



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Arsenicum trioxidum (Trisenox) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.29.2016

Data ukończenia: listopad 2016

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT / AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APL	ostra białaczka promielocytowa (ang. acute promyelocytic leukemia)
Ara-C	Arabinozyd cytozyny
ATO	arsenicum trioxidum, tlenek arsenu (III)
ATRA	all-trans kwas retinowy (ang. all-trans retinoic acid)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita remisja (ang. complete remission)
ED	przedwczesny zgon (ang. early death)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (event free survival)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCR	Całkowita remisja hematologiczna (ang. hematologic complete remission)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/A	nie dotyczy (ang. not applicable)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PO	poziom odpłatności
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RT-PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. reverse transcription-polymerase chain reaction)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WBC	białe krwinki (ang. white blood cells)
WCC	odsetek krwinek białych (ang. white cell count)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Technologia oceniania	6
2.1.1. Informacje podstawowe	6
2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	7
2.2. Problem zdrowotny.....	8
2.2.1. Ostra białaczka promielocytowa	8
2.3. Technologie alternatywne	11
2.4. Opinie eksperckie.....	11
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	13
3. Analiza kliniczna	13
3.1. Metodologia analizy klinicznej.....	13
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	15
3.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL	22
3.3. Ograniczenia	26
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	26
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym	27
5. Kluczowe informacje i wnioski	28
6. Źródła.....	31
7. Załączniki.....	32
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	32
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia.....	33
7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji	38

1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-10-24

PLA.4600.525.2016.1.DJ IK: 683556

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w katalogu chemioterapii, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancję czynną arsenicum trioxidum:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Arsenicum trioxidum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	C92.4 OSTRĄ BIAŁACZKĄ PROMIELOCYTOWĄ w przypadku: pacjentów <u>poniżej 18 roku życia</u> z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną **arsenicum trioxidum**, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
arsenicum trioxidum	Trisenox, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	10 amp.	5909990016433

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
arsenicum trioxidum	Trisenox, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 24.10.2016 r. pismem znak PLA.4600.525.2016.1.DJ IK: 683556 (z dnia 19.10.2016 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność objęcia refundacją leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Niniejsze opracowanie dotyczy produktu leczniczego Trisenox zawierającego substancję czynną **arsenicum trioxidum** w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym:

- **C92.4 OSTRĄ BIAŁACZKĄ PROMIELOCYTOWĄ** w przypadku: pacjentów poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa

Dodatkowe informacje:

W ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym substancja czynna arsenicum trioxidum (Trisenox) nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Ponadto arsenicum trioxidum (Trisenox) oceniano w Agencji w następujących wskazaniach:

1. „Wniosek o objęcie refundacją leku Trisenox (trójtlenek arsenu) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.” Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4352-2/2012, Data ukończenia: 6 grudnia 2012

Powyższe opracowanie stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultanta krajowego oraz wojewódzkiego w dziedzinach: onkologii i hematologii dziecięcej oraz hematologii. Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej w przedmiotowej sprawie.

Wystąpiono również do NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów refundacji arsenicum trioxidum (Trisenox) w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie (pismo znak: DGL.036.94.2016 2016.5457.PD z 4.11.2016 r.).

2.1. Technologia oceniania

2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Trisenox zawierającego substancję czynną arsenicum trioxidum.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji – arsenicum trioxidum (ChPL Trisenox, 2007).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	arsenicum trioxidum
Kod ATC	L01XX27
Grupa farmakoterapeutyczna	inne leki przeciwnowotworowe
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jalowy, klarowny, bezbarwny roztwór wodny.
Droga podania	Trisenox podawać we wlewie dożylnym przez 1-2 godziny.

Kategoria	Opis
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mechanizm działania produktu Trisenox nie został jeszcze całkowicie poznany. Trójtlenek arsenu powoduje zmiany morfologiczne i fragmentację kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej NB4 <i>in vitro</i> . Ponadto trójtlenek arsenu powoduje uszkodzenie lub degradację białka syntezy białaczki promielocytowej/receptora alfa kwasu retinowego (PML/RAR-alfa)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Trisenox jest wskazany u <u>dorosłych</u> pacjentów do indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelotic Leucaemia – APL), charakteryzującej się translokacją t(15;17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii. Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na produkt leczniczy Trisenox.
Dawkowanie	Trisenox należy podawać pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu ostrych białaczek. Należy bezwzględnie przestrzegać specjalnych procedur monitorowania, opisanych w punkcie 4.4. Zaleca się stosowanie takich samych dawek u dorosłych i u osób w podeszłym wieku. <u>Schemat leczenia indukującego remisję.</u> Trisenox należy podawać we wlewie dożylnym w stałej dawce 0,15 mg/kg mc./dobę codziennie aż do osiągnięcia remisji w obrazie szpiku kostnego (poniżej 5% blastów obecnych w komórkowym szpiku kostnym bez śladów obecności komórek białaczkowych). Jeśli nie uzyskano remisji w obrazie szpiku kostnego do 50 dnia leczenia, należy przerwać podawanie. <u>Schemat leczenia konsolidującego.</u> Leczenie konsolidujące należy rozpocząć od 3 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia indukującego. Trisenox należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, 25 dawek przez 5 dni w tygodniu z dwudniową przerwą, powtarzanych przez 5 tygodni. <u>Opóźnienie podania, dostosowanie dawki i wznowienie podawania.</u> Leczenie produktem Trisenox należy przerwać, dostosować lub zakończyć przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem produktem Trisenox. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje uważane za związane ze stosowaniem produktu Trisenox, mogą podjąć ponownie leczenie dopiero po ustąpieniu objawów toksyczności lub powrotu do stanu początkowego nieprawidłowości, która spowodowała przerwę. W takich przypadkach leczenie należy wznowić stosując 50% wcześniejszej dawki dobowej. Jeżeli toksyczność nie występuje ponownie w ciągu 3 dni od wznowienia leczenia przy zmniejszonej dawce, można ponownie zwiększyć dobową dawkę do 100% dawki początkowej. Pacjenci, u których ponownie wystąpiła toksyczność, muszą być wykluczeni z leczenia. Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramów (EKG), patrz punkt 4.4. <u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek.</u> Ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących stosowania we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, Trisenox należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek. <u>Dzieci i młodzież.</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trisenox u dzieci w wieku do 17 lat. Aktualne dane dotyczące dzieci w wieku od 5 do 16 lat przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 5 lat.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 marca 2002 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 marca 2007

2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym substancja czynna arsenicum trioxidum (Trisenox) **nie była** dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Rada Przejrzystości wydała dotychczas opinię odnośnie finansowania substancji czynnej arsenicum trioxidum (Trisenox) we wskazaniu rejestracyjnym. Treści opinii Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dotyczące wskazania rejestracyjnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze opinie RK/RP i rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące stosowania substancji czynnej arsenicum trioxidum we wskazaniach wiążących się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
-------------------	--

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2012 z 18 grudnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Trisenox (trójtlenek arsenu), EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby; wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Trisenox (trójtlenek arsenu) EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby; wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii. Lek powinien być (...) dla pacjenta, w ramach (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Schematy zawierające trójtlenek arsenu, istotnie zwiększały odsetek całkowitych remisji u chorych ostrą białaczką promielocytową nawrotową lub oporną na leczenie. Stosowanie trójtlenku arsenu we wnioskowanym wskazaniu jest opcją rekomendowaną w wytycznych wielu towarzystw naukowych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 126/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trisenox (Arsenicum trioxidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby; wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trisenox (Arsenicum trioxidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu PML/RAR-alfa, po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby; wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za uzasadnione refundowanie ocenianej technologii medycznej. Dostępne dowody wskazują, iż schematy leczenia oparte o trójtlenek arsenu, istotnie statystycznie zwiększają odsetek całkowitych remisji u chorych na ostrą białaczkę promielocytową nawrotową lub oporną na leczenie. Ponadto wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie trójtlenku arsenu w leczeniu nawrotowej lub opornej postaci ostrej białaczki promielocytowej. Lek powinien być dostępny w ramach chemioterapii w odrębnej grupie limitowej.</p>

2.2. Problem zdrowotny

2.2.1. Ostra białaczka promielocytowa

Wskazanie określone we wniosku: ostra białaczka promielocytowa w przypadku: pacjentów poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa.

Kod ICD-10: C92.4 – ostra białaczka promielocytowa

Definicja

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) jest szczególną postacią AML, w której blok różnicowania linii granulocytarnej nastąpił w stadium promielocyta. Morfologicznie odpowiada ona podtypowi M3 według dawnej skali FAB (*French-American-British*). W ponad 95% przypadków APL u podstaw patogenezy leży zrównoważona translokacja t(15;17)(q22,q21). W jej wyniku powstaje gen fuzyjny PML/RARalfa, złożony z genu białaczki promielocytowej (PML, *promyelocytic leukemia gene*) oraz genu dla receptora kwasu retinowego alfa (RARalfa, *retinoic acid receptor alpha*). Powstałe w wyniku translokacji t(15;17)(q22,q21) białko PML/RARalfa, poprzez aktywację kompleksu kompresorów o aktywności deacetylazy histonowej, powoduje kondensację chromatyny i hamuje transkrypcję kluczowych dla regulacji cyklu komórkowego genów. W wyniku tych zmian PMR/RARalfa promuje samoodnowę komórek i hamuje ich różnicowanie. Istnieją również cztery wariantowe translokacje obejmujące gen RARalfa, które charakteryzuje nbrak lub słaba wrażliwość na kwas retinowy oraz gorsze rokowanie.

Epidemiologia

Ostra białaczka promielocytowa stanowi 5-10% wszystkich ostrych białaczek szpikowych. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (<http://85.128.14.124/krn/>) liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10 C92) w roku 2010 wyniosła 1 060, natomiast zgonów 1 197.

Diagnostyka

W obrazie morfologicznym, wyróżnia się dwie postaci APL: postać „typową” (hipergranularną) i „drobnoziarnistą” (hipogranularną). W postaci „typowej” w szpiku kostnym stwierdza się obecność nieprawidłowych morfologicznie promielocytów zawierających w cytoplazmie bardzo liczne, duże ziarnistości, często układające się w pałeczki *Auera*. W morfologii krwi w „typowej” APL obserwuje się pancytopenię. Postać drobnoziarnistą charakteryzuje obecność ubogo- lub bezzziarnistych promielocytów o charakterystycznym dwupłatowym jądrze. W morfologii krwi zwykle obserwuje się wysoką leukocytozę z licznymi promielocytami w rozmazie.

Najszybszym sposobem potwierdzenia rozpoznania jest analiza obecności transkryptu PML/RAR α za pomocą metody PCR. Można w tym celu również wykorzystać: metodę FISH, konwencjonalne badanie cytogenetyczne lub identyfikację białka PML w białaczkowych promielocytach za pomocą specyficznego barwienia z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych anti-PML.

Objawy kliniczne

Klinicznie APL cechuje się gwałtownym przebiegiem. Oprócz typowych dla ostrej białaczki objawów wynikających z niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii APL zwykle towarzyszą objawy kliniczne i/lub laboratoryjne zespołu DIC. Ze względu na wysokie ryzyko śmiertelnych powikłań krwotocznych APL jest uznawana za „stan nagły”, który wymaga pilnej diagnostyki i leczenia.

Leczenie

Ostra białaczka promielocytowa charakteryzuje się nie tylko odmienną biologią i obrazem klinicznym, lecz również odmiennym postępowaniem terapeutycznym. W przypadku podejrzenia APL należy pilnie podjąć trzy równoległe działania: 1. jak najszybciej włączyć kwas transretinowy (ATRA, *all-trans retinoic acid*); 2. wyrównać i kontrolować zaburzenia krzepnięcia (DIC) oraz 3. potwierdzić rozpoznanie APL na poziomie genetycznym. Wprowadzenie do terapii ATRA i trójtlenku arsenu (ATO, *arsenic trioxide*) zmieniło radykalnie model leczenia APL. W Polsce PALG rekomenduje do leczenia chorych na APL protokół PETHEMA/HOYON LPA2005 (www.palg.witaj.pl).

Kwas transretinowy (ATRA) indukuje różnicowanie patologicznych promielocytów oraz ogranicza zaburzenia krzepnięcia. Leczenie ATRA należy rozpocząć z chwilą podejrzenia APL na podstawie obrazu klinicznego i morfologii komórek białaczkowych, bez oczekiwania na potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytogenetycznym i/lub molekularnym. Lek powinien być stosowany w standardowej dawce 45 mg/m²/dobę w dawkach podzielonych. Postępowanie takie zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych i prowadzi do uzyskania remisji choroby. U chorych z niską leukocytozą (<10 G/l) i ze współistniejącymi zaburzeniami krzepnięcia ATRA powinno się stosować 2-3 dni przed rozpoczęciem chemioterapii. Jednakże u chorych z wyższą leukocytozą (>10 G/l) stosowanie ATRA w monoterapii może powodować dalszy wzrost leukocytozy i rozwój tak zwanego zespołu różnicowania (ADS, *APL differentiation syndrome*). W tej grupie chorych ATRA należy stosować łącznie z antracykliną od momentu rozpoznania AML, mimo braku, potwierdzenia cytogenetycznego lub molekularnego APL.

Powikłania krwotoczne są najczęstszą przyczyną zgonu we wczesnym okresie leczenia APL. Intensywne leczenie wspomagające jest niezbędne od momentu rozpoznania APL. Liczba płytek we krwi powinna być utrzymywana na poziomie 30-50 G/l. Krioprecypitat należy przetaczać w dawkach utrzymujących stężenie fibrynogenu powyżej 150 mg/dl. Wartości te należy podtrzymywać przez około tydzień, do czasu ustąpienia objawów koagulopatii. W tym czasie zaleca się kontrolę morfologii, czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*), czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *actimted partial thromboplastin time*) oraz stężenia fibrynogenu dwa razy na dobę. Nie powinno się rutynowo stosować heparyny w okresie nasilonej koagulopatii.

Leczenie indukujące. Standardem leczenia indukującego APL jest jednoczesne stosowanie ATRA z chemioterapią opartą na antracyklinach. Leczenie to jest niezwykle skuteczne i pozwala na uzyskanie CR u 90-95% chorych. W randomizowanych badaniach *European APL91 Group* i *North American Intergroup* wykazano, że leczenie skojarzone (ATRA+antracykliny) wiąże się z istotnie niższym odsetkiem nawrotów niż monoterapia ATRA lub sama antracyklina. Obecnie uważa się, że stosowanie Ara-C w okresie indukcji nie wpływa istotnie na poprawę wyników leczenia. Najbardziej popularnym protokołem leczenia indukującego jest rekomendowany przez grupę PETHEMA/HOVON schemat AIDA, w którym ATRA w standardowej dawce 45 mg/m²/dobę stosowana jest łącznie z IDA (idarubicyna) w dawce 12 mg/m² *i.v.* w dniach 2., 4., 6., 8. Terapia ATRA jest nieprzerwanie kontynuowana do czasu uzyskania CR we krwi obwodowej i w szpiku, pod warunkiem dobrej tolerancji tego leku. W przypadku wzrostu WBC powyżej 5 G/l zalecane jest dołączenie deksametazonu w dawce 2,5 mg/m² doustnie co 12 godzin przez kolejnych 15 dni w celu prewencji ADS. U starszych osób (> 70. rż.) zaleca się zmniejszenie liczby podań IDA do 3 (w dniach 2., 4. i 6.).

W wynikach ostatnich badań wskazuje się, że ATO (dotychczas zarejestrowany do leczenia opornej i nawrotowej APL) może być stosowany również w pierwszej linii leczenia. Lo-Coco i wsp. w prospektywnym,

wieloośrodkowym randomizowanym badaniu trzeciej fazy porównali skuteczność standardowego leczenia indukującego AIDA (ATRA + idarubicyna) ze skojarzoną terapią bez antracyklin (ATO 0,15 mg/kg *i.v.* + ATRA 45 mg/m²/d. do czasu uzyskania CR) w APL z grupy niskiego i pośredniego ryzyka. Odsetek CR w ramieniu ATO+ATRA i AIDA był porównywalny (100% vs. 95%, *p*=0,12). W grupie leczonej ATO+ATRA obserwowano istotną poprawę OS i EFS. Skojarzone leczenie różnicujące (ATO+ATRA) cechowały istotnie niniejsza toksyczność hematologiczna i mniejsze ryzyko powikłań infekcyjnych, natomiast większe ryzyko wystąpienia toksyczności wątrobowej w porównaniu ze standardowym leczeniem indukującym. W wynikach badania wskazuje się, że skojarzona terapia indukująca ATO+ATRA jest co najmniej tak samo skuteczna w leczeniu indukującym jak standardowy protokół AIDA. Głównym beneficjentem tego sposobu leczenia mogą być starsi chorzy, którzy z powodu wieku i współistniejących chorób nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii, oraz chorzy z wywiadem kardiologicznym, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania antracyklin.

Leczenie poremisyjne. Leczenie konsolidujące dostosowane jest do grupy ryzyka, definiowanej na podstawie leukocytozy i stężenia płytek w momencie rozpoznania APL. Powszechnie rekomenduje się co najmniej 2-3 kursy antracykliny. Wyniki badań grupy GIMEMA i PETHEMA wskazują, że dołączenie 15-dniowego kursu ATRA w dawce 45 mg/m² do standardowej antracykliny zmniejsza ryzyko nawrotu i znamienne poprawia odległe wyniki leczenia. Znaczenie Ara-C w leczeniu konsolidującym jest nadal przedmiotem intensywnych badań. W badaniu *European APL Group* wykazano, że dołączenie Ara-C do wysokich dawek antracyklin w konsolidacji zmniejsza odsetek nawrotów w grupie chorych wysokiego ryzyka.

Po zakończeniu leczenia konsolidującego u 90-99% chorych stwierdza się CR molekularną (tzn. nieobecność *PML/RARalfa* w szpiku, w badaniu PCR). Chorzy z przetrwałą chorobą resztkową na poziomie molekularnym (*PMR/RARalfa+* w badaniu PCR) po konsolidacji wymagają dalszego intensywnego leczenia. W grupie tej wskazane jest również rozważenie auto-HSCT lub allo-HSCT.

Po zakończeniu konsolidacji u chorych z molekularną CR należy kontynuować leczenie podtrzymujące [ATRA 45 mg/m²/d. *p.o.* przez 15 dni co 3 miesiące + 6-merkaptopuryna (MP) 50 mg/m²/d. *p.o.* + metotreksat (MTX) 15 mg/m²/d. *p.o.* raz w tygodniu] przez 2 kolejne lata. Wyniki badania *European APE Group* wskazują, że trójlewkowe leczenie podtrzymujące złożone z MP, MTX i ATRA jest obecnie najlepszą opcją terapii podtrzymującej.

Prowadzone są badania oceniające skuteczność innych leków, między innymi ATO lub syntetycznego retinoidu (tamibarotenu), w leczeniu podtrzymującym.

Choroba oporna lub nawrotowa. Mimo istotnej poprawy wyników leczenia APL, nadal u około 25% chorych dochodzi do nawrotu choroby, zwykle w ciągu pierwszych 3 lat po zakończeniu terapii. Pojawienie się transkryptu *PML/RARalfa* w badaniu szpiku kostnego wyprzedza kliniczne objawy nawrotu APL.

Strategia leczenia nawrotu obejmuje leczenie reindukujące, którego celem jest uzyskanie drugiej CR (CR₂), oraz intensywne leczenie poremisyjne z wykorzystaniem transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych. Standardem leczenia, reindukującego w nawrocie APL jest ATO. Wyniki licznych badań wskazują, że ATO pozwala na uzyskanie CR₂ u 80-90% chorych. Według rekomendacji ELN należy słuować ATO dożylnie w dawce 0,15 mg/kg/dobę do czasu uzyskania remisji hematologicznej, ale nie dłużej niż 60 dni. Tolerancja ATO zazwyczaj jest dobra. Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się łagodną i umiarkowaną hepatotoksyczność, neurotoksyczność i nietolerancję ze strony przewodu pokarmowego. Objawy ciężkiej toksyczności wątrobowej zdarzają się rzadko i zwykle są odwracalne. U części chorych obserwuje się wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, które może prowadzić do zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu, w tym między innymi częstoskurczu torsades de pointes. Dlatego podczas leczenia ATO zaleca się ściśle monitorowanie zapisu EKG oraz utrzymanie prawidłowych wartości elektrolitów w surowicy. W przypadku wydłużenia odstępu QT powyżej 500 ms zaleca się opóźnienie podania kolejnej dawki ATO lub przerwanie terapii. W przypadku niedostępności ATO można zastosować w leczeniu reindukującym ATRA w skojarzeniu z antracykliną i Ara-C i/lub etopozyd. Ten rodzaj chemioterapii pozwala na uzyskanie CR₂ u około 80-90 chorych.

Według zaleceń ELN w leczeniu konsolidującym rekomenduje się podanie drugiego cyklu ATO+ATRA i ściśle monitorowanie odpowiedzi molekularnej po leczeniu. Przed podjęciem decyzji o dalszym postępowaniu terapeutycznym należy uwzględnić wyniki badań molekularnych po konsolidacji. Intensyfikacja leczenia po konsolidacji za pomocą HSCT lub chemioterapii ma korzystny wpływ na poprawę odległych wyników leczenia.

W wynikach badania Thirugnanam i wsp. wskazują, że u chorych w remisji molekularnej intensyfikacja leczenia za pomocą auto-HSCT ponad 2-krotnie zwiększa odsetek 5-letnich EPS (83,33%) w porównaniu z innymi strategiami podtrzymywania opartymi na ATO (34,45%; *p*=0,01). Wyniki *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* wskazują, że przeżycie wolne od białaczki (LFS, leukemia-free survival) w grupie leczonej allo-HSCT i auto-HSCT jest porównywalne. Wyższy odsetek nawrotów po auto-HSCT zrównoważony był przez wyższą śmiertelność wczesną u chorych leczonych allo-HSCT.

Dlatego allo-HSCT rekomendowany jest jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu, to znaczy chorych bez remisji molekularnej po konsolidacji lub u chorych z krótkim czasem trwania pierwszej CR (CR1) (<12 miesięcy), mających zgodnego dawcę. Chorzy w remisji molekularnej po konsolidacji i z długo utrzymującą się CR1 (>12 miesięcy) powinni być kwalifikowani do auto-HSCT. Natomiast chorzy, którzy z racji wieku i chorób współistniejących nie kwalifikują się do transplantacji, powinni otrzymywać dalsze leczenie podtrzymujące (ATO w skojarzeniu z ATRA i/lub CTH).

[Wierzbowska 2015]

2.3. Technologie alternatywne

Postawową technologią alternatywną dla arsenicum trioxidum w leczeniu APL u pacjentów pediatrycznych jest ATRA.

2.4. Opinie eksperckie

Do dnia przekazania opracowania nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów, do których wysłano prośbę o opinię.

2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych, przeprowadzono w dniu 2.11.2016 r. Wykluczono wytyczne, które odnosiły się wyłącznie do populacji pacjentów dorosłych. Do przeglądu wytycznych klinicznych włączano jedynie wytyczne dotyczące leczenia APL; wykluczano wytyczne dotyczące stosowania arsenicum.

Do przeglądu wytycznych klinicznych włączono łącznie 6 rekomendacji, w tym 3 wytyczne odnoszące się do leczenia APL u dzieci (Abla 2016, LBMT/BCCA 2016, ELNet 2009) oraz 3 wytyczne odnoszące się ogólnie do leczenia APL (NCI 2016, NCCN 2014, ABHH 2013). Wytyczne NCI 2016 NCCN 2014, ABHH 2013 oraz ELNet 2009 opracowano na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu ekspertów, natomiast wytyczne Abla 2016 i LBMT/BCCA 2016 opracowano wyłącznie na podstawie konsensusu eksperckiego.

Podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych w zakresie leczenia ostrej białaczki promielocytowej u pacjentów poniżej 18 roku życia.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Abla 2016 International Expert Panel, Kanada</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia nawrotów i opornej na leczenie ostrej białaczki promielocytowej u dzieci</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne dotyczą <u>leczenia nawrotów APL u dzieci</u>.</p> <p><u>Leczenie nawrotów APL u dzieci, u których nawrót pojawił się <18 miesięcy od pierwszej diagnozy:</u></p> <p>- jeżeli nie podawano wcześniej ATO, to ATO jest podawane z ATRA w ramach <u>ponownego leczenia indukującego</u> (ATO+ATRA, podawane do uzyskania CR, czyli minimum przez 28 dni, maksymalnie do 60 dni) oraz w ramach <u>leczenia konsolidującego</u> (3 cykle trwające po 36 dni + 2-tygodniowe przerwy między cyklami): ATO+ATRA+gemtazumab+ozogamycyna'+cytyrabina+metotreksat+hydrokortyzon'.</p> <p>- jeżeli pacjent otrzymywał wcześniej ATO, to ATO jest podawane w ramach <u>ponownego leczenia indukującego</u> ('gemtazumab+ozogamycyna lub idarubicyna'+ATO+ATRA; ATO+ATRA podawane do uzyskania CR, czyli minimum przez 28 dni, maksymalnie do 60 dni) oraz <u>w ramach drugiego cyklu leczenia konsolidującego</u> (ATO+ATRA).</p> <p><u>Leczenie nawrotów APL u dzieci, u których nawrót pojawił się w okresie 18–36 miesięcy od pierwszej diagnozy:</u></p> <p>- jeżeli nie podawano wcześniej ATO, to ATO jest podawane z ATRA w ramach ponownego <u>leczenia indukującego</u> (ATO+ATRA, podawane do uzyskania CR, czyli minimum przez 28 dni, maksymalnie do 60 dni), w ramach <u>leczenia konsolidującego</u> (3 cykle trwające po 36 dni + 2-tygodniowe przerwy między cyklami: ATO+ATRA+gemtazumab+ozogamycyna'+cytyrabina+metotreksat+hydrokortyzon'), <u>w przypadku braku obecności białka PML/RARalfa po leczeniu konsolidującym</u> (kontynuacja leczenia konsolidacyjnego przez kolejne 4 cykle trwające 57 dni: ATO+ATRA+cytyrabina+metotreksat+hydrokortyzon')</p> <p>- jeżeli pacjent otrzymywał wcześniej ATO, to ATO jest podawane w ramach <u>ponownego leczenia indukującego</u> ('gemtazumab+ozogamycyna lub idarubicyna'+ATO+ATRA; ATO+ATRA podawane do uzyskania CR, czyli minimum przez 28 dni, maksymalnie do 60 dni) oraz <u>w ramach pierwszego i drugiego cyklu leczenia konsolidującego</u> (ATO+ATRA).</p> <p><u>Uwagi:</u> nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>LBMT/BCCA 2016 Leukemia Bone Marrow Transplant Program, BC Cancer Agency, Kanada</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia ostrej białaczki promielocytowej</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego BCCA</p>	<p>Wytyczne nie precyzują grup wiekowych, których dotyczy leczenie ATO.</p> <p><u>Leczenie APL u pacjentów, u których WCC wynosi $> 10 \times 10^9/l$:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ATO podawane wg protokołu ULKATOP (ATRA+ATO+daunorubicyna). - Jeżeli uzyskano całkowitą remisję – leczenie konsolidujące: ATO+ATRA, przez 28 tygodni wg protokołu ULKATOP. - Jeżeli nie uzyskano całkowitej remisji – kontynuacja leczenia indukującego maksymalnie do 70 dni. Jeżeli po tym czasie uzyskano CR, to prowadzi się leczenie konsolidujące wg protokołu ULKATOP. Jeżeli nie uzyskano CR, to przeprowadza się ponowną ocenę diagnozy. <p><u>Leczenie APL u pacjentów, u których WCC wynosi $< 10 \times 10^9/l$:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ATO podawane w leczeniu indukującym wg protokołu ULKATOATRA (ATO+ATRA). Następnie ocena stopnia remisji w dniach 35–40. - Jeżeli uzyskano CR – leczenie konsolidujące wg protokołu ULKATOATRA (ATRA+ATO) przez 28 tygodni. - Jeżeli nie uzyskano CR - kontynuacja leczenia indukującego maksymalnie do 70 dni. Jeżeli po tym czasie uzyskano CR, to prowadzi się leczenie konsolidujące wg protokołu ULKATOATRA. Jeżeli nie uzyskano CR, to przeprowadza się ponowną ocenę diagnozy. <p><u>Leczenie nawrotów i opornej na leczenie APL:</u> ATO stosowane w pierwszej linii leczenia indukującego jako część protokołu ULKATOR</p> <p><u>Uwagi:</u> nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów. Protokoły leczenia zaproponowane przez BCCA.</p>
<p>NCI 2016 National Cancer Institute, USA</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia ostrej białaczki promielocytowej u dzieci</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne omawiają zasady leczenia APL u dzieci.</p> <ul style="list-style-type: none"> - W leczeniu indukującym podstawę stanowi podawanie ATRA. - W leczeniu konsolidującym również stosowana jest ATRA w połączeniu z antracykliną i ewentualnie cytarabiną. - W leczeniu podtrzymującym stosuje się ATRA oraz 6-merkaptopurynę i metotreksat. <p>Wytyczne nie wskazują jednoznacznych zaleceń w stosunku do stosowania ATO u dzieci z APL. Jednakże przedstawiają korzyści z jego podania na podstawie badań prowadzonych u pacjentów dorosłych, wskazując na jego skuteczność w leczeniu indukującym, konsolidującym i leczeniu nawrotów.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ATO jest dobrze tolerowane u dzieci z nawrotami APL. Profil toksyczności i odpowiedź na leczenie jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych pacjentów. - wpływ ATO (sam lub w kombinacji z ATRA) na EFS i OS nie jest wystarczająco dobrze scharakteryzowany, chociaż uzyskiwano w badaniach obiecujące wyniki. - ATO powoduje wydłużenie odstępu QT, co może prowadzić do zagrażających życiu arytmii. <p><u>Uwagi:</u> nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>
<p>NCCN 2014 (wersja 2) National Comprehensive Cancer Network, USA</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia ostrej białaczki szpikowej, w tym ostrej białaczki promielocytowej</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne nie wyodrębniają grup wiekowych w leczeniu APL.</p> <p><u>Leczenie ostrej białaczki promielocytowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów wysokiego ryzyka (WBC $> 10\,000/mcl$): ATO może być stosowane z ATRA w leczeniu indukującym oraz w leczeniu konsolidującym; [siła zaleceń: 2A] - u pacjentów niskiego i średniego ryzyka (WBC $< 10\,000/mcl$): ATO może być stosowane z ATRA w leczeniu indukującym [siła zaleceń: 1] oraz w leczeniu konsolidującym [siła zaleceń: 1], także kiedy pacjent nie otrzymywał ATO w leczeniu indukującym [siła zaleceń: 2A], - leczenie pierwszych nawrotów APL: ATO stosowane u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali ATO, a także u pacjentów, u których wystąpiły nawroty przed upływem 6 miesięcy po leczeniu ATRA+ATO lub ATO+antracykliny [siła zaleceń: 2A]. W dodatkowym leczeniu ATO jest zalecane u pacjentów, u których wystąpiła druga remisja, przyjęli profilaktykę OUN, nie stwierdzono u nich białka PML/RARalfa i nie mogą być biorcami HSCT [siła zaleceń: 2A]. <p>Uwagi: <u>Siła zaleceń:</u> 1 (zalecenie opiera się na dowodach najwyższej jakości; jednomyślny konsensus NCCS, w którym stwierdzono, że interwencja jest właściwa), 2A (zalecenie opiera się na niższym poziomie dowodów; jednomyślny konsensus NCCN, w którym stwierdzono, że interwencja jest właściwa).</p>
<p>ABHH 2013 Associacao Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Brazylia</p>	<p>Wytyczne nie wyodrębniają grup wiekowych w leczeniu APL.</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu indukcyjnym w APL: brak dowodów na wyższość leczenia ATO w porównaniu do leczenia ATRA w skojarzeniu z antracyklinami

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Zalecenia dotyczące leczenia ostrej białaczki promielocytowej</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Uwagi:</u> nie wskazano siły dla poszczególnych zaleceń. Podano jedynie oznaczenie poziomu dowodów w tekście przytaczającym wyniki badań.</p>
<p>ELNet 2009 European Leukemia Net, Europa</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia ostrej białaczki promielocytowej</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego</p>	<p>Zalecenia odnoszą się do leczenia APL ogólnie oraz w sytuacjach szczególnych, w tym również w leczeniu dzieci i młodzieży.</p> <p>Zalecenia ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu indukującym – ATO powinno być wykorzystywane jako standardowe leczenie w krajach, gdzie farmaceutyczna jakość produkowanych lokalnie związków arsenu jest bardziej przystępna cenowo niż ATRA+chemioterapia (III-B). - w leczeniu konsolidującym – stosowanie ATO powinno być obecnie ograniczone do badań klinicznych lub do stosowania u pacjentów, u których nie można podać konwencjonalnej chemioterapii (IV-C). <p>Leczenie dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zalecane jest stosowanie ATRA (25 mg/m²/ dzień) (IIa-B). <p><u>Uwagi:</u></p> <p><u>Poziom dowodów:</u> IIa – przynajmniej jedno poprawnie zaprojektowane badanie kontrolne bez randomizacji, III – poprawnie zaprojektowane opisowe badania nieeksperymentalne, takie jak badania porównawcze (comparative studies), badania współzależności (correlation studies) i opisy przypadków (case studies), IV – raporty panelów ekspertów lub opinie i/lub doświadczenie kliniczne szanowanych autorytetów.</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u> B – wymagany dostęp do poprawnie zaprojektowanych badań, ale bez randomizowanych badań klinicznych w temacie rekomendacji, C – wymagane dowody z raportów panelów ekspertów lub opinii i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów. Wskazuje na brak badań klinicznych dobrej jakości, których wyn ki mogłyby być bezpośrednio przełożone na rekomendację.</p>

2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia m.in: HAS – Haute Autorité de Santé; SMC – Scottish Medicines Consortium; Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; NICE – National Institute for Health and Care Excellence, LBI-HTA – Ludwig Boltzman Institut fuer Health Technology Assessment, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej arsenicum trioxidum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase (25–26.10.2016). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zastosowano odpowiednie filtry wyszukujące publikacje dla populacji pediatrycznej: Leclercq 2013 – w bazie PubMed oraz zmodyfikowany filtr Desmeules 2014 – w bazie Embase. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia

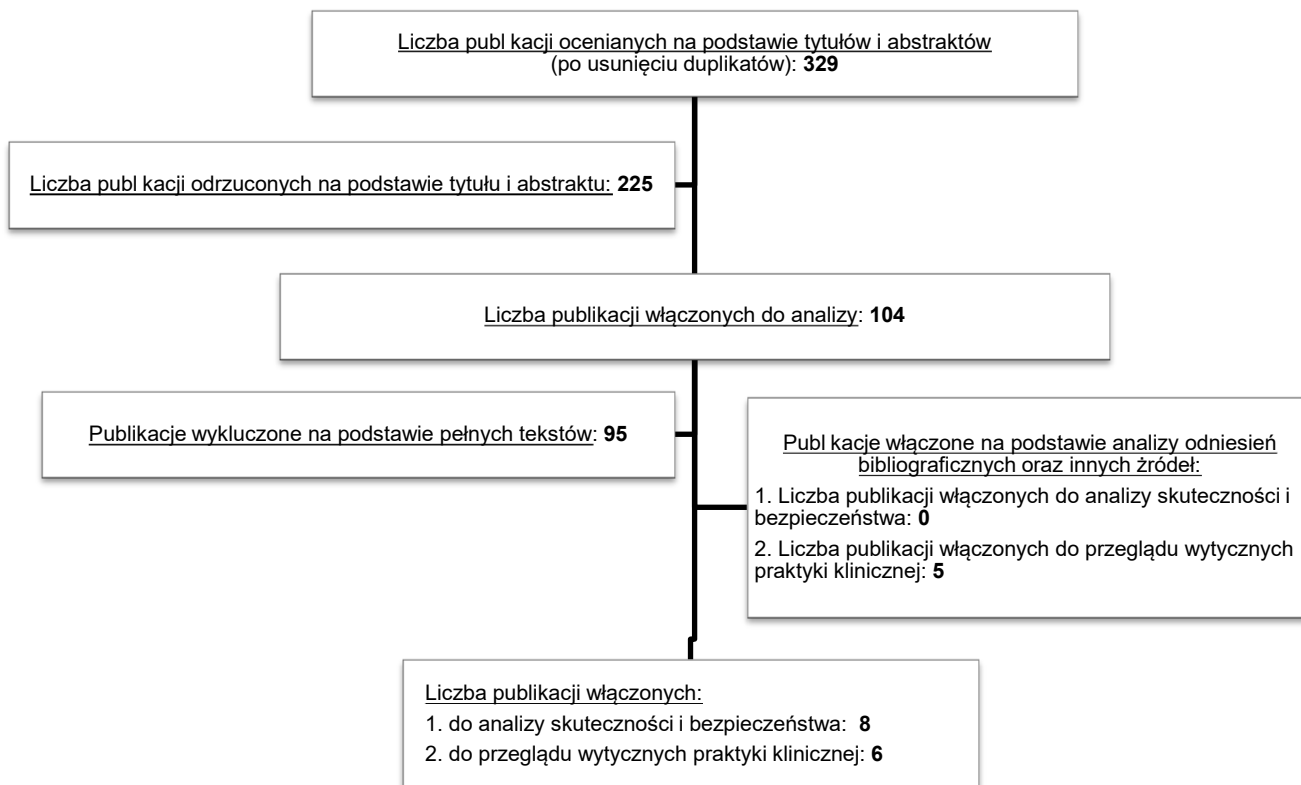
z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 4. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
Populacja: OSTRA BIAŁACZKA PROMIELOCYTOWA (C92.4) w przypadku: pacjentów <u>poniżej 18 roku życia</u> z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t(15;17) i(lub) obecnością genu PLM/RAR-alfa	Udział pacjentów <18 r.ż. w kohorcie: ≥50%. Do przeglądu nie włączano badań pacjentów, u których wystąpiły inne rodzaje translokacji niż t(15;17).
Interwencje: arsenicum trioxidum (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Arsenicum trioxidum stosowany w leczeniu. Podanie: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Udział pacjentów otrzymujących arsenicum trioxidum: ≥50% pacjentów w kohorcie.
Komparator: dowolny refundowany komparator	Gdyby w wyn ku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania substancji czynnej arsenicum trioxidum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Nie odnaleziono również badań RCT.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono łącznie 5 badań o charakterze prospektywnym (Cheng 2013, Hao 2013, Zhang 2011, Zhou 2010, George 2004).

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań o charakterze prospektywnym włączonych do przeglądu.

Tabela 5. Charakterystyka badań o charakterze prospektywnym włączonych do przeglądu.

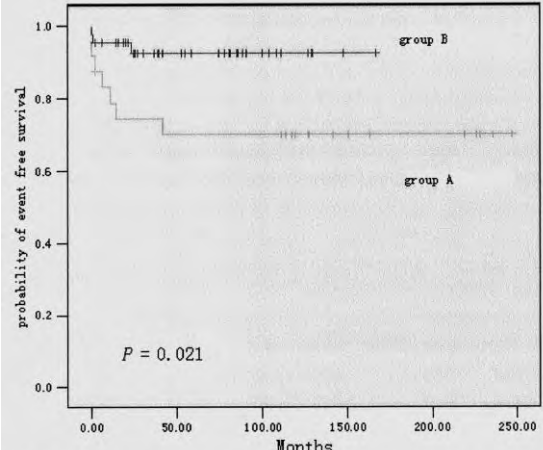
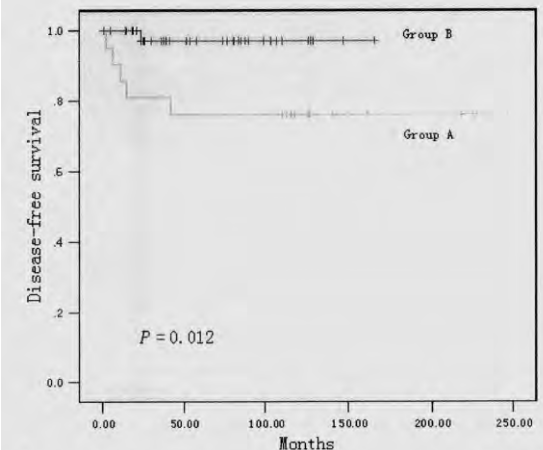
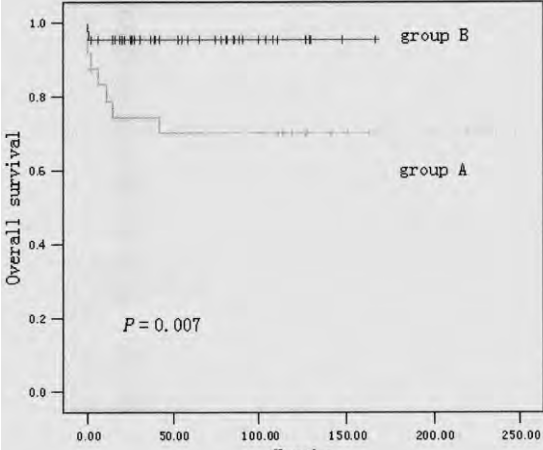
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Analiza skuteczności i bezpieczeństwa			
<u>Leczenie skojarzone ATRA vs ATO+ATRA</u>			
<p>Cheng 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> badanie kliniczno-kontrolne, obserwacyjne, z historyczną grupą kontrolną, jednośrodkowe, jednonarodowe (Chiny)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> wrzesień 1998 – październik 2011</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa ATO w leczeniu indukującym i konsolidującym u dzieci z APL</p> <p><u>Interwencja:</u> ATO+ATRA (Protokół B) vs. ATRA (Protokół A)</p> <p>Leczenie indukujące: - ATO+ATRA: 0,16 mg/kg²/dzień ATO i 20-40 mg/m² ATRA, przez 30 dni lub do CR - ATRA: 20-40mg/m², min. przez 30 dni, maksymalnie do 60 dni lub do CR.</p> <p>Leczenie konsolidujące: - ATO+ATRA: min. 2 cykle, chemioterapia + ATRA przez 14 dni w trakcie 2 cykli, w cyklu 4. – ATO (0,16 mg/kg²/dzień przez 28 dni) - ATRA: min. 2 cykle, chemioterapia + ATRA przez 14 dni podczas 2 cykli</p> <p><u>Okres leczenia:</u> - leczenie indukujące: min. 30 dni, do uzyskania CR lub max. do 60 dni - leczenie konsolidujące: - leczenie podtrzymujące: min. 1 rok</p>	<p><u>Populacja:</u> dzieci z nowozdiagnozowaną APL</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 68, w tym: 43 w grupie ATRA+ATO, a 25 w grupie ATRA.</p> <p><u>Wiek:</u> ATRA+ATO: Me=11 lat (zakres: 2-17 lat) ATRA: Me=10 lat (zakres: 3-15 lat)</p> <p><u>Płeć:</u> 33 chłopców ATRA+ATO: 20; ATRA: 13</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci i młodzież ≤18 lat; - nowozdiagnozowana APL na podstawie charakterystyki FAB M3; - obecność translokacji t(15;17) lub białka fuzyjnego PML/RAR-alfa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie wskazano</p>	<p><u>Skuteczność:</u> - całkowita remisja hematologiczna (HCR). - całkowita remisja molekularna (MCR) - nawrót hematologiczny. - nawrót molekularny. - przeżycie wolne od choroby (DFS) - przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) - przeżycie całkowite (OS) - przedwczesny zgon (ED)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> - toksyczność</p>
<p>Zhang 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie częściowo finansowane z grantu otrzymanego od The Science and Technology Support Key Program of Tianjin (09ZCZDSF03800)</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> analiza prospektywna, dwuramienna, jednośrodkowe, jednonarodowe (Chiny)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> styczeń 1999 – grudzień 2003</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ATO w leczeniu indukującym u dzieci z nowozdiagnozowaną APL.</p> <p><u>Interwencja:</u> 1. Leczenie indukujące: ATRA (20-45 mg/m²/dzień) vs. ATRA (20-45 mg/m²/dzień) + ATO (3-10 mg/dzień), - pacjenci z wyjściowym poziomem WBC</p>	<p><u>Populacja:</u> dzieci i młodzież z nowozdiagnozowaną APL</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 27 pacjentów o poziomie WBC <10x10⁹/l, w tym: ATRA: 17 pacjentów, ATRA+ATO: 10 pacjentów</p> <p><u>Wiek:</u> 2-14 lat w grupie pacjentów o poziomie WBC <10x10⁹/l, w tym: ATRA: Me=12 lat (zakres: 2-14), ATRA+ATO: Me=10 lat (zakres: 3-14)</p> <p><u>Płeć:</u> 12 chłopców w grupie pacjentów o poziomie WBC</p>	<p><u>Skuteczność:</u> - całkowita remisja hematologiczna (HCR). - nawrót hematologiczny. - całkowita remisja molekularna (MCR) - nawrót molekularny - przedwczesny zgon (ED) - przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) - przeżycie wolne od choroby (DFS) - przeżycie całkowite (OS)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> - toksyczność</p>

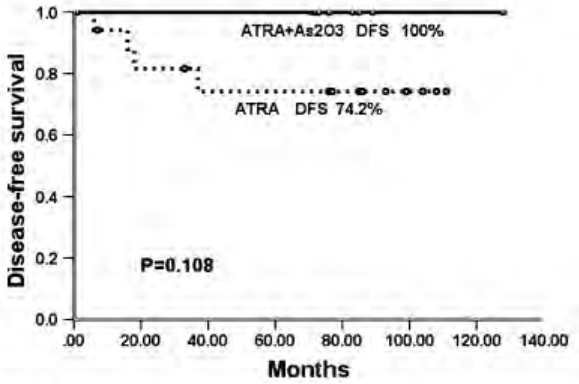
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><10x10⁹/l, otrzymywali ATRA w dawce początkowej 45 mg/m²/dzień,</p> <p>- jeżeli pacjent zgłaszał trudne do zniesienia zdarzenia niepożądane, wówczas zaprzestawano stosowania ATRA lub obniżano dawkę do 20-25 mg/m²/dzień. Następnie dodawano ATO.</p> <p>- pacjenci z wyjściowym poziomem WBC ≥10x10⁹/l, otrzymywali ATRA + ATO od początku badania.</p> <p>2. Leczenie konsolidujące: po uzyskaniu CR, przynajmniej 2 cykle chemioterapii po kolei.</p> <p>3. Leczenie podtrzymujące: przez 2 lata.</p> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>- leczenie indukujące: do uzyskania CR, ale nie dłużej niż do 60 dni terapii.</p>	<p><10x10⁹/l, w tym ATRA: 6, ATRA+ATO: 6</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- dzieci i młodzież poniżej 14 lat;</p> <p>- nowozdiagnozowana APL na podstawie charakterystyki FAB M3;</p> <p>- obecność translokacji t(15;17) lub białka fuzyjnego PML/RAR-alfa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- nie wskazano</p>	
Monoterapia ATO			
<p>Zhou 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> nierandomizowane jednoramienne, prospektywne badanie obserwacyjne, jednośrodkowe, jednonarodowe (Chiny)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> sierpień 2002 – styczeń 2007</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ATO w leczeniu indukującym oraz w leczeniu poremisyjnym u dzieci z nowozdiagnozowaną APL.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>ATO</p> <p>1. Leczenie indukujące: ATO (i.v.) w dawkowaniu: 0,20 mg/kg m.c. – dzieci w wieku 4–6 lat; 0,16 mg/kg m.c. – dzieci w wieku >6 lat, maksymalna dawka dobową = 10mg. Wlew dożylny podawano codziennie.</p> <p>2. Leczenie poremisyjne: ATO (i.v.) w dawkowaniu: 14 dawek w cyklu, podanie codzienne. Dawka dobierana w zależności od wieku i masy ciała pacjenta.</p> <p>Przerwy między cyklami leczenia: w pierwszym roku od uzyskania HCR – 4 tygodnie; w drugim roku – 2 miesiące; w trzecim roku – 3 miesiące.</p> <p>Możliwość wydłużenia cyklu leczenia do 21–28 dni i odpowiednia skrócenia przerw między cyklami w przypadku: pojawienia się białka PML/RAR-alfa, wzrost liczby komórek blastycznych i promielocytów w szpiku do poziomu 3,5–5% lub braku znaczącego spadku poziomu WBC po 14 dniach cyklu.</p> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>- leczenie indukujące: do uzyskania HCR lub maksymalnie do 60 dawek.</p> <p>- leczenie poremisyjne: przez 3 lata.</p>	<p><u>Populacja:</u> dzieci i młodzież z nowozdiagnozowaną APL</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 19</p> <p><u>Wiek:</u> 4–15 lat (mediana: 10 lat)</p> <p><u>Płeć:</u> 11 chłopców</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- dzieci i młodzież poniżej 16 lat;</p> <p>- nowozdiagnozowana APL na podstawie charakterystyki FAB M3;</p> <p>- diagnoza potwierdzona w badaniu cytogenetycznym wykazującym translokację t(15;17) i/lub pozytywny wynik RT-PCR lub hybrydyzacji fluorescencyjnej <i>in situ</i> dla białka fuzyjnego PML/RAR-alfa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- nie wskazano</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>- całkowita remisja hematologiczna (HCR)</p> <p>- nawrót hematologiczny</p> <p>- całkowita remisja molekularna (MCR)</p> <p>- przedwczesny zgon</p> <p>- przeżycie całkowite (OS)</p> <p>- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>- toksyczność</p>
<p>George 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednośrodkowe, jednonarodowe (Indie)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> grudzień 1998 – październik 2003</p>	<p><u>Populacja:</u> dzieci z nowozdiagnozowaną APL</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 11</p> <p><u>Wiek:</u> mediana=12 lat (zakres: 6-14)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>- całkowita remisja hematologiczna (HCR).</p> <p>- przeżycie całkowite (OS)</p> <p>- przeżycie wolne od nawrotów (RFS)</p>

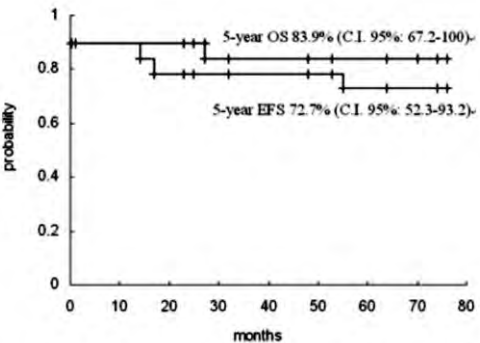
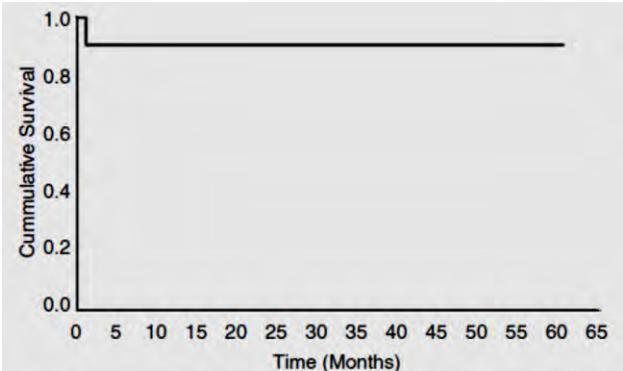
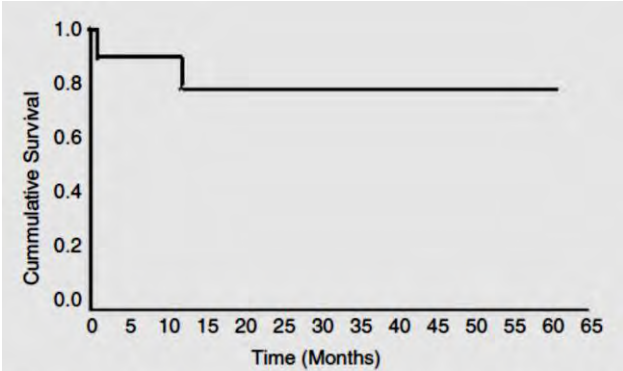
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa ATO w leczeniu dzieci z nowozdiagnozowaną APL</p> <p><u>Interwencja:</u> ATO (0,15 mg/kg/dzień, i.v.): leczenie indukujące, leczenie konsolidujące, leczenie podtrzymujące</p> <p><u>Okres leczenia:</u> - leczenie indukujące: do uzyskania hematologicznego CR lub max. do 60 dni - leczenie konsolidujące: 28 dni - leczenie podtrzymujące: 10 kolejnych dni każdego miesiąca przez 6 miesięcy</p>	<p><u>Płeć:</u> 5 chłopców</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci i młodzież; - nowozdiagnozowana APL na podstawie charakterystyki FAB M3; - obecność translokacji t(15;17) lub białka fuzyjnego PML/RAR-alfa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie wskazano</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> - toksyczność</p>
Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa			
<p>Hao 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe, jednonarodowe (Chiny)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> luty 2000 – kwiecień 2010</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena hepatotoksyczności stosowania ATO w leczeniu indukującym u dzieci z APL.</p> <p><u>Interwencja:</u> Leczenie indukujące: - ATO: 0,17–0,33 mg/kg/dzień (średnia±SD: 0,20 ±0,04), i.v.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> - 30–64 dni (średnia±SD: 42,7 ±15,9).</p>	<p><u>Populacja:</u> dzieci z APL</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 46</p> <p><u>Wiek:</u> średnia wieku: 8 lat</p> <p><u>Płeć:</u> 35 chłopców</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci z APL, które otrzymały leczenie indukujące; - zdiagnozowana APL; - obecność translokacji t(15;17) lub mRNA dla białka fuzyjnego PML/RAR-alfa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie wskazano</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> - hepatotoksyczność: monitorowanie raz na tydzień przez 6 tygodni</p>

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badań prospektywnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania arsenicum trioxidum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Badanie	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa
Cheng 2013	<ul style="list-style-type: none"> - u 95,4% pacjentów leczonych protokołem B (ATO+ATRA) uzyskało CR, w porównaniu do 80% pacjentów leczonych protokołem A. CR było znamienne niższe w grupie pacjentów przyjmujących ATRA w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących ATO+ATRA ($p=0,045$, $\chi^2=6,508$) - 40 z 41 pacjentów z grupy ATO+ATRA poddano leczeniu konsolidującemu. - nawrót molekularny obserwowano u 1 pacjenta w 25 miesiącu od postawienia diagnozy – pacjent uzyskał CR po ponownym podaniu ATO. - dla grupy ATO+ATRA mediana okresu obserwacji wynosiła 75 miesięcy, a oszacowane wartości parametrów EFS, DFS i OS wynosiły odpowiednio: 92,5±4,2%, 97,1±2,9% i 95,3±3,2%. - dla grupy ATRA mediana okresu obserwacji wynosiła 127 miesięcy, a oszacowane wartości parametrów EFS, DFS i OS w 75 miesiącu wynosiły odpowiednio: 70,4±9,4%, 76,4±9,2% i 70,4±9,4%. - pacjenci leczeni protokołem A (ATRA) wykazali znacząco niższe wartości EFS ($p=0,021$), DFS ($p=0,012$) i OS ($p=0,007$) w porównaniu do pacjentów leczonych protokołem B (ATO+ATRA). 	<p>Protokół B (ATO+ATRA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - był dobrze tolerowany przez pacjentów. - u 20 z 43 pacjentów (46,51%) odnotowano hepatotoksyczność. - inne AEs związane z podaniem ATO: obrzęki kończyn ($n=5$), mdłości ($n=5$), krwimocz ($n=2$), ból głowy ($n=5$), arytmia serca ($n=1$), bezobjawowe wydłużenie QTc ($n=1$). - wszystkie AEs były odwracalne po zastosowaniu dodatkowego leczenia. <p>Protokół A (ATRA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiły następujące AEs: mdłości ($n=3$), ból głowy ($n=15$), hepatotoksyczność ($n=4$). - nie odnotowano żadnego przypadku krwimocz.

Badanie	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa																																																								
	 <p>Figure 1 Comparison of event-free survival between Group A and Group B.</p>  <p>Figure 2 Comparison of disease-free survival rates between Group A and Group B.</p>  <p>Figure 3 Comparison of overall survival between Group A and Group B.</p>	<p>Table 2 Toxicity profiles in induction therapy</p> <table border="1" data-bbox="903 257 1460 660"> <thead> <tr> <th></th> <th>ATRA and As₂O₃, n = 43 (%)</th> <th>ATRA, n = 19 (%)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>As₂O₃ hepatotoxicity</td> <td>20 (47)</td> <td>4 (21)</td> <td>0.058</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>9 (21)</td> <td>2 (11)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>8 (19)</td> <td>2 (11)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>3 (7)</td> <td>0 (0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Renal dysfunction</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (16)</td> <td>0.008</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>5 (12)</td> <td>15 (79)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Cardiac arrhythmia</td> <td>1 (2.3)</td> <td>0 (0)</td> <td>0.503</td> </tr> <tr> <td>Gross haematuria</td> <td>2 (4.7)</td> <td>0 (0)</td> <td>0.339</td> </tr> <tr> <td>Extremity oedema</td> <td>5 (12)</td> <td>0 (0)</td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>5 (12)</td> <td>3 (15.8)</td> <td>0.708</td> </tr> <tr> <td>Asymptomatic QTc prolongation</td> <td>1 (2.3)</td> <td>0 (0)</td> <td>0.503</td> </tr> <tr> <td>Differentiation syndrome</td> <td>3 (7.1)</td> <td>1 (5.3)</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>As₂O₃, arsenic trioxide; ATRA, all-trans retinoic acid.</p>		ATRA and As ₂ O ₃ , n = 43 (%)	ATRA, n = 19 (%)	P	As ₂ O ₃ hepatotoxicity	20 (47)	4 (21)	0.058	I	9 (21)	2 (11)		II	8 (19)	2 (11)		III	3 (7)	0 (0)		IV	0 (0)	0 (0)		Renal dysfunction	0 (0)	3 (16)	0.008	Headache	5 (12)	15 (79)	0	Cardiac arrhythmia	1 (2.3)	0 (0)	0.503	Gross haematuria	2 (4.7)	0 (0)	0.339	Extremity oedema	5 (12)	0 (0)	0.12	Nausea	5 (12)	3 (15.8)	0.708	Asymptomatic QTc prolongation	1 (2.3)	0 (0)	0.503	Differentiation syndrome	3 (7.1)	1 (5.3)	0.8
	ATRA and As ₂ O ₃ , n = 43 (%)	ATRA, n = 19 (%)	P																																																							
As ₂ O ₃ hepatotoxicity	20 (47)	4 (21)	0.058																																																							
I	9 (21)	2 (11)																																																								
II	8 (19)	2 (11)																																																								
III	3 (7)	0 (0)																																																								
IV	0 (0)	0 (0)																																																								
Renal dysfunction	0 (0)	3 (16)	0.008																																																							
Headache	5 (12)	15 (79)	0																																																							
Cardiac arrhythmia	1 (2.3)	0 (0)	0.503																																																							
Gross haematuria	2 (4.7)	0 (0)	0.339																																																							
Extremity oedema	5 (12)	0 (0)	0.12																																																							
Nausea	5 (12)	3 (15.8)	0.708																																																							
Asymptomatic QTc prolongation	1 (2.3)	0 (0)	0.503																																																							
Differentiation syndrome	3 (7.1)	1 (5.3)	0.8																																																							
<p>Zhang 2011</p>	<p><u>Leczenie indukujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u 35 (94,6%) z 37 dzieci uzyskano CR. - Przedwczesny zgon wystąpił u 2 pacjentów w wyniku krwotoku wewnątrzczaszkowego. 	<p>Zdarzenia niepożądane obserwowane po podaniu ATO: wysypka skórna (1/15), mdłości (1/15), ból brzucha (1/15), obrzęk twarzy i dolnej części nogi (2/15). U 1 pacjenta zaprzestano podawania ATO ze względu na</p>																																																								

Badanie	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa
	<p>- 5-letnie EFS, DFS oraz OS oszacowano odpowiednio na: 79,2% ($\pm 7\%$), 83,7% ($\pm 6,7\%$) oraz 91,5% ($\pm 4,7\%$) dla 37 pacjentów z APL.</p> <p>- Mediana czasu podawania ATO wynosiła 28 dni (zakres: 15-36). Mediana dawki ATO wynosiła 0,28 mg/kg/dzień (zakres: 0,18-0,38). Nie wystąpiła konieczność obniżenia dawki.</p> <p>- Mediana czasu podawania ATRA wynosiła 28 dni (zakres: 1-48).</p> <p><u>Wśród pacjentów z wyjściowym poziomem WBC $<10 \times 10^9/l$, 17 pacjentów było leczonych ATRA, a 10 pacjentów ATRA+ATO:</u></p> <p>- wyższy o ok. 25% 5-letni DFS uzyskano w grupie otrzymującej ATRA+ATO (100%) w porównaniu do grupy otrzymującej ATRA ($74,2 \pm 11,3\%$), jednakże nie wykazano istotności statystycznej różnicy ($p=0,108$).</p> <p>- w grupie otrzymującej ATRA+ATO nie obserwowano nawrotów APL, podczas gdy w grupie ATRA obserwowano nawroty u 4 pacjentów.</p>  <p>Fig. 2 Disease-free survival of patients with WBC $<10,000/\mu l$ treated with ATRA or ATRA + As₂O₃ in induction</p>	<p>obrząk (III stopień w skali NCI)</p> <p>Nie odnotowano żadnego zgonu z przyczyn kardiologicznych. Nie obserwowano żadnych AEs ze strony obwodowego układu nerwowego.</p> <p>Zdarzenia niepożądane obserwowane po podaniu ATRA: syndrom ATRA (2-35), ból głowy (16), mdłości (9), poważny ból kości (11), suchość śluzówek i skóry (2), gorączka nie związana z zakażeniem (1).</p> <p>U 8 pacjentów zrezygnowano z dalszego podawania ATRA i rozpoczęto podawanie ATO ze względu na AEs.</p>
Zhou 2010	<p><u>Leczenie indukujące:</u></p> <p>- U 89,5% pacjentów uzyskano HCR. Mediana czasu do uzyskania HCR wynosiła 38 dni (zakres: 26–55 dni). Mediana dawki skumulowanej ATO do uzyskania HCR wynosiła 6,1 mg/kg m.c. (zakres: 3,68-10,8 mg/kg m.c.).</p> <p>- Przedwczesny zgon wystąpił u 2 pacjentów w wyniku krwotoku wewnątrzczaszkowego.</p> <p>- MCR uzyskano u 9 z 17 pacjentów, u których stwierdzono HCR: u 1 pacjenta uzyskano MCR zaraz po stwierdzeniu HCR, a u 8 pacjentów – w czasie 3–6 miesięcy po stwierdzeniu HCR (mediana: 3 miesiące).</p> <p><u>Leczenie poremisyjne:</u></p> <p>- czas trwania wynosił 3 lata.</p> <p>- 16 pacjentów poddano leczeniu poremisyjnemu (1 pacjent nie zgłosił się do leczenia).</p> <p>- HCR uzyskana po leczeniu indukującym utrzymała się u 13 z 16 pacjentów przez 21–75 miesięcy.</p> <p>- u 3 pacjentów stwierdzono nawroty APL: u dwóch uzyskano drugą HCR, a 1 pacjent zmarł.</p> <p>- mediana czasu obserwacji wynosiła 53 miesiące (zakres: 23–76 miesięcy).</p> <p>- 5-letni OS oraz 5-letni EFS oszacowano odpowiednio na: 83,9% (95%CI: 67,2%–100%) i 72,7% (95%CI: 52,3–93,2%).</p>	<p><u>Leczenie indukujące:</u></p> <p>- u wszystkich 19 pacjentów stwierdzono wzrost liczby leukocytów wywołaną podawaniem ATO. U 13 pacjentów rozwinęła się znacząca leukocytoza (mediana: $34,7 \times 10^9/l$). Mediana czasu trwania leukocytozy wynosiła 16 dni (zakres: 8–25 dni).</p> <p>- u 3 pacjentów zmniejszono dawkę ATO ze względu na znaczącą leukocytozę.</p> <p>- u 2 pacjentów stwierdzono zaburzenia oddechowe (differentiation syndrome-like respiratory distress)</p> <p>- inne zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia indukcyjnego: bezobjawowe wydłużenie odcinka QTc (1/19), ból głowy (3/19), wysypka skórna (2/19), obrzęk twarzy (1/19), neuropatia obwodowa (1/19), bóle mięśni szkieletowych (3/19), hepatotoksyczność (3/19), suchość w ustach (2/19).</p> <p>- wszystkie niehematologiczne zdarzenia niepożądane miały łagodny przebieg i szybko ustępowały po zaprzestaniu podawania ATO.</p> <p><u>Leczenie poremisyjne:</u></p> <p>- schemat leczenia z okresowo podawanym ATO był dobrze tolerowany przez wszystkich pacjentów ($n=16$).</p> <p>- najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia: u wszystkich 16 pacjentów stwierdzono neutropenię 1. stopnia, ale nie obserwowano gorączki w przebiegu neutropenii.</p> <p>- inne zdarzenia niepożądane obserwowane w trakcie leczenia poremisyjnego: ból głowy (4/16), wysypka skórna (3/16) i neuropatia obwodowa (2/16).</p> <p>- wszystkie AEs były odwracalne i nie wymagały leczenia.</p>

Badanie	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa
	 <p data-bbox="244 593 869 638">Figure 1. The Kaplan-Meier OS and EFS curves for 19 children treated with ATO. + indicates censoring time.</p>	
<p data-bbox="129 658 209 703">George 2004</p>	<ul style="list-style-type: none"> - mediana wieku wynosiła 12 lat (zakres: 6-14 lat) - HCR stwierdzono u 10 z 11 pacjentów (91%); - u 1 pacjenta stwierdzono krwotok wewnątrzczaszkowy w 5. dniu od rozpoczęcia leczenia indukującego - średni czas do uzyskania HCR wynosił 48 dni (zakres: 41-60) u wszystkich 10 pacjentów, u których stwierdzono molekularną remisję; - molekularna remisja wystąpiła u 10 pacjentów, u których mediana dla molekularnej remisji wynosiła 81 dni (zakres: 64-109) - mediana okresu obserwacji wynosiła 30 miesięcy (zakres: 4-62) - OS wyniosło 91% - RFS oszacowano na 81%  <p data-bbox="252 1377 861 1422">Figure 2 Overall survival in 11 children with APML treated with As₂O₃.</p>  <p data-bbox="252 1848 861 1892">Figure 3 Event-free survival in 11 children with APML treated with As₂O₃.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - u 6 pacjentów stwierdzono leukocytozę podczas leczenia indukującego, która pojawiała się średnio w 9 dniu od rozpoczęcia leczenia (zakres: 2-15 dni). - rybią łuskę lub przebarwienia skóry obserwowano u 5 pacjentów. - łagodna neuropatia obwodowa wystąpiła u 1 pacjenta - u żadnego pacjenta nie stwierdzono kardiotoxyczności ani hepatotoxyczności. - żaden pacjent nie wymagał przetaczania krwi podczas leczenia konsolidacyjnego i podtrzymującego.

Poniżej przedstawiono badanie Hao 2013, w którym raportowano wyłącznie wyniki dla bezpieczeństwa podawania ATO u dzieci z APL.

Badanie	Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa																																																																																																
Hao 2013	<ul style="list-style-type: none"> - U 10 pacjentów (24,4%) obserwowano zaburzenia wątroby, z czego u 8 pacjentów łagodne, a u 2 – umiarkowane. - Zaburzenia czynności wątroby w pierwszym rzędzie obserwowano we wzroście stężenia aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej i transferazy gamma-glutamylowej w tygodniach od 1 do 3, a następnie obserwowano ich spadek od 4 tygodnia. - Nie obserwowano zgonu żadnego pacjenta z powodu zaburzeń czynności wątroby. - Hepatotoksyczność wywołana stosowaniem ATO w dawkach terapeutycznych u dzieci z APL miała przebieg łagodny i przejściowy. 																																																																																																
	<p>TABLE 1. The Dynamic Variety of Hepatic Function in APL With Arsenic Trioxide</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Case (n)</th> <th>Before</th> <th>Week 1</th> <th>Week 2</th> <th>Week 3</th> <th>Week 4</th> <th>Week 5</th> <th>Week 6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T (g/L)</td> <td>41</td> <td>67.1 ± 7.7</td> <td>68.1 ± 7.3</td> <td>70.6 ± 8.9</td> <td>76.3 ± 16.2</td> <td>66.1 ± 3.4</td> <td>65.2 ± 6.5</td> <td>62.9 ± 3.0</td> </tr> <tr> <td>A (g/L)</td> <td>41</td> <td>42.5 ± 4.9</td> <td>38.5 ± 4.4</td> <td>40.0 ± 3.6</td> <td>44.3 ± 10.2</td> <td>43.3 ± 3.9</td> <td>44.3 ± 4.4</td> <td>43.5 ± 3.2</td> </tr> <tr> <td>A/G</td> <td>41</td> <td>1.7 ± 0.3</td> <td>1.3 ± 0.6</td> <td>1.3 ± 0.5</td> <td>1.5 ± 0.6</td> <td>2.0 ± 0.3</td> <td>2.2 ± 0.3</td> <td>2.2 ± 0.6</td> </tr> <tr> <td>ALT (U/L)</td> <td>41</td> <td>12.2 ± 8.0</td> <td>57.5 ± 35.1^Δ</td> <td>48.6 ± 15.8^Δ</td> <td>10.5 ± 6.0</td> <td>8.3 ± 7.8</td> <td>10.8 ± 14.9</td> <td>7.4 ± 11.2</td> </tr> <tr> <td>AST (U/L)</td> <td>41</td> <td>21.2 ± 8.0</td> <td>122.2 ± 135.0*</td> <td>64.3 ± 56.4*</td> <td>41.7 ± 31.5^Δ</td> <td>32.2 ± 8.9</td> <td>31.6 ± 7.6</td> <td>24.7 ± 3.5</td> </tr> <tr> <td>γ-GT (U/L)</td> <td>41</td> <td>13.9 ± 6.7</td> <td>46.4 ± 18.8*</td> <td>37.9 ± 14.3^Δ</td> <td>31.3 ± 4.8^Δ</td> <td>19.2 ± 8.3</td> <td>15.1 ± 6.9</td> <td>14.0 ± 8.8</td> </tr> <tr> <td>Tbil (μmol/L)</td> <td>39</td> <td>8.7 ± 3.3</td> <td>6.6 ± 3.8</td> <td>6.1 ± 2.5</td> <td>6.2 ± 1.5</td> <td>6.6 ± 2.3</td> <td>8.0 ± 1.4</td> <td>9.0 ± 3.1</td> </tr> <tr> <td>PA (g/L)</td> <td>39</td> <td>0.21 ± 0.04</td> <td>0.19 ± 0.04</td> <td>0.22 ± 0.02</td> <td>0.24 ± 0.04</td> <td>0.26 ± 0.08</td> <td>0.28 ± 0.03</td> <td>0.25 ± 0.06</td> </tr> <tr> <td>CHE (× 100 U/L)</td> <td>38</td> <td>52.14 ± 1.12</td> <td>56.21 ± 3.45</td> <td>55.54 ± 3.11</td> <td>50.11 ± 4.26</td> <td>55.17 ± 2.18</td> <td>48.32 ± 4.84</td> <td>60.63 ± 3.66</td> </tr> </tbody> </table> <p>Compared with items before arsenic trioxide infusion, *$P < 0.01$, $^{\Delta}P < 0.05$. A indicates albumin; A/G, albumin/globulin ratio; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CHE, cholinesterase; γ-GT, γ-glutamyl transferase; PA, prealbumin; T, total protein; Tbil, total bilirubin.</p>									Case (n)	Before	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	T (g/L)	41	67.1 ± 7.7	68.1 ± 7.3	70.6 ± 8.9	76.3 ± 16.2	66.1 ± 3.4	65.2 ± 6.5	62.9 ± 3.0	A (g/L)	41	42.5 ± 4.9	38.5 ± 4.4	40.0 ± 3.6	44.3 ± 10.2	43.3 ± 3.9	44.3 ± 4.4	43.5 ± 3.2	A/G	41	1.7 ± 0.3	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.5	1.5 ± 0.6	2.0 ± 0.3	2.2 ± 0.3	2.2 ± 0.6	ALT (U/L)	41	12.2 ± 8.0	57.5 ± 35.1 ^Δ	48.6 ± 15.8 ^Δ	10.5 ± 6.0	8.3 ± 7.8	10.8 ± 14.9	7.4 ± 11.2	AST (U/L)	41	21.2 ± 8.0	122.2 ± 135.0*	64.3 ± 56.4*	41.7 ± 31.5 ^Δ	32.2 ± 8.9	31.6 ± 7.6	24.7 ± 3.5	γ-GT (U/L)	41	13.9 ± 6.7	46.4 ± 18.8*	37.9 ± 14.3 ^Δ	31.3 ± 4.8 ^Δ	19.2 ± 8.3	15.1 ± 6.9	14.0 ± 8.8	Tbil (μmol/L)	39	8.7 ± 3.3	6.6 ± 3.8	6.1 ± 2.5	6.2 ± 1.5	6.6 ± 2.3	8.0 ± 1.4	9.0 ± 3.1	PA (g/L)	39	0.21 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.22 ± 0.02	0.24 ± 0.04	0.26 ± 0.08	0.28 ± 0.03	0.25 ± 0.06	CHE (× 100 U/L)	38	52.14 ± 1.12	56.21 ± 3.45	55.54 ± 3.11	50.11 ± 4.26	55.17 ± 2.18	48.32 ± 4.84
	Case (n)	Before	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6																																																																																									
T (g/L)	41	67.1 ± 7.7	68.1 ± 7.3	70.6 ± 8.9	76.3 ± 16.2	66.1 ± 3.4	65.2 ± 6.5	62.9 ± 3.0																																																																																									
A (g/L)	41	42.5 ± 4.9	38.5 ± 4.4	40.0 ± 3.6	44.3 ± 10.2	43.3 ± 3.9	44.3 ± 4.4	43.5 ± 3.2																																																																																									
A/G	41	1.7 ± 0.3	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.5	1.5 ± 0.6	2.0 ± 0.3	2.2 ± 0.3	2.2 ± 0.6																																																																																									
ALT (U/L)	41	12.2 ± 8.0	57.5 ± 35.1 ^Δ	48.6 ± 15.8 ^Δ	10.5 ± 6.0	8.3 ± 7.8	10.8 ± 14.9	7.4 ± 11.2																																																																																									
AST (U/L)	41	21.2 ± 8.0	122.2 ± 135.0*	64.3 ± 56.4*	41.7 ± 31.5 ^Δ	32.2 ± 8.9	31.6 ± 7.6	24.7 ± 3.5																																																																																									
γ-GT (U/L)	41	13.9 ± 6.7	46.4 ± 18.8*	37.9 ± 14.3 ^Δ	31.3 ± 4.8 ^Δ	19.2 ± 8.3	15.1 ± 6.9	14.0 ± 8.8																																																																																									
Tbil (μmol/L)	39	8.7 ± 3.3	6.6 ± 3.8	6.1 ± 2.5	6.2 ± 1.5	6.6 ± 2.3	8.0 ± 1.4	9.0 ± 3.1																																																																																									
PA (g/L)	39	0.21 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.22 ± 0.02	0.24 ± 0.04	0.26 ± 0.08	0.28 ± 0.03	0.25 ± 0.06																																																																																									
CHE (× 100 U/L)	38	52.14 ± 1.12	56.21 ± 3.45	55.54 ± 3.11	50.11 ± 4.26	55.17 ± 2.18	48.32 ± 4.84	60.63 ± 3.66																																																																																									

Ponadto odnaleziono 3 badania o charakterze retrospektywnym (Zhang 2008, Wang 2010, Zhang 2012) odnoszące się do wnioskowanej populacji i interwencji, których charakterystykę wraz z głównymi wynikami przedstawiono w poniższej tabeli.

Badanie	Interwencja ± komparator	Całkowita liczba pacjentów	Liczba pacjentów w grupach	Główne wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych
Zhang 2012	1. WBC <10x10 ⁹ /l: - ATRA - ATO+ATRA 2. WBC >10x10 ⁹ /l: - ATO+ATRA	40	1. WBC <10x10 ⁹ /l: - ATRA: 20 - ATO+ATRA: 5 2. WBC >10x10 ⁹ /l: - ATO+ATRA: 15	CR=97,5% (n=39) 1. WBC <10x10 ⁹ /l: - DFS _{ATRA} =73,1±8,6% vs. DFS _{ATO+ATRA} =64,8±12,0% (p=0,160) 2. WBC >10x10 ⁹ /l: - DFS _{ATO+ATRA} =76,2±14,8%
Wang 2010	ATO	35	35	CR: 30 pacjentów Wszyscy pacjenci: OS=82,7% Pacjenci, u których uzyskano CS: OS=95,8% 5-letni EFS = 80,3%
Zhang 2008	G1 - ATRA G2 - ATO G3 - ATRA+ATO	65	G1: 40 G2: 8 G3: 15	CR: G1=95%, G2+G3=91,3% 5-letnie przeżycia G1 vs. G2+G3: - EFS _{G1} =76,2% vs. EFS _{G2+G3} =86,2% (p=0,5179) - DFS _{G1} =80,2% vs. DFS _{G2+G3} =94,4% (p=0,2119) - OS _{G1} =91,8% vs. DFS _{G2+G3} =91,3% (p=0,8808)

Odnalezione badania przeprowadzono w większości w populacji chińskiej dzieci, a jedno badanie (George 2004) – w populacji hinduskiej. Dane pochodzą z badań opublikowanych w latach 2004-2013. Odnaleziono łącznie 5 badań o charakterze prospektywnym (Cheng 2013, Hao 2013, Zhang 2011, Zhou 2010, George 2004), w tym 2 badania z grupą kontrolną (Cheng 2013, Zhang 2011), w których porównywano ATO z leczeniem skojarzonym ATO+ATRA oraz 3 badania jednoramienne (Hao 2013, Zhou 2010, George 2004), w których stosowano ATO w monoterapii. Wyniki z badania HAO 2013 włączono dodatkowo do analizy bezpieczeństwa (n=46). Liczebność populacji pediatrycznej wahała się od 11 (George 2004) do 68 pacjentów (Cheng 2013).

W zakresie analizy bezpieczeństwa do obserwowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych należały: hepatotoksyczność, leukocytoza, obrzęki, wysypki skórne, bóle głowy, bezobjawowe wydłużenie odcinka QTc, neuropatia obwodowa. Zwykle, pojawiające się w związku z leczeniem niehematologiczne zdarzenia niepożądane z reguły łatwo ustępowały z czasem bądź pod wpływem wprowadzenia dodatkowego ich leczenia.

Na podstawie danych dla bezpieczeństwa zawartych w ChPL Trisenox stwierdzono, że podczas badań klinicznych w populacji dorosłych pacjentów, związane z leczeniem reakcje niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali

CTC wystąpiły u 37% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań należy hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej. Przypadki ciężkich reakcji niepożądanych były częste (1–10%) i spodziewane w tej populacji. Ciężkie reakcje niepożądane związane z produktem Trisenox obejmowały: zespół różnicowania APL (3), leukocytozę (3), wydłużenie odstępu QT (4, 1 przypadek z torsade de pointes), migotanie/trzepotanie przedsionków (1), hiperglikemię (2) oraz różne przypadki ciężkich reakcji niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami. Zwykle, pojawiające się w związku z leczeniem działania niepożądane miały tendencję do zanikania wraz z upływem czasu, co prawdopodobnie można tłumaczyć łagodzeniem choroby podstawowej. Pacjenci wykazywali tendencję do lepszego tolerowania leczenia konsolidującego i podtrzymującego, niż leczenia indukującego. Prawdopodobnie wynika to z mylenia działań niepożądanych z niekontrolowanym rozwojem choroby na początku leczenia i jednoczesnym podawaniem wielu leków koniecznych dla opanowania objawów i choroby.

3.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z APL z niestabilnymi objawami klinicznymi są szczególnie zagrożeni i konieczne jest u nich częstsze monitorowanie stężeń elektrolitów i glikemii oraz częstsze wykonywanie badań laboratoryjnych czynności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek i krzepnięcia.

Zespół aktywacji leukocytów (Zespół różnicowania APL): u 27% pacjentów z APL leczonych produktem Trisenox występowały objawy podobne do zespołu zwanego kwas retinowy – ostra białaczka promielocytowa (RA-APL) lub zespół różnicowania APL, charakteryzujący się gorączką, dusznością, przyrostem masy ciała, naciekami płucnymi z obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu wraz z leukocytozą lub bez leukocytozy. Zespół ten może prowadzić do śmierci. Leczenie tego zespołu nie zostało w pełni zbadane, jednak przy pierwszym podejrzeniu zespołu różnicowania APL stosuje się duże dawki steroidów, które wydają się łagodzić objawy podmiotowe i przedmiotowe. Przy pojawieniu się pierwszych objawów sugerujących występowanie zespołu (niewyjaśniona gorączka, duszność i(lub) przyrost masy ciała, nieprawidłowe szmery w badaniu osłuchowym klatki piersiowej lub nieprawidłowości wykryte w badaniu radiologicznym), należy natychmiast rozpocząć podawanie dużej dawki steroidów (10 mg deksametazonu dożylnie dwa razy na dobę) niezależnie od liczby leukocytów i kontynuować przez przynajmniej 3 dni lub dłużej aż do zmniejszenia nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych. U większości pacjentów nie jest konieczne zakończenie leczenia produktem Trisenox podczas leczenia zespołu różnicowania APL. Zaleca się, aby nie dodawać chemioterapii do leczenia steroidami, ponieważ nie ma doświadczeń w jednoczesnym podawaniu steroidów i chemioterapii produktem Trisenox podczas leczenia zespołu aktywacji leukocytów. Doświadczenia uzyskane po wprowadzeniu do obrotu sugerują, że podobny zespół może wystąpić u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów. Pacjentów tych należy monitorować oraz prowadzić jak opisano powyżej.

Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramów (EKG): trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT i całkowity blok przedsionkowo-komorowy. Wydłużenie QT może prowadzić do arytmii komorowej typu torsade de pointes, która może zakończyć się śmiercią. Wcześniejsze leczenie antracyklinami może zwiększać ryzyko wydłużenia QT. Ryzyko wystąpienia torsade de pointes wiąże się z zakresem wydłużenia odstępu QT, jednoczesnym podawaniem leków wydłużających odstęp QT [(takich, jak leki przeciwarytmiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid), leków antypsychotycznych (np. tiorydazyna), leków przeciwdepresyjnych (np. amitryptylina), niektórych makrolidów (np. erytromycyna), niektórych leków przeciwhistaminowych (np. terfenadyna i astemizol), niektórych antybiotyków chinolonowych (np. sparfloksacyna) i innych poszczególnych leków, o których wiadomo, że zwiększają odstęp QT (np. cyzapryd)], torsade de pointes w wywiadzie, istniejącym wcześniej wydłużonym odstępem QT, zastoinową niewydolnością serca, podawaniem diuretyków nie oszczędzających potasu, amfoterycyny B lub innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokalemii lub hipomagnezemu. Podczas badań klinicznych u 40% pacjentów leczonych produktem Trisenox wystąpił co najmniej jeden wydłużony skorygowany odstęp QT (QTc) powyżej 500 ms. Wydłużenie QTc obserwowano pomiędzy 1. a 5. tygodniem po infuzji produktu Trisenox, a powrót do wartości wyjściowej obserwowano pod koniec 8. tygodnia po infuzji preparatu Trisenox. U jednego pacjenta (otrzymującego kilka leków jednocześnie, w tym amfoterycynę B) podczas leczenia indukującego nawrotu APL trójtlenkiem arsenu wystąpił bezobjawowy przypadek torsade de pointes.

Zalecenia dotyczące EKG i monitorowania elektrolitów: przed rozpoczęciem leczenia produktem Trisenox należy wykonać EKG z 12 odprowadzeniami, badanie stężenia elektrolitów (potas, wapń i magnez) i kreatyniny w surowicy, skorygować istniejące wcześniej nieprawidłowe stężenia elektrolitów oraz – jeśli jest to możliwe – przerwać podawanie leków wydłużających odstęp QT. Pacjenci z czynnikami ryzyka wydłużenia QTc lub

czynnikami ryzyka torsade de pointes powinni być monitorowani w sposób ciągły (EKG). W przypadku, gdy QTc jest większe niż 500 ms przed rozważeniem zastosowania produktu Trisenox, należy podjąć działania korygujące i za pomocą serii badań EKG ponownie ocenić QTc. Podczas leczenia produktem Trisenox należy utrzymywać stężenie potasu powyżej 4 mEq/l, a stężenie magnezu powyżej 1,8 mg/dl. Należy ponownie ocenić pacjentów, u których bezwzględna wartość odstępu QT > 500 ms i podjąć natychmiastowe działanie w celu skorygowania jednocześnie występujących czynników ryzyka, oceniając korzyści oraz ryzyko związane z kontynuacją lub przerwaniem leczenia produktem Trisenox. Jeśli wystąpi omdlenie, pojawi się szybkie lub nieregularne bicie serca, pacjent musi być hospitalizowany i monitorowany w sposób ciągły. Należy ocenić stężenie elektrolitów w surowicy i tymczasowo - aż do spadku odstępu QTc poniżej 460 ms, skorygowania nieprawidłowych poziomów elektrolitów, niewystępowania omdleń i nieregularnego rytmu serca - przerwać leczenie produktem Trisenox. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Trisenox na odstęp QTc podczas infuzji. Podczas leczenia indukującego i konsolidującego, elektrokardiogramy należy wykonywać dwa razy w tygodniu, a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie - częściej.

Przerwanie i dostosowanie dawki: Leczenie produktem Trisenox należy przerwać, dostosować lub zakończyć przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem produktem Trisenox (patrz punkt 4.2).

Badania laboratoryjne: podczas fazy leczenia indukującego stężenia elektrolitów i glukozy we krwi, parametry hematologiczne, czynności wątroby, nerek i krzepnięcia należy badać u pacjentów przynajmniej dwa razy w tygodniu, a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie częściej. Podczas fazy konsolidacyjnej leczenia badania takie należy wykonywać przynajmniej raz w tygodniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: zaburzeniami czynności nerek, Trisenox należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie jest wystarczające do określenia czy konieczne jest dostosowanie dawkowania. Nie badano stosowania produktu Trisenox u pacjentów dializowanych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących stosowania u wszystkich grup pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, Trisenox należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie jest wystarczające do określenia czy konieczne jest dostosowanie dawkowania.

Osoby w podeszłym wieku: istnieją ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania produktu Trisenox u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u tych pacjentów.

Hiperleukocytoza: u niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem Trisenox występuje hiperleukocytoza ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$). Wydaje się, że nie istnieje związek pomiędzy wyjściową liczbą białych krwinek (WBC) a wystąpieniem hiperleukocytozy, jak również nie istnieje korelacja pomiędzy wyjściową liczbą WBC a maksymalnymi wartościami WBC. Hiperleukocytozy nigdy nie leczono za pomocą dodatkowej chemioterapii. Hiperleukocytoza zanikała podczas dalszego podawania produktu Trisenox. Wartości WBC podczas leczenia konsolidującego nie były tak duże, jak podczas leczenia indukującego i wynosiły $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wartość WBC podczas leczenia konsolidującego wynosiła $22 \times 10^3/\mu\text{l}$. Leukocytoza wystąpiła u dwudziestu pacjentów (50%), jednak u wszystkich tych pacjentów liczba WBC malała lub ulegała normalizacji do czasu remisji w obrazie szpiku i nie było konieczne stosowanie cytotoksycznej chemioterapii lub leukoferezy.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych związane z leczeniem reakcje niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC wystąpiły u 37% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań należy hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej.

Przypadki ciężkich reakcji niepożądanych były częste (1–10%) i spodziewano się ich w tej populacji. Takie przypadki ciężkich reakcji niepożądanych, związanych z produktem Trisenox obejmowały: zespół różnicowania APL (3), leukocytozę (3), wydłużenie odstępu QT (4, 1 przypadek z *torsade de pointes*), migotanie/trzepotanie przedsionków (1), hiperglikemię (2) oraz różne przypadki ciężkich reakcji niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami.

Zwykle, pojawiające się w związku z leczeniem działania niepożądane miały tendencję do zanikania wraz z upływem czasu, co prawdopodobnie można tłumaczyć łagodzeniem choroby podstawowej. Pacjenci wykazywali tendencję do lepszego tolerowania leczenia konsolidującego i podtrzymującego, niż leczenia indukującego. Prawdopodobnie wynika to z mylenia działań niepożądanych z niekontrolowanym rozwojem

choroby na początku leczenia i jednoczesnym podawaniem wielu leków koniecznych dla opanowania objawów i choroby.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zaobserwowano następujące działania niepożądane w czasie stosowania produktu Trisenox w badaniach klinicznych i(lub) po wprowadzeniu do obrotu. Wymienione poniżej działania niepożądane podane są wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w badaniach klinicznych produktu Trisenox u 52 pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL.

Częstość działań niepożądanych podano jako: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 6. Działania niepożądane wywołane stosowaniem arsenicum trioxidum na podstawie ChPL Trisenox

Działania niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopień ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Półpasiec (<i>Herpes zoster</i>)	Często	Nieznana
Posocznica	Nieznana	Nieznana
Zapalenie płuc	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia z gorączką	Często	Często
Leukocytoza	Często	Często
Neutropenia	Często	Często
Pancytopenia	Często	Często
Trombocytopenia	Często	Często
Niedokrwistość	Często	Nieznana
Leukopenia	Nieznana	Nieznana
Limfopenia	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hiperglikemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipokaliemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Bardzo często	Często
Hipernatremia	Często	Często
Kwasica ketonowa	Często	Często
Hipertermia	Często	Nieznana
Odwodnienie	Nieznana	Nieznana
Zatrzymanie płynów	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia psychiczne		
Stan splątania	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Parestezje	Bardzo często	Często
Zawroty głowy	Bardzo często	Nieznana
Ból głowy	Bardzo często	Nieznana
Drgawki	Często	Nieznana
Zaburzenia oka		
Nieostre widzenie	Często	Nieznana
Zaburzenia serca		
Tachykardia	Bardzo często	Często
Wysiłek osierdziowy	Często	Często
Ekstrasystolia komorowa	Często	Nieznana

Działania niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Niewydolność serca	Nieznana	Nieznana
Tachykardia komorowa	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe		
Zapalenie naczyń	Często	Często
Niedociśnienie	Często	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zespół różnicowania	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Często
Niedotlenienie tkanek	Często	Często
Wysięk opłucnowy	Często	Często
Ból związany z zapaleniem opłucnej	Często	Często
Krwawienia płucne	Często	Często
Nietypowe zapalenia płuc	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Nieznana
Nudności	Bardzo często	Nieznana
Ból brzucha	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Świąd	Bardzo często	Nieznana
Wysypka	Bardzo często	Nieznana
Rumień	Często	Często
Obrzęk twarzy	Często	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśni	Bardzo często	Często
Ból stawów	Często	Często
Ból kości	Często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Niewydolność nerek	Często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	Bardzo często	Często
Ból	Bardzo często	Często
Zmęczenie	Bardzo często	Nieznana
Obrzęk	Bardzo często	Nieznana
Ból w klatce piersiowej	Często	Często
Dreszcze	Często	Nieznana
Badania diagnostyczne		
Zwiększenie aktywności ALAT	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej -AspAT	Bardzo często	Często
Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	Bardzo często	Często
Hiperbilirubinemia	Często	Często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	Nieznana
Zwiększenie masy ciała	Często	Nieznana
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy*	Nieznana*	Nieznana*

*W badaniu CALGB C9710 zgłoszono 2 przypadki zwiększenia aktywności GGT stopnia ≥3 na 200 pacjentów otrzymujących cykl konsolidacyjny produktu TRISENOX (cykl 1 i cykl 2), natomiast w grupie kontrolnej nie zgłoszono żadnego przypadku.

Podczas leczenia produktem Trisenox u 14 z 52 pacjentów biorących udział w badaniach APL wystąpił co najmniej jeden objaw zespołu różnicowania APL, charakteryzującego się gorączką, dusznością, zwiększeniem

masy ciała, naciekami płucnymi i obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu, z leukocytozą lub bez leukocytozy (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia indukującego u dwudziestu siedmiu pacjentów wystąpiła leukocytoza ($WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$), u 4 z nich wartości przekraczały 100 000/ μl . Pomiary wyjściowe liczby białych krwinek (WBC) nie korelowały z rozwojem leukocytozy podczas badania, a wartości WBC podczas leczenia konsolidującego nie były tak wysokie, jak podczas leczenia indukującego. Podczas tych badań leukocytozy nie leczono chemioterapią. Leki stosowane do zmniejszenia liczby białych krwinek często nasilają toksyczność związaną z leukocytozą i żadne standardowe podejście nie było skuteczne. Jeden pacjent leczony w ramach programu zezwalającego na użycie leku przed jego zarejestrowaniem (tzw. compassionate use) zmarł z powodu udaru niedokrwiennego mózgu. Miało to związek z leukocytozą, która wystąpiła po leczeniu lekami chemoterapeutycznymi zastosowanymi w celu zmniejszenia liczby WBC. Zalecanym podejściem jest obserwacja, a interwencję stosuje się jedynie w wybranych przypadkach.

Wskaźnik śmiertelności w badaniach zasadniczych w związku z krwotokiem, któremu towarzyszy rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) był bardzo częsty (>10%). Było to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami o śmiertelności w piśmiennictwie.

Trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4). Wydłużenie QT może prowadzić do arytmii komorowej typu torsade de pointes, która może zakończyć się śmiercią. Ryzyko torsade de pointes wiąże się z zakresem wydłużenia odstępu QT, jednoczesnym podawaniem leków wydłużających odstępek QT, torsade de pointes w wywiadzie, istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, podawaniem diuretyków nie oszczędzających potasu lub innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokaliemii lub hipomagnezdem. U jednej pacjentki (otrzymującej kilka leków jednocześnie, w tym amfoterycynę B) wystąpił bezobjawowy przypadek torsade de pointes podczas leczenia indukującego nawrotu APL trójtlenkiem arsenu. Pacjentka przeszła do fazy leczenia konsolidującego bez dalszych objawów wydłużenia odstępu QT.

Neuropatia obwodowa charakteryzująca się parestezją/zaburzeniem czucia jest częstym i dobrze poznanym wynikiem działania arsenu obecnego w otoczeniu. Jedynie dwóch pacjentów wcześniej przerwało leczenie w związku z tym działaniem niepożądanym, a jednemu z nich w kolejnym protokole podano dodatkowo Trisenox. U 44% pacjentów wystąpiły objawy, które mogły się wiązać z neuropatią. W większości objawy miały charakter łagodny do umiarkowanego i były odwracalne po przerwaniu leczenia produktem Trisenox.

3.3. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim. Nie odnaleziono badań RCT dotyczących wnioskowanego wskazania pozarejestacyjnego, stąd analiza skuteczności i bezpieczeństwa oparta jest na odnalezionych badaniach obserwacyjnych: prospektywnych, otwartych badaniach jednoramiennych, badaniach kliniczno-kontrolnych oraz analizach retrospektywnych. Odnalezione badania przeprowadzono w większości w chińskiej populacji pediatrycznej, a jedno badanie – w populacji hinduskiej. Dane pochodzą z badań opublikowanych w latach 2004–2013.

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną arsenicum trioxidum (Trisenox)¹ we wskazaniu rejestracyjnym.

Produkt zawierający substancję czynną arsenicum trioxidum (Trisenox) jest obecnie wydawany pacjentowi bezpłatnie w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym: C92.4 „Ostra białaczka promielocytowa w przypadku: indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii” w ramach grupy limitowej 1109.0, Trójtlenek arsenu.

¹ [Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.](#) (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110)

Tabela 7. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną arsenicum trioxidum (Trisenox) na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2016 r.

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (w PLN)	CHB (w PLN)	WLF (w PLN)	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	PO	WDŚ (w PLN)
Arsenicum trioxidum	Arsenicum trioxidum, Trisenox, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10 ml, 5909990016433	1109.0, Trójtlenek arsenu	14 850,00	15 592,50	15 592,50	C.65.	bezpłatny	0,00

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym

W poniższej tabeli zestawiono wydatki płatnika publicznego poniesione na lek zawierający substancję czynną arsenicum trioxidum (Trisenox), w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym, tj. u pacjentów poniżej 18 lat z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: C92.4 – ostra białaczka promielocytowa, w latach 2014–2016. W latach 2014–2015 nie ponoszono kosztów refundacji w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. W 2016 r. dotychczasowy koszt refundacji leczenia 1 pacjenta we wskazaniu pozarejestacyjnym wynosił ok. 22,9 tys. zł.

Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku poniżej 18 roku życia leczonych lekiem zawierającym substancję czynną arsenicum trioxidum w latach 2014–2016*, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C92.4 „Ostra białaczka promielocytowa” wraz z kwotą refundacji ww. leku.

Rok	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)
2014	–	–
2015	–	–
2016*	1	22 861,44

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące I – VIII

W piśmie NFZ (znak: DGL.036.94.2016 2016.5457.PD z 4.11.2016 r.) przekazującym dane odnoszące się do ocenianej technologii medycznej zawarto następujące uwagi:

- dane wygenerowane zostały przy użyciu systemu BO XI w dn. 2/11/2016;
- * – dane za rok 2016 obejmują miesiące I – VIII.

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 24.10.2016 r. pismem znak PLA.4600.525.2016.1.DJ IK: 683556 (z dnia 19.10.2016 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność objęcia refundacją leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Niniejsze opracowanie dotyczy produktu leczniczego Trisenox zawierającego substancję czynną **arsenicum trioxidum** w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym:

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

Dodatkowe informacje:

W ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym substancja czynna arsenicum trioxidum (Trisenox) nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Ponadto arsenicum trioxidum (Trisenox) oceniano w Agencji w następujących wskazaniach:

1. „Wniosek o objęcie refundacją leku Trisenox (trójtlenek arsenu) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.” Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4352-2/2012, Data ukończenia: 6 grudnia 2012

Powyższe opracowanie stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultanta krajowego oraz wojewódzkiego w dziedzinach: onkologii i hematologii dziecięcej oraz hematologii. Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej w przedmiotowej sprawie.

Wystąpiono również do NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów refundacji arsenicum trioxidum (Trisenox) w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie (pismo znak: DGL.036.94.2016 2016.5457.PD z 4.11.2016 r.).

Problem zdrowotny

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) jest szczególną postacią AML, w której blok różnicowania linii granulocytarnej nastąpił w stadium promielocyta. Morfologicznie odpowiada ona podtypowi M3 według dawnej skali FAB (*French-American-British*). W ponad 95% przypadków APL u podstaw patogenezy leży zrównoważona translokacja t(15;17)(q22,q21). Najszybszym sposobem potwierdzenia rozpoznania jest analiza obecności transkryptu PML/RARalfa za pomocą metody PCR.

Ostra białaczka promielocytowa stanowi 5-10% wszystkich ostrych białaczek szpikowych. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (<http://85.128.14.124/krm/>) liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10 C92) w roku 2010 wyniosła 1 060, natomiast zgonów 1 197.

Ostra białaczka promielocytowa charakteryzuje się nie tylko odmienną biologią i obrazem klinicznym, lecz również odmiennym postępowaniem terapeutycznym. W przypadku podejrzenia APL należy pilnie podjąć trzy równoległe działania: 1. jak najszybciej włączyć kwas transretinowy (ATRA, *all-trans retinoic acid*); 2. wyrównać i kontrolować zaburzenia krzepnięcia (DIC) oraz 3. potwierdzić rozpoznanie APL na poziomie genetycznym. Wprowadzenie do terapii ATRA i trójtlenku arsenu (ATO, *arsenic trioxide*) zmieniło radykalnie model leczenia APL. W Polsce PALG rekomenduje do leczenia chorych na APL protokół PETHEMA/HOYON LPA2005 (www.palg.witaj.pl). Powikłania krwotoczne są najczęstszą przyczyną zgonu we wczesnym okresie leczenia APL.

Oceniana technologia medyczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
arsenicum trioxidum	Trisenox, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	10 amp.	5909990016433

Podsumowanie technologii alternatywnych

Postawową technologią alternatywną dla arsenicum trioxidum w leczeniu APL u pacjentów pediatrycznych jest ATRA.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono łącznie 5 badań o charakterze prospektywnym (Cheng 2013, Hao 2013, Zhang 2011, Zhou 2010, George 2004). Ponadto odnaleziono 3 badania o charakterze retrospektywnym (Zhang 2008, Wang 2010, Zhang 2012) odnoszące się do wnioskowanej populacji i interwencji.

Odnalezione badania przeprowadzono w większości w populacji chińskiej dzieci, a jedno badanie (George 2004) – w populacji hinduskiej. Dane pochodzą z badań opublikowanych w latach 2004-2013. Odnaleziono łącznie 5 badań o charakterze prospektywnym (Cheng 2013, Hao 2013, Zhang 2011, Zhou 2010, George 2004), w tym 2 badania z grupą kontrolną (Cheng 2013, Zhang 2011), w których porównywano ATO z leczeniem skojarzonym ATO+ATRA oraz 3 badania jednoramienne (Hao 2013, Zhou 2010, George 2004), w których stosowano ATO w monoterapii. Wyniki z badania HAO 2013 włączono dodatkowo do analizy bezpieczeństwa (n=46). Liczebność populacji pediatrycznej wahała się od 11 (George 2004) do 68 pacjentów (Cheng 2013).

W zakresie analizy bezpieczeństwa do obserwowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych należały: hepatotoksyczność, leukocytoza, obrzęki, wysypki skórne, bóle głowy, bezobjawowe wydłużenie odcinka QTc, neuropatia obwodowa. Zwykle, pojawiające się w związku z leczeniem niehematologiczne zdarzenia niepożądane z reguły łatwo ustępowały z czasem bądź pod wpływem wprowadzenia dodatkowego ich leczenia.

Na podstawie podsumowania profilu bezpieczeństwa w ChPL Trisenox do najczęściej zgłaszanych działań należały: hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Do przeglądu wytycznych klinicznych włączono łącznie 6 rekomendacji, w tym 3 wytyczne odnoszące się do leczenia APL u dzieci (Abla 2016, LBMT/BCCA 2016, ELNet 2009) oraz 3 wytyczne odnoszące się ogólnie do leczenia APL (NCI 2016, NCCN 2014, ABHH 2013). Wytyczne NCI 2016 NCCN 2014, ABHH 2013 oraz ELNet 2009 opracowano na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu ekspertów, natomiast wytyczne Abla 2016 i LBMT/BCCA 2016 opracowano wyłącznie na podstawie konsensusu eksperckiego.

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Produkt zawierający substancję czynną arsenicum trioxidum (Trisenox) jest obecnie wydawany pacjentowi bezpłatnie w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym: C92.4 „Ostra białaczka promielocytowa w przypadku: indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii” w ramach grupy limitowej 1109.0, Trójtlenek arsenu.

Tabela 1. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną arsenicum trioxidum (Trisenox) we wskazaniu rejestracyjnym na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2016 r.

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (w PLN)	CHB (w PLN)	WLF (w PLN)	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	PO	WDŚ (w PLN)
Arsenicum trioxidum	Arsenicum trioxidum, Trisenox, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 10 amp. po 10 ml, 5909990016433	1109.0, Trójtlenek arsenu	14 850,00	15 592,50	15 592,50	C.65.	bezpłatny	0,00

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Według danych otrzymanych z NFZ dla arsenicum trioxidum (Trisenox) w 2016 r. dotychczasowy koszt refundacji leczenia 1 pacjenta we wskazaniu pozarejestacyjnym wynosił ok. 22,9 tys. zł.

6. Źródła

- Abla 2016** Abła O et al. Management of relapsed and refractory childhood acute promyelocytic leukaemia: recommendations from an international expert panel. *British Journal of Haematology*, 2016, 1-14; doi: 10.1111/bjh.14313
- ABHH 2013** Pagnano KBB, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment for acute promyelocytic leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira – 2013. *REV BRAS HEMATOL HEMOTER* 2014;36(1):71-92
- AOTM-OT-4352-2/2012** „Wniosek o objęcie refundacją leku Trisenox (trójtlenek arsenu) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.” Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4352-2/2012, Data ukończenia: 6 grudnia 2012
- Cheng 2013** Cheng Y. Long-term prognosis of childhood acute promyelocytic leukaemia with arsenic trioxide administration in induction and consolidation chemotherapy phases: A single-centre experience. *European Journal of Haematology* 2013; 91(6):483-489.
- ChPL Trisenox** Charakterystyka Produktu Leczniczego Trisenox
- Desmeules 2014** Desmeules, Robin. Filter to Retrieve Pediatric Articles in the OVIDMedline Database. John W. Scott Health Sciences Library, University of Alberta. <http://guides.library.ualberta.ca/aecontent.php?pid=448005>
- ELNet 2009** Sanz MA et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *BLOOD*, 26 FEBRUARY 2009, VOLUME 113, NUMBER 9, 1875-1891
- George 2004** George B. Treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: A single center experience. *Leukemia* 2004; 18(10):1587-1590.
- Hao 2013** Hao L. Hepatotoxicity from arsenic trioxide for pediatric acute promyelocytic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2013; 35(2):e67-e70.
- LBMT/BCCA 2016** The Leukemia/Bone Marrow Transplant Program of British Columbia, BA Cancer Group. [dostęp: http://www.leukemiabmtprogram.com/healthcare_professionals/cancer_management_guidelines/APL.html; 2.11.2016 r.]
- Leclercq 2013** Leclercq E, Leeflang MMG, van Dalen EC, et al. Validation of Search Filters for Identifying Pediatric Studies in PubMed. *J Pediatr* 2013;162:629-34
- NCCN 2014** NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2014. NCCN.org [dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp; data: 2-11-2016]
- NCI 2016** NCI.Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, 2016. [dostęp: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq> data: 2-11-2016]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110)
- Wang 2010** Wang H. Retrospective study of arsenic trioxide for childhood acute promyelocytic leukemia in China: A single-center experience. *International Journal of Hematology* 2010; 91(5):820-825.
- Wierzbowska 2015** Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa. W: “Onkologia kliniczna. Tom 3.” pod red. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., Via Medica, Gdańsk, 2015
- Zhang 2008** Zhang L. Retrospective analysis of 65 Chinese children with acute promyelocyte leukemia: A single center experience. *Pediatric Blood and Cancer* 2008; 51(2):210-215.
- Zhang 2011** Zhang L. Effect of arsenic trioxide on the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China. *International Journal of Hematology* 2011; 93(2):199-205.
- Zhang 2012** Zhang L. Quantification of PML/RARα transcript after induction predicts outcome in children with acute promyelocytic leukemia. *International Journal of Hematology* 2012; 95(5):500-508.
- Zhou 2010** Zhou J. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2010; 115(9):1697-1702.

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 25.10.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#16	Search (((Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school [tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*)) AND (((("arsenic trioxide" [Supplementary Concept]) OR Trisenox) OR ((arsenic) AND trioxide))) AND (((("Leukemia, Promyelocytic, Acute"[Mesh]) OR Acute promyelocytic leukemia) OR (((leukemia) AND promyelocytic) AND Acute)))	183
#15	Search (Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school [tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*)	4 186 135
#14	Search (((("arsenic trioxide" [Supplementary Concept]) OR Trisenox) OR ((arsenic) AND trioxide))) AND (((("Leukemia, Promyelocytic, Acute"[Mesh]) OR Acute promyelocytic leukemia) OR (((leukemia) AND promyelocytic) AND Acute)))	1 281
#13	Search ((("Leukemia, Promyelocytic, Acute"[Mesh]) OR Acute promyelocytic leukemia) OR (((leukemia) AND promyelocytic) AND Acute))	9 824
#12	Search ((leukemia) AND promyelocytic) AND Acute	9 824
#11	Search leukemia	288 909
#10	Search promyelocytic	13 192
#9	Search Acute	1 067 887
#8	Search Acute promyelocytic leukemia	9 812
#7	Search "Leukemia, Promyelocytic, Acute"[Mesh]	6 568
#6	Search ((("arsenic trioxide" [Supplementary Concept]) OR Trisenox) OR ((arsenic) AND trioxide))	3 169
#5	Search (arsenic) AND trioxide	3 167
#4	Search trioxide	6 145
#3	Search arsenic	25 838
#2	Search Trisenox	3 141
#1	Search "arsenic trioxide" [Supplementary Concept]	2 368

EMBASE 26.10.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp arsenic trioxide/	9 149
2	Trisenox.af.	317
3	arsenic.af.	35 844
4	trioxide.af.	11 897
5	3 and 4	9 362
6	1 or 2 or 5	9 362
7	exp promyelocytic leukemia/	9 738
8	Acute promyelocytic leukemia.af.	6 560
9	Acute.af.	1 259 844
10	promyelocytic.af.	15 447

ID	Kwerenda	Trafienia
11	leukemia.af.	320 044
12	9 and 10 and 11	9 098
13	7 or 8 or 12	12 313
14	6 and 13	2 395
15	exp child/ or exp infant/ or exp adolescence/ or exp infant, newborn/ or exp child, preschool/ or (pediatric* or paediatric* or child* or newborn* or infan* or baby or babies or neonat* or pre-term or premature birth or NICU or preschool* or pre-school* or kindergarten* or elementary school* or nursery school* or schoolchild* or toddler* or boy or boys or girl* or middle school* or pubescen* or juvenile* or teen* or youth* or high school* or adolesc* or pre-pubesc*).mp. or (child* or adolesc* or pediat* or paediat*).jn.	3 005 369
16	14 and 15	280

Cochrane 26.10.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	arsenic trioxide (Word variations have been searched)	99
#2	"Trisenox" (Word variations have been searched)	2
#3	"arsenic" (Word variations have been searched)	219
#4	"trioxide" (Word variations have been searched)	235
#5	#3 and #4	99
#6	#1 or #2 or #5	99
#7	MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees	106
#8	"acute promyelocytic leukemia" (Word variations have been searched)	199
#9	Acute (Word variations have been searched)	86 868
#10	promyelocytic (Word variations have been searched)	264
#11	leukemia (Word variations have been searched)	8 293
#12	#9 and #10 and #11	248
#13	#7 or #8 or #12	248
#14	#6 and #13	52

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 9. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Alimoghaddam K, Shariffabrizi A, Tavangar SM, Sanaat Z, Rostami S, Jahani M et al. Anti-leukemic and anti-angiogenesis efficacy of arsenic trioxide in new cases of acute promyelocytic leukemia. <i>Leuk Lymphoma</i> 2006; 47(1):81-88.	Mediana wieku 27 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Arsenic trioxide (Trisenox) for acute promyelocytic leukaemia - first line: horizon scanning technology briefing (Project record). <i>Health Technology Assessment Database</i> 2009.	Publikacja niedostępna w bazach.
Au WY, Chim CS, Lie AKW et al. Combined arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia recurring from previous relapses successfully treated using arsenic trioxide. <i>British Journal of Haematology</i> , 2002, 117, 130-132	Populacja pacjentów dorosłych.
Au WY, Kwong YL. Frequent varicella zoster reactivation associated with therapeutic use of arsenic trioxide: portents of an old scourge. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2005; 53(5):890-892.	Mediana wieku 40 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Au WY. Arsenic trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed acute promyelocytic leukaemia. <i>Annals of Oncology</i> 2003; 14(5):752-757.	Mediana wieku 31 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Au WY. Oral arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia in pediatric patients. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 2012; 58(4):630-632.	Opis przypadku (n=4).

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Aznab M. The role of arsenic treatment after induction in alternative and long-term cases for the prevention of acute promyelocytic leukemia recurrence. <i>International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research</i> 2010; 4(3):1-5.	Mediana wieku 25 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Bajpai J. Acute promyelocytic leukemia: An experience from a tertiary care centre in north India. <i>Indian Journal of Cancer</i> 2011; 48(3):316-322.	Mediana wieku 30 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Barbey JT, Pezzullo JC, and Soignt SL. Effect of Arsenic Trioxide on QT Interval in Patients With Advanced Malignancies. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , Vol 21, No 19 (October 1), 2003; pp 3609-3615	Ponad połowa pacjentów w wieku 18-59 lat.
Bergstrom SK. Arsenic trioxide in the treatment of a patient with multiply recurrent, ATRA-resistant promyelocytic leukemia: A case report. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 1998; 20(6):545-547.	Opis przypadku (n=1).
Burnett AK. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2015; 16(13):1295-1305.	Mediana wieku 47 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Carmosino I, Latagliata R, Avvisati G, Breccia M, Finolezzi E, Lo CF et al. Arsenic trioxide in the treatment of advanced acute promyelocytic leukemia. <i>Haematologica</i> 2004; 89(5):615-617.	List do redakcji.
Chendamarai E. Comparison of newly diagnosed and relapsed patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide: Insight into mechanisms of resistance. <i>PLoS ONE</i> 2015; 10(3):no.	Mediana wieku w grupach: nowozdiagnozowanej i ze wznowami: odpowiednio, powyżej 28 i 31 lat.
Chendamarai E. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. <i>Blood</i> 2012; 119(15):3413-3419.	Mediana wieku 18 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Dai C-W. 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. <i>Acta Haematologica</i> 2009; 121(1):1-8.	Mediana wieku pacjentów przyjmujących tlenek arsenu (III) = 32 lata. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Daver N. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. <i>British Journal of Haematology</i> 2015; 168(5):646-653.	Mediana wieku 44 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Dombret H, Rousselot P, Hermine O, Femand JP, Poupon J, Daniel MT. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia (APL) with arsenic trioxide (As203) ± all-trans retinoic acid (ATRA): the French As98 study. <i>Blood</i> 2000; 96:828a.	Publikacja niedostępna w bazach.
Dvorak CC. Reinduction of relapsed acute promyelocytic leukemia with ATRA and low dose antimetabolite-based chemotherapy. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 2007; 48(5):582-585.	Opis przypadku (n=2).
Ebinger M. Long-term remission after first-line single-agent treatment with arsenic trioxide of relapsed acute promyelocytic leukemia in an 8-year-old boy. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> 2011; 28(4):334-337.	Opis przypadku (n=1).
Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Bona E et al. A randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in acute promyelocytic leukemia patients: Health-related quality of life outcomes. <i>Haematologica</i> 2014; 99:516.	Populacja pacjentów dorosłych.
Eghtedar A. Incidence of secondary neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid plus chemotherapy or with all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 2015; 56(5):1342-1345	Mediana wieku 44 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Ge F. Arsenic trioxide-based therapy is suitable for patients with psoriasis-associated acute promyelocytic leukemia - A retrospective clinical study. <i>Hematology</i> 2016; 21(5):287-294.	Mediana wieku 47 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
George B. Molecular remission with arsenic trioxide in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. <i>Haematologica</i> 2004; 89(10):1266-1267.	List do redakcji.
Ghavamzadeh A. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy. <i>Annals of Oncology</i> 2006; 17(1):131-134	Mediana wieku 29 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Ghavamzadeh A. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy. <i>Annals of Oncology</i> 2006; 17(1):131-134.	Mediana wieku 27 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Gore SD. Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exposure in the primary management of acute promyelocytic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2010; 28(6):1047-1053.	Populacja pacjentów dorosłych. Mediana wieku 50 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Gregory J, Kim H, Alonzo T et al. Treatment of children with acute promyelocytic leukemia: Results of the first North American intergroup trial INT0129. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2009 December ; 53(6): 1005–1010. doi:10.1002/pbc.22165	Niewłaściwa interwencja.
Grimwade D. Minimal residual disease-directed therapy of acute promyelocytic leukaemia. <i>Annals of Hematology</i> 2013; 92:S41-S44.	Opis przypadków dwóch pacjentów dorosłych.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Guan H. Microgranular variant of acute promyelocytic leukemia with der(17) ins(17;15): A case report and review of the literature. <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> 2015; 10(3):1009-1012.	Inna translokacja niż wskazana w zleceniu
Hao L-C. Clinical value of combined detection of urinary microproteins in acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide in childhood. <i>Journal of Leukemia and Lymphoma</i> 2010; 19(11):658-660.	Publikacja w języku chińskim.
He Y. A pediatric acute promyelocytic leukemia with a rare karyotype of ider(17)(q10)t(15;17) and favorable outcome: A case report. <i>Medicine (United States)</i> 2015; 94(41):no.	Inna translokacja niż wskazana w zleceniu.
Hu J. 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. <i>International Journal of Hematology</i> 1999; 70(4):248-260.	Publikacja niedostępna w bazach.
Huang BT, Zeng QC, Gurung A, Zhao WH, Xiao Z, Li BS. 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. <i>Med Oncol</i> 2012; 29(3):2088-2094.	Mediana wieku 40 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). <i>Blood</i> 2012; 120(8):1570-1580.	Mediana wieku 44 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż. Udział pacjentów pediatrycznych (<18 r.ż.) w badaniu: 3%.
Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). <i>Blood</i> 2012; 120(8):1570-1580.	Mediana wieku 44 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Inoue A. Sustained molecular remission after arsenic trioxide and gemtuzumab ozogamicin in a pediatric patient with relapsed acute promyelocytic leukemia. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> 2012; 29(2):170-172.	List do redakcji.
Jeddi R. Treatment of acute promyelocytic leukemia with PETHEMA LPA 99 protocol: A Tunisian single center experience. <i>Hematology</i> 2010; 15(4):204-209.	Mediana wieku 26 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Jin B, Hou KZ, Liu YP, Yu P. Leukocytosis and retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. <i>Chin Med Sci J</i> 2006; 21(3):171-174.	Publikacja niedostępna w bazach.
Jun M, Jiwei L, Liying C, Hong L, Ying Z. Clinical observations on arsenic trioxide (As2O3) and ALL-trans retinoic acid (ATRA) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). <i>Blood</i> 1998; 92:483a, Abstract.	Publikacja w języku chińskim.
Lafayette TCS. External auditory canal and middle ear relapse of acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide: Case report and review of the literature. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 2010; 32(3):229-232.	Opis przypadku (n=1).
Lengfelder E. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. <i>Leukemia</i> 2015; 29(5):1084-1091.	Udział pacjentów pediatrycznych (<18 r.ż.) w badaniu – poniżej 50%.
Levy M. Hyperleukocytosis from arsenic trioxide. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 2008; 50(6):1265-1267.	Opis przypadku (n=1).
Li JJ. Therapy-related acute promyelocytic leukaemia: A paediatric case report and literature review. <i>Hong Kong Journal of Paediatrics</i> 2015; 20(4):249-251.	Opis przypadku (n=1).
Liu YJ, Wu DP, Liang JY, Qiu HY, Jin ZM, Tang XW et al. Long-term survey of outcome in acute promyelocytic leukemia: a single center experience in 340 patients. <i>Med Oncol</i> 2011; 28 Suppl 1:S513-S521.	Mediana wieku 34 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Lo CF, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. <i>The New England journal of medicine</i> 2013; 369:111-121.	Populacja pacjentów dorosłych.
Long Z-J. ATO/ATRA/anthracycline-chemotherapy sequential consolidation achieves long-term efficacy in primary acute promyelocytic leukemia. <i>PLoS ONE</i> 2014; 9(8):no.	Mediana wieku 29 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Lou Y, Ma Y. Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide-based frontline therapy. <i>Leukemia Research</i> 2015; 39(9):938-944.	Mediana wieku 40 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Lou Y. High efficacy of arsenic trioxide plus all-trans retinoic acid based induction and maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. <i>Leukemia Research</i> 2013; 37(1):37-42.	Mediana wieku 38,4 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Lou Y. Outcomes and prognostic factors of first relapsed acute promyelocytic leukemia patients undergoing salvage therapy with intravenous arsenic trioxide and chemotherapy. <i>Annals of Hematology</i> 2014; 93(6):941-948.	Mediana wieku 38,3 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Mannis GN, Logan AC, Leavitt AD, Yanada M, Hwang J, Olin RL et al. Delayed hematopoietic recovery after auto-SCT in patients receiving arsenic trioxide-based	Populacja pacjentów dorosłych.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
therapy for acute promyelocytic leukemia: a multi-center analysis. Bone Marrow Transplant 2015; 50(1):40-44.	
Mathews V. Arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: A single center experience. American Journal of Hematology 2002; 70(4):292-299.	Mediana wieku 20 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Mathews V. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: Long-term follow-up data. Journal of Clinical Oncology 2010; 28(24):3866-3871.	Mediana wieku 28 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Mathews V. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: Durable remissions with minimal toxicity. Blood 2006; 107(7):2627-2632.	Mediana wieku 28 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Muller E. Acute promyelocytic leukemia complicated by massive intracerebral hemorrhage: Safety and efficacy of replacing conventional chemotherapy with arsenic trioxide in an adolescent. Klinische Padiatrie 2013; 225(3):172-173.	Opis przypadku (n=1).
Niu C, Yan H, Yu T, Sun HP, Liu JX, Li XS 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; 94:3315-33	Mediana wieku 41 lat (pacjenci nowo zdiagnozowani) oraz 38 lat (pacjenci ze wznową) . Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
O'Donnell MR. Acute myeloid leukemia: Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2006; 4(1):16-36.	Odnaleziono nowsze wyznaczniki NCCN,
Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, Nakamura S, Fujisawa S, Naito K et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: need for careful electrocardiogram monitoring. Leukemia 2002; 16(4):617-622.	Populacja pacjentów dorosłych.
Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, Nakamura S, Fujisawa S, Naito K et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: need for careful electrocardiogram monitoring. Leukemia 2002; 16(4):617-622.	Populacja pacjentów dorosłych.
Padron CH. Newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Treatment with arsenic trioxide produced in Cuba. (Arsenin). Revista Cubana de Hematologia, Inmunologia y Hemoterapia 2014; 30(4):no.	Publikacja w języku hiszpańskim
Park JA. Acute intestinal pseudo-obstruction after induction treatment of relapsed acute promyelocyte leukemia with arsenic trioxide. Pediatric Blood and Cancer 2008; 50(4):872-874.	Opis przypadku (n=1).
pCODR Final Clinical Guidance Report - Arsenic Trioxide (Trisenox) for Acute Promyelocytic Leukemia pERC Meeting: January 16, 2014; Early Conversion: February 18, 2014	Do raportu włączono w większości badania, w których populacja pediatryczna stanowiła mniej niż 50%.
Pei R. Long term curative effects of sequential therapy with all-trans retinoic acid, arsenious oxide and chemotherapy on patients with acute promyelocytic leukemia. Hematology 2012; 17(6):311-316.	Mediana wieku 37 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM. Arsenic trioxide consolidation improves event-free and overall survival among patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: North American Intergroup protocol C9710. Annals of Hematology 2008; 87:S77-S78.	Nie określono udziału pacjentów w wieku 15-18 lat w badaniu. Do badania kwalifikowano pacjentów dorosłych (>=15 lat). Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Powell BL, Tallman MS, Couban S, Coutre SE. Phase III Randomized Study of Tretinoin, Cytarabine, and Daunorubicin With or Without Arsenic trioxide as Induction/Consolidation Therapy Followed by Intermittent Tretinoin With or Without Mercaptopurine and Methotrexate as Maintenance Therapy in Patients With Previously Untreated Acute Promyelocytic leukemia. National Institutes of Health, ClinicalTrials Gov [http://www.clinicaltrials.gov] 2003.	Publikacja niedostępna w bazach.
Quezada G, Kopp L, Estey E, Wells RJ. All-trans-retinoic acid and arsenic trioxide as initial therapy for acute promyelocytic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2008; 51(1):133-135.	Opis przypadku (n=1).
Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Daniel MT, Cassinat B, Delarue R et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2003; 21:2326-2334.	Populacja pacjentów dorosłych.
Ravandi F. 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.	Mediana wieku 47 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Ravindranath Y. Treatment of acute promyelocytic leukemia in children: Arsenic or ATRA. Leukemia 2004; 18(10):1576-1577.	Komentarz do innego badania.
Ribeiro R. Update on the management of pediatric acute promyelocytic leukemia. Clinical Advances in Hematology and Oncology 2006; 4(4):263-265.	Publikacja niedostępna w bazach.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Rock N. Treatment of an acute promyelocytic leukemia relapse using arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in a 6-year-old child. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> 2014; 31(2):143-148.	Opis przypadku (n=1).
Schaison GS. Acute promyelocytic leukemia in children. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> 1998; 15(3):203-206.	Artykuł wstępny.
Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qiu QY et al. Use of arsenic trioxide (As ₂ O ₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. <i>Blood</i> 1997; 89(9):3354-3360.	Mediana wieku 40 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, Gu BW, Li JM, Zhu YM et al. All-trans retinoic acid/As ₂ O ₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 2004; 101(15):5328-5335.	Mediana wieku pacjentów przyjmujących tlenek arsenu (III) 39,5 lat oraz 34 lat.
Shigeno K. Arsenic trioxide therapy in relapsed refractory Japanese patients with or acute promyelocytic leukemia: Updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. <i>International Journal of Hematology</i> 2005; 82(3):224-229.	Mediana wieku 47 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 2001; 19(18):3852-3860.	Mediana wieku 18 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti LJ et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. <i>N Engl J Med</i> 1998; 339(19):1341-1348.	Mediana wieku 33,5 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Thirugnanam R. 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. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 2009; 15(11):1479-1484.	Mediana wieku pacjentów przyjmujących tlenek arsenu (III) 35 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Wang G. An efficient therapeutic approach to patients with acute promyelocytic leukemia using a combination of arsenic trioxide with low-dose all-trans retinoic acid. <i>Hematological Oncology</i>	Przegląd autorski badań.
Wang H. Arsenic methylation metabolism and liver injury of acute promyelocytic leukemia patients undergoing arsenic trioxide treatment. <i>Environmental Toxicology</i> 2013; 28(5):267-275.	Średni wiek pacjentów wynosił 40,38 roku (zakres: 16-62 lat); nie podano jaki udział w populacji stanowili pacjenci poniżej 18 r.ż. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Wang H. Arsenic trioxide and mannitol for the treatment of acute promyelocytic leukemia relapse in the central nervous system. <i>Blood</i> 2014; 124(12):1998-2000.	List do redakcji.
Wang HX, Duan LN, Ji SQ, Guo ZK. Arsenic trioxide-responsive leukemia cutis in a patient with acute promyelocytic leukemia after ATRA treatment. <i>Leuk Lymphoma</i> 2006; 47(7):1438-1440.	Opis przypadku (n=1).
Wang Y. Acute leukemia association with psoriasis: A report on 100 patients from a single center in China. <i>American Journal of Hematology</i> 2010; 85(5):378-379.	Niewłaściwa interwencja.
Westervelt P. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. <i>Blood</i> 2001; 98(2):266-271	Mediana wieku 34,5 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Xin L, Wan-jun S, Zeng-jun L, Yao-zhong Z, Yun-tao L, Yan L et al. A survival study and prognostic factors analysis on acute promyelocytic leukemia at a single center. <i>Leuk Res</i> 2007; 31(6):765-771.	Mediana wieku 65 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Yan J. A single course of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide reached a long-term survival in a patient with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: A suggestion for reduction of treatment courses? <i>European Journal of Haematology</i> 2013; 91(5):470-471.	List do redakcji.
Yoon HS. Arsenic trioxide for the treatment of a relapsed acute promyelocytic leukemia with acute renal failure. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 2011; 57(6):1085.	List do redakcji.
Zhang XL, Zhang WH, Fan XH. The observation of the efficacy of the treatment with arsenic trioxide (As ₂ O ₃) in acute promyelocytic leukemia (APL). <i>Clinical Medicine Practice</i> 2003; 12:823-825.	Publikacja niedostępna w bazach.
Zhang Y. Addition of arsenic trioxide into induction regimens could not accelerate recovery of abnormality of coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia. <i>PLoS ONE</i> 2016; 11(1):no.	Mediana wieku 37 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.
Zheng C. Strategy to further increase of cure rate in acute promyelocytic leukaemia: Low-dose all-trans retinoic acid and sequential maintenance cycle. <i>British Journal of Haematology</i> 2010; 151(4):406-409.	Niewłaściwa interwencja.
Zhou J, Meng R, Yang BF. Comparing two arsenic trioxide administration methods in APL therapy. <i>Chinese medical journal</i> 2004; 117:1411-1413.	Nie określono wieku populacji w badaniu. Badanie nie dotyczy oceny skuteczności.
Zhou J. Repeated arsenic trioxide intravenous infusion causes focal bone marrow necrosis in two acute promyelocytic leukemia patients. <i>Chinese Medical Sciences Journal</i> 2004; 19(4):281.	Publikacja niedostępna w bazach.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Zhou J. The effect of arsenic trioxide on QT interval prolongation during APL therapy. Chinese Medical Journal 2003; 116(11):1764-1766.	Publikacja w języku chińskim.
Zhu HH, Hao J, Liang GW, Jiang Q, Han S, Shi LW et al. Reduced medical costs and hospital days with oral arsenic plus retinoic acid compared with intravenous arsenic plus retinoic acid as the front-line treatment of acute promyelocytic leukemia. Haematologica 2015; 100:379	Abstrakt konferencyjny.
Zhu H-H. Oral tetra-arsenic tetra-sulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: A multicenter randomized controlled trial. Journal of Clinical Oncology 2013; 31(33):4215-4221.	Mediana wieku 37 lat. Brak wyników skuteczności dla populacji <18r.ż.

7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji

1. „Wniosek o objęcie refundacją leku Trisenox (trójtlenek arsenu) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.” Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4352-2/2012, Data ukończenia: 6 grudnia 2012