1 zgon: nawrót choroby-zgon z powodu białaczki; 1 zgon: sepsa
Leoni 2002			
ATO	2/7 (29%)	1 zgon nastąpił w 25. dobie leczenia	zapalenie płuc i posocznica wywołana <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		1 zgon po uzyskaniu CR	po 6 miesiącach pacjent odmówił dalszej chemioterapii; zmarł w wyniku nawrotu
Shigeno 2005			
ATO	14/34 (41%)	1 zgon w 24. dobie	zawał krwotoczny w mózgu
		13 zgonów u pacjentów z CR	5 zgonów z przyczyn związanych z BMT, 7 zgonów w wyniku nawrotu, 1 pacjent – brak danych o przyczynie zgonu.
Soignet 2001			
ATO	14/40 (35%)	1 zgon w 114. dniu po remisji BM;	z powodu progresji choroby
		2. zgony w 141 dni po CR	z powodu nawrotu
		12. zgonów nastąpiło w późniejszym okresie	b.d.

Interwencja	Liczba zgonów	Kiedy nastąpił zgon	Przyczyna zgonu
Westervelt 2001			
ATO	9/10 (90%)	3 zgony wczesne: w 9., 11. i 15. dobie	1 pacjent krwawienie pęcherzykowe u pozostałych pacjentów przyczyna trudna do ustalenia
		2 zgony po 3 mies. , 3 zgony po 12, 13 i 21 mies. odpowiednio	w wyniku nawrotu
		1 zgon po 9 miesiącach	w wyniku choroby żyłnej choby zatorowej / <i>veno-occlusive disease</i> /

a) zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z CT; b) zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z CT lub ATRA; c) dotyczy zgonów wczesnych. Dodatkowo 5 pacjentów, którzy uzyskali CR zmarło w późniejszym okresie. d) w badaniu podano jedynie informację o łącznej liczbie zgonów.

17.8. Szczegółowe wyniki poszczególnych badań włączonych do analizy klinicznej

17.8.1. Nawrotowa lub oporna na leczenie APL

Tabela 44.

Parametry względne i bezwzględne dla działań niepożądanych raportowanych w badaniach dotyczących nawrotowej i opornej na leczenie APL

Działanie niepożądane	Grupa badana		Grupa kontrolna		Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obs. [mies]	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Raffoux 2003 (ATO vs ATO + ATRA)										
Zwiększenia masy ciała	6/10	60	6/10	60	---	1,00 [0,49; 2,05]	0,00 [-0,43; 0,43]	NS	2	2/5
Zwiększenie poziomu transaminaz	5/10	50	4/10	40	---	1,25 [0,47; 3,33]	0,10 [-0,33; 0,53]	NS	2	2/5
Hipokaliemia	4/10	40	3/10	30	---	1,33 [0,40; 4,49]	0,10 [-0,32; 0,52]	NS	2	2/5
Zespół aktywacji leukocytów	3/10	30	4/10	40	---	0,75 [0,22; 2,52]	-0,10 [-0,52; 0,32]	NS	2	2/5
Wydłużenie odstępu QT	3/10	30	2/10	20	---	1,50 [0,32; 7,14]	0,10 [-0,28; 0,48]	NS	2	2/5
Hiperglikemia	3/10	30	2/10	20	---	1,50 [0,32; 7,14]	0,10 [-0,28; 0,48]	NS	2	2/5
Wymioty	2/10	20	3/10	30	---	0,67 [0,14; 3,17]	-0,10 [-0,48; 0,28]	NS	2	2/5
Zakrzepica żył głębokich	2/10	20	0/10	0	---	5,00 [0,27; 92,62]	0,200 [-0,08; 0,48]	NS	2	2/5

Działanie niepożądane	Grupa badana		Grupa kontrolna		Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obs. [mies]	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Ból głowy	1/10	10	5/10	50	---	0,20 [0,03; 1,42]	-0,40 [-0,76; -0,04]	2,50 [1,31; 25,91]	2	2/5
Biegunka	1/10	10	3/10	30	---	0,33 [0,04; 2,69]	-0,20 [-0,54; 0,14]	NS	2	2/5
Neuropatia obwodowa	0/10	0	2/10	20	---	0,20 [0,01; 3,70]	-0,20 [-0,48; 0,08]	NS	2	2/5
Thomas 2005 (ATO vs ATRA + CT)										
Zespół aktywacji leukocytów	4/25	16	7/50	14	---	1,14 [0,37; 3,54]	0,02 [-0,15; 0,19]	NS	30	3/9 ^a
Infekcja	7/25	28	27/50	54	---	0,52 [0,26; 1,02]	-0,26 [-0,48; -0,04]	3,85 [2,07; 27,58]	30	3/9 ^a

a) badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, dlatego ocenione w skali NOS.

17.8.2. Nowo zdiagnozowana APL

Tabela 45.

Parametry względne i bezwzględne dla działań niepożądanych raportowanych w badaniach dotyczących nowo zdiagnozowanej APL

Działanie niepożądane	Grupa badana		Grupa kontrolna		Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obs. [mies.]	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Shen 2004 (ATO vs ATRA w indukcji remisji)										
Dyskomfort ze strony ukl. pokarmowego	1/18	6	0/19	0	---	3,16 [0,14; 72,84]	0,06 [-0,08; 0,19]	NS	18 (8-30)	2/5
Dysfunkcja wątroby	11/18	61	5/19	26	---	2,32 [1,005; 5,37]	0,35 [0,05; 0,65]	2,87 [1,54; 20,80]	18 (8-30)	2/5

Działanie niepożądane	Grupa badana		Grupa kontrolna		Wartość P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obs. [mies.]	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Suchość w ustach	2/18	11	11/19	58	---	0,19 [0,05; 0,75]	-0,47 [-0,73; -0,20]	2,14 [1,36; 4,94]	18 (8-30)	2/5
Wysypka/zapalenie skóry	0/18	0	4/19	19	---	0,12 [0,01; 2,03]	-0,21 [-0,41; -0,01]	4,75 [2,46; 72,09]	18 (8-30)	2/5
Ból głowy	1/18	6	4/19	19	---	0,26 [0,03; 2,14]	-0,15 [-0,37; 0,06]	NS	18 (8-30)	2/5
Hiperleukocytoza	12/18	67	10/19	53	---	1,27 [0,74; 2,17]	0,14 [-0,17; 0,45]	NS	18 (8-30)	2/5
Shen 2004 (ATO vs ATO + ATRA w indukcji remisji)										
Dyskomfort ze strony u., pokarmowego	1/18	6	1/20	5	---	1,11 [0,07; 16,49]	0,01 [-0,14; 0,15]	NS	18 (8-30)	2/5
Dysfunkcja wątroby	11/18	61	13/20	60	---	0,94 [0,58; 1,53]	-0,04 [-0,35; 0,27]	NS	18 (8-30)	2/5
Suchość w ustach	2/18	11	12/20	60	---	0,19 [0,05; 0,72]	-0,49 [-0,75; -0,23]	2,05 [1,34; 4,35]	18 (8-30)	2/5
Wysypka/zapalenie skóry	0/18	0	2/20	10	---	0,22 [0,01; 4,32]	-0,10 [-0,26; 0,06]	NS	18 (8-30)	2/5
Ból głowy	1/18	6	2/20	10	---	0,56 [0,05; 5,62]	-0,04 [-0,21; 0,12]	NS	18 (8-30)	2/5
Hiperleukocytoza	12/18	67	14/20	70	---	0,95 [0,62; 1,47]	-0,03 [-0,33; 0,26]	NS	18 (8-30)	2/5
Powell 2010 (ATO + ATRA + CT vs ATRA + CT w konsolidacji remisji)										
Hematologiczne AE stopnia 3.	51/244	21	38/237	16	---	1,30 [0,89; 1,91]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS	102	2/5
Hematologiczne AE stopnia 4.	132/244	54	159/237	67	---	0,81 [0,70; 0,93]	-0,13 [-0,22; -0,04]	7,70 [4,62; 23,06]	102	2/5

Działanie niepożądane	Grupa badana		Grupa kontrolna		Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obs. [mies.]	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Niehematologiczne AE stopnia 3.	100/244	41	71/237	30	---	1,37 [1,07; 1,75]	0,11 [0,03; 0,20]	9,07 [5,12; 39,44]	102	2/5
Niehematologiczne AE stopnia 4.	12/244	5	12/237	5	---	0,97 [0,45; 2,12]	-0,001 [-0,04; 0,04]	NS	102	2/5
Ból głowy	17/244	7	7/237	3	---	2,36 [0,996; 5,58]	0,04 [0,002; 0,08]	24,92 [12,71; 625,14]	102	2/5
Nieprawidłowy poziom elektrolitów	7/244	3	2/237	1	---	3,40 [0,71; 16,20]	0,02 [-0,004; 0,04]	NS	102	2/5
Nudności	10/244	4	7/237	3	---	1,39 [0,54; 3,59]	0,011 [-0,02; 0,04]	NS	102	2/5

17.9. Działania niepożądane raportowane przez pacjentów z APL leczonych ATO

Tabela 46.

Zestawienie wszystkich raportowanych działań niepożądanych u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL leczonych ATO^a

Działania niepożądane	Alimghadd am 2011	Arbi 2007	Camacho 2000	Carmosino 2004	Fox 2008 ^b	Huang 1998	Lazo 2003	Leoni 2002	Shigeno 2005	Solignet 2001	Westervelt 2001	Niu 1999	Raffoux ^d 2003	Thomas 2005
	Układ krążenia													
Tachykardia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	22/40	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Niedociśnienie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wysięk osierdziowy	1/31	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4/7	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Całkowity blok przedsionkowo-komorowy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/7	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Dysfunkcja układu krążenia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	8/47	b.d.	b.d.
Przedwczesne skurcze komórowe	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	24/34	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Napadowa tachykardia nadkomorowa	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	15/34	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zakrzepica żył głębokich	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/10 M 0/10 K	b.d.
Wydłużenie	b.d.	b.d.	b.d.	2/11	3/15	3/7	b.d.	1/7	25/34	b.d.	9/10	b.d.	3/10 M	3/25

Działania niepożądane	Allmoghadd am 2011	Aribi 2007	Camacho 2000	Carmosino 2004	Fox 2008 ^a	Huang 1998	Lazo 2003	Leoni 2002	Shigeno 2005	Soignet 2001	Westervelt 2001	Niu 1999	Raffoux 2003 ^b	Thomas 2005
odstępu QT w EKG													2/10 K	
Układ pokarmowy														
Zwiększenie poziomu bilirubiny we krwi	b.d.	2/8	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Biegunka	b.d.	1/8	b.d.	b.d.	3/15	b.d.	b.d.	b.d.	6/34	21/40	4/10	b.d.	1/10 M 3/10 K	b.d.
Anoreksja	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zaparcia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4/10	b.d.	b.d.	b.d.
Wymioty	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6/15	b.d.	b.d.	b.d.	12/34	23/40	b.d.	b.d.	2/10 M 3/10 K	b.d.
Nudności	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	30/40	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zapalenie trzustki	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/10	b.d.	b.d.	b.d.
Zapalenie jamy ustnej	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zapalenie wyrostka robaczkowego	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększenie poziomu aspat	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	9/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększenie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	7/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Działania niepożądane	Allmoghadd am 2011	Arbi 2007	Camacho 2000	Carmosino 2004	Fox 2008 ^o	Huang 1998	Lazo 2003	Leoni 2002	Shigeno 2005	Solignet 2001	Westervelt 2001	Niu 1999	Raffoux ^o 2003	Thomas 2005
poziomu aliat														
Zwiększenie poziomu transaminaz	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/7	b.d.	1/6	b.d.	b.d.	2/10	b.d.	5/10 M 4/10 K	b.d.
Zwiększenie poziomu GGT	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększenie poziomu fosfatazy zasadowej	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększenie poziomu amylazy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększenie poziomu lipazy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Dyskomfort ze strony układu pokarmowego	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6/7	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	10/47	b.d.	b.d.
Dysfunkcja wątroby	3/31	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	12/34	b.d.	b.d.	15/47	b.d.	b.d.
Suchość w ustach	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból brzucha	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3/15	b.d.	1/12	b.d.	b.d.	15/40	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Brak apetytu	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Skóra														

Działania niepożądane	Allmoghadd am 2011	Ahbi 2007	Camacho 2000	Carmosino 2004	Fox 2008 ²	Huang 1998	Lazo 2003	Leoni 2002	Shigeno 2005	Solignet 2001	Westervelt 2001	Niu 1999	Raffoux ³ 2003	Thomas 2005
Pokrzywka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wysypka/zapalenie skórne/wykwity skórne	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3/15	3/7	4/12	2/6	17/34	17/40	b.d.	12/47	b.d.	b.d.
Suchość skóry	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Hiperpigmentacja skóry	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/3	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Rogowacenie skóry	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/3	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Uszkodzenie skóry krocza	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Uogólniona wysypka	b.d.	1/8	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Układ nerwowy														
Neuropatia obwodowa	b.d.	1/8	b.d.	2/11	2/15	2/3	2/12 ⁴	0/7	10/34	b.d.	b.d.	5/47	0/10 M 2/10 K	b.d.
Ból neuropatyczny	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zanik mięśniowe	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/3	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Lęk, depresja	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/10	b.d.	b.d.	b.d.

Działania niepożądane	Allmoghaddam 2011	Aribi 2007	Camacho 2000	Carmosino 2004	Fox 2008 ^a	Huang 1998	Lazo 2003	Leoni 2002	Shigeno 2005	Soignet 2001	Westervelt 2001	Niu 1999	Raffoux 2003 ^b	Thomas 2005
Drzenia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Parestezje	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/10	b.d.	b.d.	b.d.
Ból głowy	b.d.	1/8	b.d.	b.d.	4/15	b.d.	5/12	b.d.	b.d.	24/40	b.d.	b.d.	1/10 M 5/10 K	b.d.
Bezsenność	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	17/40	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej														
Hipokaliemia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	20/40	b.d.	b.d.	4/10 M 3/10 M	b.d.
Hipoalbuminemia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Obniżenie poziomu białka całkowitego we krwi	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Hematologiczne														
Supresja szpiku kostnego	b.d.	7/8	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	x7 ^b	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Hiperleukocytoza	b.d.	b.d.	15/26	6/11	b.d.	b.d.	b.d.	4/7	b.d.	20/40	b.d.	26/47	b.d.	b.d.
Neutropenia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4/15	b.d.	b.d.	b.d.	34/34	3/40	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Trombocytopenia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3/3	b.d.	b.d.	b.d.	27/34	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wydłużenie czasu	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Działania niepożądane	Allmoghaddam 2011	Aribi 2007	Camacho 2000	Carmosino 2004	Fox 2008 ^a	Huang 1998	Lazo 2003	Leoni 2002	Shigeno 2005	Solignet 2001	Westervelt 2001	Niu 1999	Raffoux 2003 ^b	Thomas 2005
PT														
Wydłużenie APTT	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększenie poziomu fibrynogenu we krwi	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Anemia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	33/34	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ogólnoustrojowe														
Gorączka neutropeniczna	b.d.	3/8	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Sepsa bakteryjna	b.d.	2/8	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/7	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zespół aktywacji leukocytów	9/31	0/8	8/26	3/11	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	8/34	10/40	b.d.	b.d.	3/10 M 4/10 K	4/25
Krwawienie z pochwy	b.d.	1/8	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Krwawienie do mózgu	b.d.	b.d.	b.d.	3/11	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Reakcje nadwrażliwości	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zespół przebiegania naczyniowego	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Działania niepożądane	Allmoghadam 2011	Arbi 2007	Camacho 2000	Carmosino 2004	Fox 2008 ^a	Huang 1998	Lazo 2003	Leoni 2002	Shigeno 2005	Solignet 2001	Westervelt 2001	Niu 1999	Raffoux 2003 ^a	Thomas 2005
Infekcja	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3/15	b.d.	b.d.	b.d.	11/34	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	7/25
Gorączka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	25/40	6/10	b.d.	b.d.	b.d.
Uaktywnienie infekcji wirusem zoster	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	8/34	b.d.	1/10	b.d.	b.d.	b.d.
Zmęczenie, osłabienie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4/12	b.d.	b.d.	25/40	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zakażenia wewnątrzszpitalne	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Dic	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększenie masy ciała	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6/7	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6/10 M 6/10 K	b.d.
Podwyższenie poziomu LDH	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/10	b.d.	b.d.	b.d.
Hiperglikemia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	9/15	b.d.	b.d.	b.d.	1/34	18/40	b.d.	b.d.	3/10 M 2/10 K	b.d.
Progresja cukrzycy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/34	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Krwawienia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Układ oddechowy														
Stan wymagający	b.d.	b.d.	6/26	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Działania niepożądane	Allmoghaddam 2011	Arabi 2007	Camacho 2000	Carmosino 2004	Fox 2008 ^a	Huang 1998	Lazo 2003	Leoni 2002	Shigeno 2005	Solignet 2001	Westervelt 2001	Niu 1999	Raffoux 2003 ^b	Thomas 2005
wentylacji mechanicznej														
Zapalenie płuc	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	1/7	b.d.	1/7	b.d.	b.d.	2/10	b.d.	b.d.	b.d.
Duszność	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	15/40	3/10	b.d.	b.d.	b.d.
Wysięk opłucnowy	1/31	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5/7	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Kaszel	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	26/40	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Krwawienie z nosa	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Układ moczowy														
Ostra niewydolność nerek	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/7	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Retencja płynów	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/12	b.d.	10/34	b.d.	4/10	b.d.	b.d.	b.d.
Podwyższenie poziomu kreatyniny	1/31	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/10	b.d.	b.d.	b.d.
Układ mięśniowo-szkieletowy														
Ból mięśni	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Bóle kostne	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Bóle mięśniowo-szkieletowe	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/12	0/7	b.d.	b.d.	7/10	b.d.	b.d.	b.d.

Działania niepożądane	Allmoghaddam 2011	Aribi 2007	Camacho 2000	Camargo 2004	Fox 2008 ^a	Huang 1998	Lazo 2003	Leoni 2002	Shigeno 2005	Solignet 2001	Westervelt 2001	Niu 1999	Raffoux 2003 ^b	Thomas 2005
Okulistyczne														
Zapalenie spojówek	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Obrzęk okołogłokowy oka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/15	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Laryngologiczne														
Zaburzenia słuchu	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/10	b.d.	b.d.	b.d.
Szumy uszne	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/10	b.d.	b.d.	b.d.
Ból gardła	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	16/40	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

a) 13 pacjentów z APL, 2 miało białaczkę limfoidalną, w tabeli zestawiono tylko działania niepożądane występujące podczas 1 cyklu podawaniu ATO
 b) x – w badaniu podano jedynie informację, o wystąpieniu zdarzenia, nie podano ilu pacjentów zdarzenie dotyczyło; b) W zestawieniu nie uwzględniono badań Au 2003, Hu 200, ponieważ w tych pracach nie raportowano występowania działań niepożądanych; W badaniu Wang 2004 brali udział zarówno pacjenci z nowo zdiagnozowaną jak i nawrotową APL, a wyniki podano łącznie, dlatego również nie umieszczono ich w zestawieniu. c) W badaniu Niu 1999 wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych podano łącznie dla wszystkich 3 podgrup d) Uwzględniono wyniki dla ATO w monoterapii (M) oraz ATO w kombinacji z ATRA (K) e) zdarzenie nastąpiło w czasie terapii podtrzymującej.

Tabela 47.
Zestawienie wszystkich raportowanych działań niepożądanych u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL leczonych ATO*

Działania niepożądane	Shen 2004 ^o
Układ krążenia	
Tachykardia	b.d.
Niedociśnienie	b.d.
Wysięk osierdziowy	b.d.
Całkowity blok przedsionkowo-komorowy	b.d.
Dysfunkcja układu krążenia	b.d.
Przedwczesne skurcze komorowe	b.d.
Napadowa tachykardia nadkomorowa	b.d.
Zakrzepica żył głębokich	b.d.
Wydłużenie odstępu QT w EKG	b.d.
Układ pokarmowy	
Zwiększenie poziomu bilirubiny we krwi	b.d.
Biegunka	b.d.
Anoreksja	b.d.
Zaparcia	b.d.
Wymioty	b.d.
Nudności	b.d.
Zapalenie trzustki	b.d.
Zapalenie jamy ustnej	b.d.
Zapalenie wyrostka robaczkowego	b.d.
Zwiększenie poziomu aspat	b.d.
Zwiększenie poziomu alat	b.d.
Zwiększenie poziomu transaminaz	b.d.
Zwiększenie poziomu GGT	b.d.
Zwiększenie poziomu fosfatazy zasadowej	b.d.
Zwiększenie poziomu amylazy	b.d.
Zwiększenie poziomu lipazy	b.d.
Dyskomfort ze strony układu pokarmowego	1/18 M 1/20 K

Działania niepożądane	Shen 2004 ^b
Dysfunkcja wątroby	11/20 M 13/21 K
Suchość w ustach	2/18 M 12/20 K
Ból brzucha	b.d.
Brak apetytu	b.d.
Skóra	
Pokrzywka	b.d.
Wysypka/zapalenie skórne/wykwity skórne	0/20 M 2/20 K
Suchość skóry	b.d.
Hiperpigmentacja skóry	b.d.
Rogowacenie skóry	b.d.
Uszkodzenie skóry krocza	b.d.
Uogólniona wysypka	b.d.
Układ nerwowy	
Neuropatia obwodowa	b.d.
Ból neuropatyczny	b.d.
Zaniki mięśniowe	b.d.
Lęk, depresja	b.d.
Drżenia	b.d.
Parestezje	b.d.
Ból głowy	1/18 M 2/20 K
Bezsenna	b.d.
Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej	
Hipokaliemia	b.d.
Hipoalbuminemia	b.d.
Obniżenie poziomu białka całkowitego we krwi	b.d.
Hematologiczne	
Supresja szpiku kostnego	b.d.
Hiperleukocytoza	12/18 M

Działania niepożądane	Shen 2004 ⁹
	14/20 K
Neutropenia	b.d.
Trombocytopenia	b.d.
Wydłużenie czasu PT	b.d.
Wydłużenie APTT	b.d.
Zwiększenie poziomu fibrynogenu we krwi	b.d.
Anemia	b.d.
Ogólnoustrojowe	
Gorączka neutropeniczna	b.d.
Sepsa bakteryjna	b.d.
Zespół aktywacji leukocytów	b.d.
Krwawienie z pochwy	b.d.
Krwawienie do mózgu	b.d.
Reakcje nadwrażliwości	b.d.
Zespół przebiegania naczyniowego	b.d.
Infekcja	b.d.
Gorączka	b.d.
Uaktywnienie infekcji wirusem zoster	b.d.
Zmęczenie, osłabienie	b.d.
Zakażenia wewnątrzszpitalne	b.d.
Dic	b.d.
Zwiększenie masy ciała	b.d.
Podwyższenie poziomu LDH	b.d.
Hiperglikemia	b.d.
Progresja cukrzycy	b.d.
Krwawienia	b.d.
Układ oddechowy	
Stan wymagający wentylacji mechanicznej	b.d.
Zapalenie płuc	b.d.
Duszność	b.d.

Działania niepożądane	Shen 2004 ^b
Wysięk opłucnowy	b.d.
Kaszel	b.d.
Krwawienie z nosa	b.d.
Układ moczowy	
Ostra niewydolność nerek	b.d.
Retencja płynów	b.d.
Podwyższenie poziomu kreatyniny	b.d.
Układ mięśniowo-szkieletowy	
Ból mięśni	b.d.
Bóle kostne	b.d.
Bóle mięśniowo-szkieletowe	b.d.
Okulistyczne	
Zapalenie spojówek	b.d.
Obrzęk okologiczny oka	b.d.
Laryngologiczne	
Zaburzenia słuchu	b.d.
Szumy uszne	b.d.
Ból gardła	b.d.

a) W zestawieniu nie uwzględniono badania Jun 1998, ponieważ w tej pracy nie raportowano występowanie działań niepożądanych; W badaniu Wang 2004 brali udział zarówno pacjenci z nowo zdiagnozowaną jak i nawrotową APL, a wyniki podano łączne, dlatego również nie umieszczono ich w zestawieniu; b) Uwzględniono wyniki dla ATO w monoterapii (M) oraz ATO w kombinacji z ATRA (K)

17.10. Przyczyny wykluczenia badań z przeglądu

Tabela 48.
Badania wykluczone z analizy oraz przyczyny wykluczenia

Lp.	Badanie	Przyczyna wykluczenia
1.	Akhade 2010 [96]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
2.	Alimoghaddam 2006 [97]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
3.	Au 2003 [98]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (ATO stosowany doustnie)
4.	Au 2005 [99]	Publikacja dodatkowa do badania (Au 2003)

Lp.	Badanie	Przyczyna wykluczenia
5.	Au 2008 [100]	Przegląd niesystematyczny
6.	Au 2010 [101]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (ATO stosowany doustnie)
7.	Au 2011 [102]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (ATO stosowany doustnie)
8.	Au 2011 [103]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (ATO stosowany doustnie)
9.	Au 2012 [104]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (ATO stosowany doustnie)
10.	Aznab 2010 [105]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
11.	Bajpai 2011 [106]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
12.	Bally 2010 [107]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
13.	Barbey 2003 [108]	Typ publikacji (publikacja zawierająca opis 4 przypadków)
14.	Bonati 2006 [109]	Przegląd niesystematyczny
15.	Breccia 2009 [110]	Typ publikacji (abstrakt)
16.	Breccia 2011 [111]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (ATO w skojarzeniu z ATRA, brak grupy stosującej monoterapię ATO)
17.	Burnett 2011 [112]	Typ publikacji (praca poglądowa)
18.	Cereja 2010 [113]	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia
19.	Chendamara 2011 [114]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
20.	Chendamara 2011 [115]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
21.	Chiang 2012 [116]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
22.	Cicconi 2011 [117]	Typ publikacji (opis przypadku)
23.	Creutzig 2010 [118]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (ATRA + CT, brak grupy stosującej monoterapię ATO)
24.	Dai 2009 [119]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
25.	Dombret 2000 [120]	Publikacja dodatkowa do badania (Raffoux 2003)
26.	Eghtedar 2010 [121]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
27.	Ferini 2010 [122]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
28.	Fey 2010 [123]	Typ publikacji (wytyczne leczenia AML i MDS)
29.	Fujita 2011 [124]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
30.	Gallagher 1998 [125]	Typ publikacji (praca poglądowa)
31.	Gao 2005 [126]	Język niezgodny z kryteriami włączenia (publikacja w języku chińskim)
32.	George 2004 [127]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
33.	Ghavamzadeh 2006 [129]	Brak odrębnych wyników dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną i nawrotową APL
34.	Ghavamzadeh 2010 [128]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
35.	Ghavamzadeh 2010 [130]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
36.	Ghavamzadeh 2010 [131]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
37.	Gorman 2010 [132]	Brak danych odnośnie interwencji
38.	Goto 2011 [133]	Typ publikacji (publikacja zawierająca opis 2 przypadków)
39.	Hernandez-Padro 2011 [134]	Język niezgodny z kryteriami włączenia (publikacja w języku hiszpańskim)
40.	Hu 2009 [135]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)

Lp.	Badanie	Przyczyna wykluczenia
41.	Huang 2011 [136]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
42.	Huang 2012 [137]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
43.	Iland 2011 [138]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
44.	Ishitsuka 2004 [139]	Metodyka badania niezgodna z założoną w kryteriach włączenia (opis przypadku)
45.	Jin 2006 [140]	Brak odrębnych wyników dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną i nawrotową APL
46.	Kishore 2010 [141]	Typ publikacji (abstrakt)
47.	Kriitharis 2011 [142]	Metodyka badania niezgodna z założoną w kryteriach włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
48.	Kumana 2002 [143]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (ATO stosowany doustnie)
49.	Kwong 2001 [144]	Publikacja dodatkowa do badania (Au 2003)
50.	Lengfelder 2010 [145]	Brak wyników dla pts leczonych ATO
51.	Litzow 2006 [146]	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia (ALL)
52.	Litzow 2008 [147]	Przegląd niesystematyczny
53.	Liu 2010 [148]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
54.	Mantadakis 2008 [149]	Przegląd niesystematyczny
55.	Mathews 2002 [150]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
56.	Mathews 2006 [151]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
57.	Matthews 2007 [152]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
58.	Matthews 2010 [153]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
59.	Mayorga 2002 [154]	Przegląd niesystematyczny
60.	Micol 2010 [155]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
61.	Montesinos 2009 [156]	Typ publikacji (abstrakt)
62.	Niu 2008 [157]	Brak odrębnych wyników dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną i nawrotową APL
63.	O'Donnell 2011 [158]	Typ publikacji (wytyczne leczenia APL)
64.	Ohnishi 2000 [159]	Publikacja dodatkowa do badania (Shigeno 2005)
65.	Ohnishi 2000 [160]	Publikacja dodatkowa do badania (Shigeno 2005)
66.	Ono 2010 [162]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
67.	Okuno 2004 [161]	Przegląd niesystematyczny
68.	Powell 2007 [163]	Publikacja dodatkowa (abstrakt) do badania Powell 2010
69.	Powell 2007II [164]	Publikacja dodatkowa (abstrakt) do badania Powell 2010
70.	Powell 2010 [165]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (ATO w fazie podtrzymującej)
71.	Ratnaik 2003 [166]	Przegląd niesystematyczny

Lp.	Badanie	Przyczyna wykluczenia
72.	Ravandi 2009 [167]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
73.	Ravandi 2010 [168]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
74.	Ravindranath 2004 [169]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
75.	Rojewski 2004 [170]	Przegląd niesystematyczny
76.	Russell 2009 [171]	Typ publikacji (abstrakt)
77.	Sanz 2005 [172]	Przegląd niesystematyczny
78.	Sanz 2009 [173]	Typ publikacji (wytyczne leczenia APL)
79.	Shen 1997 [175]	Publikacja dodatkowa do badania (Niu 1999)
80.	Shen 2001 [174]	Porównanie dawek leku
81.	Shepard 2011 [176]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (ATO w skojarzeniu z ATRA, brak grupy stosującej monoterapię ATO)
82.	Shinjo 2005 [177]	Publikacja dodatkowa do badania (Shigeno 2005)
83.	Singer 2001 [178]	Typ publikacji (list)
84.	Siu 2006 [179]	Interwencja niezgodna z założoną w kryteriach włączenia (ATO stosowany doustnie)
85.	Tallman 2008a [180]	Przegląd niesystematyczny
86.	Tallman 2008b [181]	Przegląd niesystematyczny
87.	Tallman 2008c [182]	Przegląd niesystematyczny
88.	Tallman 2009 [183]	Typ publikacji (publikacja zawierająca opis 2 przypadków)
89.	Tallman 2010 [184]	Typ publikacji (wytyczne leczenia APL)
90.	Tamm 1999 [185]	Typ publikacji (list)
91.	Unnikrishnan 2001 [187]	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia (AML, syndrom mielodysplastyczny),
92.	Unnikrishnan 2004 [186]	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia (nowotwory hematologiczne, tylko 1 pacjent z APL ^a)
93.	Wang 2005 [188]	Język niezgodny z kryteriami włączenia (publikacja w języku chińskim)
94.	Wang 2008 [190]	Przegląd niesystematyczny
95.	Wang 2010 [189]	Typ publikacji (abstrakt)
96.	Wang 2010 [191]	Niezdefiniowana populacja
97.	Welch 2011 [192]	Niezdefiniowana populacja
98.	Wu 2010 [193]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
99.	Xin 2007 [194]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
100.	Xu 2004 [195]	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
101.	Xu 2009 [196]	Język niezgodny z kryteriami włączenia (publikacja w języku chińskim)
102.	Xu 2010 [197]	Protokół przeglądu systematycznego
103.	Yamazaki 2006 [198]	Punkty końcowe niezgodne z kryteriami włączenia (oceniano tylko wpływ ATO na zapis EKG)
104.	Yoon 2011 [199]	Typ publikacji (list)
105.	Zhang 1996 [200]	Język niezgodny z kryteriami włączenia (publikacja w języku chińskim)
106.	Zhang 1999 [201]	Język niezgodny z kryteriami włączenia (publikacja w języku chińskim)
107.	Zhang 1999 [202]	Język niezgodny z kryteriami włączenia (publikacja w języku chińskim)

Lp.	Badanie	Przyczyna wykluczenia
108.	Zhang 2003 [203]	Brak odrębnych wyników dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną i nawrotową APL
109.	Zhang 2008 [204]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
110.	Zhang 2011 [205]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
111.	Zhang 2012 [206]	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (badanie nierandomizowane u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL)
112.	Zhou 2003 [207]	Punkty końcowe niezgodne z kryteriami włączenia (oceniano tylko wpływ ATO na zapis EKG)
113.	Zhou 2004 [208]	Porównanie sposobów podania ATO
114.	Zhou 2004 [209]	Porównanie sposobów podania ATO

a) oceniano tylko wpływ ATO na zapis EKG.

17.11. Badania kliniczne w toku

Tabela 49.
Zestawienie odnalezionych badań klinicznych w toku [60]

ClinicalTrials.gov – Identyfikator / Tytuł	Typ badania	Etap badania	Docelowa wielkość próby	Interwencje	Data rozpoczęcia /zakończenia badania / okres obserwacji
Oporna lub nawrotowa APL					
NCT00504764	IV faza, nRCT, otwarta próba	Rekrutacja pacjentów	60	ATO	Rozpoczęcie: lipiec 2007 Planowane zakończenie: Lipiec 2013
NCT00008697	I/II faza, nRCT	Status nieznan	32	ATO	Rozpoczęcie: maj 1998
NCT00196768	IV faza, nRCT, otwarta próba	Status nieznan	30	ATO	Rozpoczęcie: styczeń 2005 Planowane zakończenie: grudzień 2010
Nowo zdiagnozowana APL					
NCT00517712	II/III faza, RCT, otwarta próba	Status nieznan	400	ATO	Rozpoczęcie: czerwiec 2004 Planowane zakończenie: lipiec 2009
NCT00551460	II fazy, nRCT, otwarta próba	Rekrutacja	70	ATO + gemtuzumab + ATRA	Rozpoczęcie: listopad 2007; planowane zakończenie czerwiec 2015

ClinicalTrials.gov – Identyfikator / Tytuł	Typ badania	Etap badania	Docelowa wielkość próby	Interwencje	Data rozpoczęcia /zakończenia badania / okres obserwacji
NCT01409161	II fazy, otwarta próba	Rekrutacja	100	ATO + ATRA + gemtuzumab	Rozpoczęcie: październik 2011; planowane zakończenie: październik 2015
NCT00482833	II fazy, RCT, otwarta próba	Rekrutacja	276	ATO + ATRA vs ATRA + idarubicyna	Rozpoczęcie: październik 2007; planowane zakończenie: listopad 2016
NCT01404949	II fazy, nRCT, otwarta próba	Rekrutacja	39	ATO + tretynoina	Rozpoczęcie: Lipiec 2011; planowane zakończenie: lipiec 2015
NCT00413166	II fazy, nRCT, otwarta próba	W trakcie	80	ATO + ATRA + idarubicyna	Rozpoczęcie: wrzesień 2006; planowane zakończenie: wrzesień 2014
NCT00276601	II fazy	W trakcie	50	ATO + cytarabina + daunorubicyna + merkaptopuryna + metotreksat + tretynoina	Rozpoczęcie: październik 2004; planowane zakończenie: lipiec 2011
NCT00866918	III fazy, nRCT, otwarta próba	Rekrutacja	132	ATO + cytarabina + idarubicyna + merkaptopuryna + metotreksat + tretynoina + chlorowodorek mitoksantronu	Rozpoczęcie: marzec 2009; planowane zakończenie: grudzień 2015