

INAR

INSTYTUT ARCANA

Analiza efektywności klinicznej
dla produktu leczniczego Trisenox[®]
(trójtlenek arsenu) stosowanego
w leczeniu dorosłych pacjentów
z ostrą białaczką promielocytową
(APL) z niskim lub pośrednim
ryzykiem

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, styczeń 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	7
1. Metodyka	14
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	14
1.2. Pytanie kliniczne.....	15
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	16
1.4. Metody identyfikacji badań.....	17
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	17
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	18
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	19
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	20
1.6. Ocena jakości danych	20
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	20
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	22
1.7. Analiza ilościowa	22
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	22
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	22
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	23
1.8. Metaanaliza statystyczna	23
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	23
1.8.2. Analiza heterogeniczności	23
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	24
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	24
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3. Analiza efektywności klinicznej trójtlenku arsenu podawanym w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA i chemioterapią w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem	29
3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna.....	29
3.2. Skuteczność kliniczna	31
3.3. Bezpieczeństwo	42
4. Analiza efektywności praktycznej trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w populacji dorosłych nowo zdiagnozowanych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem	55
4.1. Ocena skuteczności	55
4.1. Ocena bezpieczeństwa	56
5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	57
5.1. Cel.....	57
5.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu oceny	57
5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla produktu Trisenox®	57

5.3.1.	<i>Działania niepożądane</i>	57
5.3.2.	<i>Dodatkowe środki ostrożności i ostrzeżenia</i>	60
5.4.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa	62
5.5.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w oparciu o badanie kliniczne – <i>Wang 2004</i>	63
6.	Wnioski	68
6.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej i praktycznej	68
6.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	72
7.	Ograniczenia	73
8.	Dyskusja	75
8.1.	Wyszukiwanie.....	75
8.2.	Wybór komparatora.....	76
8.3.	Wiarygodność zewnętrzna	76
8.4.	Wiarygodność wewnętrzna	78
8.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	78
8.6.	Dodatkowa ocena skuteczności	78
9.	Załączniki	82
9.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	82
9.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	82
9.1.	Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.....	87
9.2.	Charakterystyka badań dodatkowych	96
9.3.	Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	100
9.4.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	101
9.5.	Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy.....	102
9.1.	Formularze ekstrakcji danych.....	107
9.1.1.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)</i>	107
9.1.2.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)</i>	108
9.1.3.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)</i>	109
9.1.4.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)</i>	110
9.1.5.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)</i>	110
9.1.6.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)</i>	111
10.	Piśmiennictwo	112
11.	Spis tabel	117
12.	Spis Wykresów	118

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: styczeń 2017 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukaemia)
AMSTAR	ang. Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APL	Ostra białaczka promielocytowa (ang. acute promyelocytic leukaemia)
ATO	Trójtlenek arsenu (ang. arsenic trioxide)
ATRA	Kwas all-trans-retynowy (ang. all-trans retinoic acid)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIR	Skumulowana częstość nawrotów
CR	Całkowita remisja choroby
DFS	Współczynnik przeżywalności wolnej od choroby (ang. disease-free survival)
DIC	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnętrznego (ang. disseminated intravascular coagulation)
ED	"Wczesna" śmierć pacjenta na etapie indukcji w leczeniu APL (ang. early death)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

IDA	Idarubicyna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outomes), typ badania (ang. Study)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
QoL	Jakość życia (ang. quality of life)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBC	liczba białych krwinek (ang. white blood cells) - parametr w badaniu morfologicznym krwi
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Trisenox® (substancja czynna: trójtlenek arsenu, ATO) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ATRA, ang. *all-trans retinoic acid*) w porównaniu z ATRA podawanym z chemioterapią (opartą o idarubicynę, mitoksantron, metotreksat oraz 6-merkaptopurynę) w populacji dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną (pierwsza linia leczenia) ostrą białaczką promielocytową (APL, ang. *acute promyelocytic leukemia*) z niskim lub pośrednim ryzykiem.

Wybór takiej populacji docelowej jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji. Analizę kliniczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie. Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Tło kliniczne

Ostra białaczka promielocytowa zaliczana jest do grupy ostrych białacek szpikowych z „powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi”. Ostre białaczki szpikowe definiuje się jako nowotwory, w których dochodzi do klonalnej proliferacji i odkładania się niedojrzałych funkcjonalnie i morfologicznie komórek (blastów), pochodzących z transformowanych nowotworowo prekursorowych komórek mieloidalnych. W zdecydowanej większości przypadków nieprawidłowością warunkującą rozwinięcie się APL jest ekspresja białka fuzyjnego pochodzącego z translokacji t(15;17)(q22;q12), w wyniku której powstaje gen fuzyjny *PML-RARalfa*. Obecność tej mutacji jest kluczowa dla etiologii i patogenezy choroby, jest też podstawą diagnozy i celem molekularnym w terapii APL.

Ostra białaczka promielocytowa jest chorobą o bardzo gwałtownym przebiegu, bezpośrednio zagrażającym życiu. Poza objawami typowymi także dla innych ostrych białacek szpikowych – jak niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia czy leukocytoza, które mogą powodować niespecyficzne objawy (np. osłabienie, zawroty głowy, duszność czy bóle w klatce piersiowej), cechą charakterystyczną APL jest występowanie poważnych zaburzeń krzepnięcia w postaci zespołu rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC, ang. *disseminated intravascular coagulation*). Zespół ten może prowadzić do objawów związanych zarówno z zakrzepicą, jak i krwotokami, na skutek zużycia czynników krzepnięcia krwi przy jednoczesnym nieadekwatnym ich wytwarzaniu.

Wśród czynników mających wpływ na przebieg choroby oraz rokowanie w APL, wymienia się przede wszystkim natężenie leukocytozy, stanowiące podstawę klasyfikacji grup ryzyka. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka (WBC > 10X10⁹/L) cechują się cięższym przebiegiem choroby i większym ryzykiem wczesnego zgonu, mniejszym odsetkiem remisji, większym ryzykiem nawrotów, większym zagrożeniem wystąpienia tzw. zespołu różnicowania (ang. *differentiation syndrome*), będącego groźnym dla życia efektem ubocznym wymuszenia masowego różnicowania się promielocytów poprzez podanie ATRA. Chorzy na APL z niskim lub pośrednim ryzykiem mają natomiast większe szanse na dłuższe przeżycie i lepiej tolerują zastosowane leczenie. Konsekwencją powyższego jest konieczność prowadzenia często agresywnego długotrwałego leczenia, zarówno indukcji i konsolidacji, jak i terapii wspomagającej. Negatywnymi skutkami długotrwałej chemoterapii są często poważne zdarzenia niepożądane oraz inne powikłania jak wystąpienie nowotworów wtórnych oraz konieczność przeprowadzenia przeszczepu, które niejednokrotnie mogą przyczynić się do pogorszenia stanu zdrowia pacjentów.

Jednym z czynników determinującym ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań związanych z wczesną śmiertelnością (krwotoki, udary niedokrwienne, śmierć z powodu zespołu różnicowania po podaniu ATRA) jest także stan ogólny pacjenta, w tym wiek, który wpływa na zdolność pacjenta do tolerowania leczenia. W związku z tym w przypadku pacjentów starszych konieczne są specjalne środki ostrożności i zalecenia.

Ważnym aspektem decydującym o wyborze algorytmu postępowania z pacjentami z APL (w tym postacią nowo zdiagnozowaną) jest przede wszystkim uzyskanie całkowitej remisji, a przez to wydłużenie przeżycia, ale także poprawa jakości życia, która w populacji pacjentów onkologicznych, między innymi ze względu na wysoką toksyczność i uciążliwość dostępnych metod terapii, nabiera istotnego znaczenia.

Podsumowując, **ostra białaczka promielocytowa jest chorobą zagrażającą życiu a leczenie stosowane w tym wskazaniu oparte o chemioterapię antracyklinami nie zaspokaja w pełni potrzeb pacjentów z zakresu wydłużonego przeżycia czy remisji choroby, ale dotyczących również jakości życia**. Chemioterapia ta może dodatkowo prowadzić do wystąpienia poważnych powikłań. Mając na uwadze powyższe, należy podkreślić, iż w tym przypadku najlepszym podejściem w celu

uniknięcia zdarzeń niepożądanych typowych dla klasycznej chemoterapii oraz uzyskania poprawy w kluczowych parametrach oceny skuteczności terapii jest zastosowanie innej bardziej efektywnej opcji leczenia. **Terapią dającą realne szanse na poprawę stanu zdrowia pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem jest w tym przypadku ATO + ATRA.**

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i Cochrane Library oraz rejestry trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane, opublikowane próby kliniczne (*podtyp II A*), w których porównano efektywność kliniczną stosowania ATO w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA + chemioterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem, tj. badanie *APL0406 (Lo-Coco 2013, Lo-Coco 2016-updated analysis, Platzbecker 2016-extended cohort, Efficace 2014-QoL)* oraz badanie *AML-17 (Burnett 2015)*.

W ramach analizy efektywności praktycznej uwzględniono dane z rejestru *NAPOLEON (Platzbecker 2016_abstrakt)*.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badanie kliniczne niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, tj. *Wang 2004*, w którym oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej z niskim lub pośrednim ryzykiem.

Odnaleziono również 2 przeglądy systematyczne, tj. *Ma 2016* oraz *Wu 2016* spełniające kryteria włączenia do analizy i potwierdzające wyniki oraz wnioskowanie zaczerpnięte z badań pierwotnych zakwalifikowanych do niniejszego opracowania.

Analiza efektywności klinicznej

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (ATO+ATRA) z wybranym komparatorem (ATRA+chemioterapia) we wskazaniu nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa z niskim lub pośrednim ryzykiem. Pierwszym badaniem było próba kliniczna oznaczona akronimem *APL0406 (Lo-Coco 2013: dane dla populacji oryginalnej, Lo-Coco 2016-updated analysis: zaktualizowane dane dla kilku kluczowych punktów końcowych pochodzących z dłuższego okresu obserwacji, Platzbecker 2016-extended cohort: wyniki dla poszerzonej populacji, Efficace 2014-QoL: zestawienie wyników z zakresu oceny jakości życia)*, a drugim badaniem było *AML-17 (Burnett 2015)*.

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani w badaniu *APL0406* do pierwszej linii leczenia mieli APL niskiego lub pośredniego ryzyka. W próbie klinicznej *AML-17* u ok. 20% w każdej z grup zdiagnozowano APL wysokiego ryzyka, przy czym część wyników

z zakresu oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa dotyczyła tylko pacjentów z ostrą białaczką promielocytową niskiego lub pośredniego ryzyka. Należy pamiętać, iż wskazaniem rejestracyjnym dla ATO jest populacja pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem.

Podjęto decyzję o przedstawieniu wyników obu odnalezionych badań randomizowanych ze względu na kluczowe wyniki efektywności klinicznej zamieszczone w ww. publikacjach. Wyniki próby klinicznej *APL0406* ujęto w sposób pozwalający na pełną analizę dostępnych danych, tj. dla populacji podstawowej (ang. *original cohort*) wynoszącej ~150 pacjentów, w 30,5 miesięcznym okresie obserwacji (mediana) (dane z publikacji *Lo-Coco 2013*), zaktualizowane dane dla populacji podstawowej (ang. *updated analysis*), dla 53-miesięcznego okresu obserwacji (*Lo-Coco 2016*) oraz dane dla poszerzonej grupy pacjentów, ok. 260 (ang. *extended cohort*) dla 40,6 miesięcznego okresu *follow-up* (*Platzbecker 2016*). Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia pochodzące z badania *APL0406* oparto o publikację *Efficace 2014*. Wszystkie dostępne wyniki próby klinicznej oznaczonej akronimem *AML-17* zaczerpnięto z publikacji *Burnett 2015*.

Celem omówienia i analizy pełnego profilu efektywności klinicznej ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem uwzględniono wszystkie okresy obserwacji ujęte w badaniach klinicznych kwalifikujących się do włączenia do niniejszego opracowania.

Należy mieć na uwadze, iż schematy podawania analizowanej interwencji w ocenianych próbach klinicznych były odmienne, tj. w badaniu *APL0406* trójtlenek arsenu aplikowano w dawce 0,15 mg/kg/dzień zarówno w fazie indukcji jak i konsolidacji (a więc w sposób zgodny z zapisami zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego), natomiast w próbie klinicznej *AML-17*, ATO podawano w dawce 0,3 mg/kg/dzień (w dniach 1-5) oraz 0,25 mg/kg/dzień (2 razy na tydzień aż do uzyskania całkowitej remisji).

Głównymi punktami końcowymi uwzględnionymi w ramach oceny skuteczności klinicznej, w niniejszej analizie były: przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od choroby, przeżycie całkowite, remisja całkowita, wystąpienie nawrotu oraz ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30. Wpływ podawania ATO w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym na profil bezpieczeństwa, w porównaniu do ATRA+chemioterapia we wnioskowanej populacji pacjentów analizowano na podstawie następujących punktów końcowych: wczesne zgony, zdarzenia poremisyjne, zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia, hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, zespół różnicowania promielocytów, wystąpienie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związane z leczeniem a także leukocytoza oraz konieczność wprowadzenia leczenia wspomagającego.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia **na korzyść wnioskowanej interwencji** uzyskano w przypadku następujących punktów końcowych: **1) Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)**: 24-miesięczne (zarówno dla populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji jak i *extended cohort* z 40,6 miesięcznym *follow-up*, w badaniu *APL0406*), 50-miesięczne (dla obu ww. populacji z badania *APL0406*) oraz 4-letnie (zarówno dla populacji ogólnej jak i *low-intermediate risk*, *AML-17*); **2) Przeżycie wolne od choroby (DFS)**: 24-miesięczne oraz 50-miesięczne (dane z badania *APL0406* – *extended cohort*); **3) Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)** – potwierdzonego zarówno morfologicznie jak i molekularnie (*AML-17*); **4) Wystąpienie nawrotu – morfologicznego i molekularnego** (dane z badania *AML-17*); **5) Przeżycie całkowite (OS)**: 24-miesięczne (dotyczy populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji oraz *extended cohort* z 40,6 miesięcznym *follow-up*, w badaniu *APL0406*) i 50-miesięczne (dla populacji *extended cohort* oraz *updated analysis* przeprowadzonej dla 53 miesięcznego okresu obserwacji); **6) Skumulowana częstość występowania nawrotów (CIR)**: 24-miesięczna (dla 40,6 miesięcznego *follow-up* – *extended cohort* z badania *APL0406*) i 50-miesięczna (populacja *extended cohort* w próbie klinicznej *APL0406*). Stosowanie ATO+ATRA w porównaniu do ATRA+chemioterapia w sposób istotny poprawia także jakość życia w następujących domenach ocenianych w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30: zmęczenie (oceniane po indukcji) – wg autorów badania, różnica pomiędzy grupami była klinicznie istotna na korzyść ATO+ATRA (*APL0406*), nudności/wymioty (w czasie indukcji leczenia) – istotność kliniczna (*APL0406*), funkcjonowanie w rolach życiowych – dane dla 30,5 miesięcznego okresu obserwacji (*AML-17*) oraz funkcjonowanie poznawcze (*AML-17*, *follow-up* 30,5 miesięcy). Różnice nieistotne statystycznie aczkolwiek cechujące się istotnością kliniczną (wg autorów badania) na korzyść ocenianej interwencji raportowano także w przypadku następujących parametrów oceny jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie poznawcze, utrata apetytu oraz zaparcia, notowane w okresie indukcji leczenia (*APL0406*).

W ocenie punktów końcowych takich jak: **1) Remisja całkowita (CR)**: potwierdzona molekularnie (po 60 dniach obserwacji w badaniu *AML-17* ogółem (należy w tym miejscu podkreślić, iż u części (~20%) pacjentów włączonych do tej próby klinicznej zdiagnozowano APL wysokiego ryzyka); **2) Ocena jakości życia** w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jedynie w zakresie wystąpienia biegunek (raportowanych do 3. cyklu indukcji włącznie) – różnice istotne kliniczne (badanie *APL0406*),

odnotowano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji opcjonalnej (tj. ATRA+chemioterapia), w analizowanej populacji pacjentów.

W ramach badania APL0406 uwzględniono także: remisję całkowitą ogółem dla populacji podstawowej oraz kinetykę choroby resztkowej (MRD) w okresie od diagnozy do zakończenia indukcji oraz od zakończenia indukcji do ukończenia trzeciego cyklu konsolidacji. Przeprowadzone oszacowania nie wykazały statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w ocenianych parametrach.

W próbie klinicznej AML-17 analizowano dodatkowo: czas do wystąpienia całkowitej remisji choroby (potwierdzonej molekularnie), 4-letnie przeżycie całkowite bez uwzględnienia wczesnej śmiertelności (pierwsze 30 dni) (w tym dla wydzielonej populacji pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem. Analiza wyników ww. punktów końcowych wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Dla analizowanego porównania, tj. ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia statystycznie istotnych różnic nie odnotowano również w przypadku następujących parametrów oceny jakości życia: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie ogólne, funkcjonowanie fizyczne (mimo istotności klinicznej wyniku w badaniu APL0406), funkcjonowanie w rolach życiowych (APL0406), funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze (w badaniu APL0406 – mimo istotności klinicznej wyniku), funkcjonowanie społeczne, zmęczenie (po 3 cyklu konsolidacji w APL0406 i ogółem w AML-17), nudności/wymioty (po 3 cyklu konsolidacji w APL0406 i ogółem w AML-17), ból, duszność, bezsenność, utrata apetytu (mimo istotności klinicznej wyniku w badaniu APL0406), zaparcia (mimo istotności klinicznej wyniku, po indukcji w badaniu APL0406), biegunki (po indukcji w badaniu APL0406 oraz ogółem w AML-17) oraz trudności finansowe (oceniane jedynie w AML-17).

Przeprowadzona analiza z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa wykazała, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia **na korzyść ocenianej interwencji** odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) Zdarzenia poremisyjne tj. nawroty (extended cohort, follow-up 40,6 miesięcy, próba kliniczna APL0406); 2) Zdarzenia niepożądane w czasie 1-2 cyklu w 3-4 stopniu nasilenia (badanie AML-17); 3) Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia takie jak: AEs żołądkowo-jelitowe (w fazie indukcji dla extended cohort badania APL0406), zdarzenia niepożądane w obrębie jamy ustnej (dla 34,4 miesięcznego okresu obserwacji – populacja podstawowa z APL0406, w czasie 1 cyklu leczenia w próbie klinicznej AML-17), tysienie (1 i 2. cykl leczenia, AML-17), biegunka (1 cykl leczenia, AML-17), hiperbilirubinemia (1 cykl, AML-17); 4) Hematologiczne zdarzenia niepożądane: trombocytopenia w 3-4 stopniu nasilenia utrzymująca się >15 dni (w fazie indukcji, oraz 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji, APL0406), neutropenia w 3-4 stopniu nasilenia utrzymująca się >15 dni (w fazie indukcji, oraz 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji, APL0406); 6) Konieczność leczenia wspomagającego w postaci: podania preparatów krwi (podczas cyklu 1 i 2 leczenia), płytek krwi (cykl 1 i 2), podania antybiotyków (cykl 1), czasu pobytu w szpitalu (cykl 1 i 2) (AML-17).

Częstość wystąpienia następujących parametrów bezpieczeństwa leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL była w sposób statystycznie istotny wyższa w grupie leczonej ATO+ATRA w porównaniu z ATRA+chemioterapia: 1) Leukocytoza (WBC >10x10⁹/l) w czasie indukcji leczenia – oszacowane zarówno dla 34,4 (populacja podstawowa badania APL0406) jak i 40,6 miesięcznego okresu obserwacji (extended cohort dla APL0406); 2) Niehematologiczne zdarzenia niepożądane takie jak: wydłużenie QTc (w populacji podstawowej ogółem i extended cohort w fazie indukcji oraz całego okresu leczenia w badaniu APL0406), zdarzenia niepożądane wątrobowe w 3-4 stopniu nasilenia (w populacji podstawowej ogółem i extended cohort w fazie indukcji oraz całego okresu leczenia w badaniu APL0406), neurotoksyczność (wszystkie stopnie nasilenia, w 3. cyklu konsolidacji dla extended cohort badania APL0406), podwyższony poziom ALT (1 cykl leczenia, AML-17).

Statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów nie raportowano w przypadku następujących punktów końcowych: wczesne zgony (populacja podstawowa – badanie APL0406), zespół różnicowania (ogółem - dane z badań AML-17 – podgrupa z niskim lub pośrednim ryzykiem i APL0406 – populacja podstawowa oraz w podziale na stopnie nasilenia, tj. umiarkowany, ciężki, nieokreślony i prowadzący do zgonu – z badania APL0406 dla extended cohort), wczesne zgony (30- i 60-dniowa śmiertelność w badaniu AML-17), poszczególne przyczyny zgonów po 60 dniach leczenia (sercowe, infekcje, niewydolność nerek, krwotoki, płucne, progresja choroby, zgon z kilku przyczyn – dane z badania AML-17), zgony w czasie konsolidacji (ogółem oraz z uwzględnieniem przyczyn takich jak: szok krwotokowy, zator płucny, bronchopneumonia, wtórny MDS – dane z APL0406), zgony jako zdarzenia poremisyjne (dane z APL0406 i AML-17), poważne zdarzenia niepożądane (AML-17), utrata pacjentów z badania (ogółem – AML-17 i APL0406 oraz z powodu AEs – APL0406), niehematologiczne zdarzenia niepożądane (wydłużenie QTc – w 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji badania APL0406_extended cohort; zdarzenia niepożądane wątrobowe w 3-4 stopniu nasilenia - w 1, 2 i 3. (brak zdarzeń w obu grupach) cyklu konsolidacji badania APL0406_extended cohort; zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe w 3-4 stopniu nasilenia – w 1 i 3. (brak zdarzeń w obu grupach) oraz 2. cyklu konsolidacji próby klinicznej APL0406_extended cohort;

zaburzenia pracy serca w 3-4 stopniu nasilenia – w indukcji oraz 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji badania *APL0406_extended cohort* – brak zdarzeń w obu grupach; neurotoksyczność we wszystkich stopniach nasilenia – podczas indukcji oraz 1 i 2. cyklu konsolidacji badania *APL0406_extended cohort*; hipercholesterolemia i hipertójglicerydemia – we wszystkich fazach badania *APL0406*), niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia (nudności, biegunka i AEs w obrębie jamy ustnej, podwyższony poziom ALT, hiperbilirubinemia (brak zdarzeń w obu grupach) - w 2. cyklu oraz 1 i 2. cyklu konsolidacji w przypadku nudności - badanie *AML-17*, zdarzenia niepożądane w obrębie serca, podwyższony poziom AST, białkomocz i krwimocz – w 1 i 2. cyklu leczenia próby klinicznej *AML-17*, przy czym w przypadku białkomoczu i krwimoczu nie odnotowano wystąpienia zdarzeń w 2. cyklu). W analizowanych badaniach nie stwierdzono również różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wystąpienia zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związane z leczeniem.

Analizując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, iż ocena większości parametrów z zakresu analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu *AML-17* dotyczyła populacji pacjentów ogółem, tj. ~20% pacjentów miało postać APL wysokiego ryzyka), natomiast do badania *APL0406* włączono jedynie chorych z APL od niskiego do pośredniego ryzyka.

Analiza efektywności praktycznej

Na podstawie danych pochodzących z praktyki klinicznej (ang. *real world data*) – rejestr *NAPOLEON*, można stwierdzić wysoką praktyczną skuteczność ATO+ATRA w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z APL, w postaci bardzo wysokiego odsetka pacjentów z całkowitą remisją i bardzo wysokiej przeżywalności, tak całkowitej, jak i wolnej od zdarzeń. Dodatkowo należy podkreślić, iż stosowanie ATO w skojarzeniu z ATRA w praktyce, w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem, było dobrze tolerowane. Dotychczasowe wyniki z ww. rejestru nie wskazują ponadto na wystąpienie nowych wcześniej nieraportowanych zdarzeń niepożądanych czy innych form toksyczności zastosowanej interwencji.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej substancji, jaką jest ATO w leczeniu nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej z niskim lub pośrednim ryzykiem potwierdziła, że preparat ten jest lekiem dobrze tolerowanym i cechującym się akceptowalnym bezpieczeństwem stosowania. Ocena ta bierze pod uwagę specyfikę ATO oraz jego wnioskowane stosowanie: leczenie ostrej białaczki promielocytowej, która jest chorobą o gwałtownym i ciężkim przebiegu, bezpośrednio zagrażającą życiu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Trisenox® najczęściej występującymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem ocenianej interwencji ($\geq 1/100$ osób) są – w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego i pośredniego ryzyka – hepatotoksyczność, małopłytkowość, neutropenia, wydłużenie odstępu QTc i zespół różnicowania promielocytów (DS). Zgodnie z danymi i wytycznymi klinicznymi zawartymi w ChPL, wymienione zdarzenia niepożądane można się ograniczać lub minimalizować ich skutki poprzez odpowiednie leczenie pomocnicze lub czasowe wstrzymanie podawania leku.

Na stronach *European Medicines Agency, Food and Drug Administration, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa ani informacji na temat zdarzeń niepożądanych związanych z ocenianym produktem (ATO) lub jego składnikiem aktywnym.

Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa opartej o badanie *Wang 2004* wskazują na znaczącą w grupie leczonej ATO+ATRA (vs ATRA) redukcję częstości występowania objawów, takich jak: reakcje skórne, gorączka polekowa i bóle głowy (wszystkie AEs w stopniu 1 lub 2 nasilenia) oraz DIC, który jest poważnym objawem często towarzyszącym APL i może stanowić zagrożenie dla pacjenta.

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że ATO stosowany w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową niskiego lub pośredniego ryzyka cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem w skojarzeniu z ATRA jest tolerowane dobrze, biorąc pod uwagę kontekst terapeutyczny w postaci leczonej choroby oraz dostępnych alternatyw metod leczenia.

Wnioski

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej ATO stosowanego w skojarzeniu z ATRA w pierwszej linii leczenia ostrej białaczki promielocytowej z niskim lub pośrednim ryzykiem.

Analiza obejmuje porównanie z refundowaną technologią opcjonalną, tj. ATRA podawanym z chemioterapią

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Trisenox® wskazaniami do stosowania leku są indukcja remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z:

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

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

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem.

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji, a wnioskowane wskazanie jest zgodne względem wskazania rejestracyjnego.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania typu *head to head* bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (ATO+ATRA) z wybranym komparatorem (ATO+chemioterapia) w analizowanym wskazaniu.

Podsumowując wyniki niniejszej analizy, należy stwierdzić, iż **stosowanie ATO łącznie z kwasem all-trans-retynowym w pierwszej linii leczenia pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem, cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z obecnie refundowaną, stanowiącą aktualną praktykę i zalecaną przez polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne, opcją terapeutyczną w postaci ATRA podawanego z chemioterapią (opartą o idarubicynę, mitoksantron, metotreksat oraz 6-merkaptopurynę), w kluczowych parametrach obejmujących przeżycie, a mianowicie przeżycie całkowite, wolne od zdarzeń, wolne od choroby i nawrotów**. W związku z faktem, iż APL jest ciężką chorobą o często gwałtownym przebiegu, zagrażającą życiu, większość działań przeprowadzanych w ramach standardowego algorytmu postępowania koncentruje się na zapewnieniu pacjentom istotnej remisji choroby i maksymalnego wydłużenia czasu przeżycia. W związku z wprowadzeniem opcji leczenia wyłączających klasyczną chemioterapię antracyklinami na rzecz ATO, pojawia się możliwość uzyskania oprócz remisji wysokiej jakości (tj. wolnej od zdarzeń związanych z chorobą) także **poprawy jakości życia pacjentów**, która w przypadku pacjentów onkologicznych z ostrymi białaczkami powinna być tym bardziej istotna ze względu na wysoką toksyczność i uciążliwość dostępnych metod terapii.

Profil bezpieczeństwa ATO podawanego z ATRA jest akceptowalny w porównaniu z interwencją alternatywną. Częstości występowania istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak wczesne zgony, zgony po 60 dniach od rozpoczęcia leczenia oraz w fazie konsolidacji, wystąpienie MDS lub AML związanych z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane oraz utrata pacjentów z badania były zbliżone w obu grupach. Natomiast różnice w częstości raportowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu były na korzyść ATO+ATRA, a w przypadku niehematologicznych AEs o ciężkim nasileniu na korzyść interwencji ocenianej lub komparatora w zależności od fazy leczenia (indukcja i konsolidacja).

Pozytywna decyzja refundacyjna dla ATO wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem (przedłużenie życia, remisja choroby) oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów. Należy zauważyć, że obecnie stosowanie trójtlenku arsenu w leczeniu drugiego rzutu APL, jest w Polsce od niemalże 4 lat

(oraz wielu innych krajach) objęte refundacją ze środków publicznych i stosowane z powodzeniem w tej populacji pacjentów. Ponadto Ministerstwo Zdrowia w Polsce nadało następującą kategorię dostępności refundacyjnej: trójtlenek arsenu stosowany w chemioterapii w populacji pediatrycznej z ostrą białaczką promielocytową, co obok faktu, iż w wielu krajach (w tym Europy) ATO jest zarejestrowany i refundowany w pierwszej linii APL, stanowi istotny argument przemawiający za objęciem finansowaniem terapii z udziałem ATO we wnioskowanym wskazaniu w warunkach polskich.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [6];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [14].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [4].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym, (ang. *all-trans-retinoic acid*, ATRA) z ATRA podawanym z chemioterapią w leczeniu:

- 1) nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej z niskim lub pośrednim ryzykiem (wskazanie zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Populacja dorosłych pacjentów z: nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.
Interwencja	Produkt leczniczy Trisenox® (trójtlenek arsenu) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji + kwas all-trans-retynowy (ATRA)	Inna substancja czynna, inny schemat podawania
Komparatory	Indukcja remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej poprzez podawanie chemioterapii atracyklinowej w ramach terapii łączonej z kwasem all-trans-retynowym (ATRA +chemioterapia)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej: inna substancja czynna, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej).
Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ przeżycie całkowite (OS); ➤ całkowita remisja (CR; hematologiczna, molekularna); ➤ przeżycie wolne od choroby, zdarzeń i nawrotów (odpowiednio DFS, EFS, RFS); ➤ skumulowana częstość nawrotów choroby (CIR); ➤ wystąpienie nawrotu (hematologicznego, molekularnego); ➤ jakość życia pacjentów (QoL); <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony (ED); ➤ zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs (w stopniu 3-4 nasilenia); ➤ hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane; ➤ utrata pacjentów z badania; ➤ zespół różnicowania (DS); ➤ wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML) związanych z leczeniem; ➤ konieczność leczenia wspomagającego (podanie preparatów krwi, antybiotyków, czas pobytu w szpitalu). 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.
Typ badań	Badania z randomizacją Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)	➤ Krótki okres leczenia (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z krótkim okresem leczenia);

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania wtórne, ➤ Badania bez randomizacji, ➤ Badania przedkliniczne. ➤ Liczba pacjentów ≤25 (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne <20 pacjentów);
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania opublikowane; ➤ Publikacja pełnotekstowa a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne; ➤ Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania nieopublikowane; ➤ Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe.

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Analiza efektywności praktycznej – badanie typu *real-life experience* (dane z rejestru);
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - opublikowane badania obserwacyjne – wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność interwencji w postaci trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w analizowanej populacji pacjentów.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database* (dodatkowo).

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 18 listopada 2016 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (█).

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono – 2 przeglądy systematyczne. Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale Opublikowane przeglądy systematyczne.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);
 - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*).
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 18 listopada 2016 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (█). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (█). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia opublikowane w języku angielskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [4].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu*.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych wpisano słowo kluczowe: arsenic trioxide AND acute promyelocytic leukemia.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono odpowiednio, 32 i 5 rekordów.

Spośród nich 2 badania z bazy *Clinicaltrial.gov* spełniały kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Jedno randomizowane badanie kliniczne na etapie rekrutacji pacjentów, nie zostało opublikowane (brak wyników). Drugie, tj. próba kliniczna *APL0406* została opublikowana i włączona do niniejszej analizy. Spośród prób klinicznych odszukanych w rejestrze *Clinicaltrialsregister.eu* jedna spełniała predefiniowane kryteria włączenia oparte o schemat PICOS, tj. ww. badanie *APL0406*.

Szczegółowe informacje zamieszczono w załączniku Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku 9.1.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [6]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Dodatkowo wykorzystano skale Newcastle - Ottawa Scale (NOS) – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych) oraz AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [7, 8]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) < 5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥ 9 punktów – przegląd o wysokiej jakości [1]. Wiarygodność badań jednoramiennych oceniono w oparciu o skalę NICE.

Aktualny formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR zamieszczono w Załączniku 9.5.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [6, 15, 16, 17]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [6, 15]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [18].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [6], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [6].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference*; *difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [6]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [6] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I² [6]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć

znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [6]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [6].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników, jednego lub większej liczby z włączonych badań, błędem systematycznym.

Odrębnie rozważać należy sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [6]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pól zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*
- *NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (ang. Center for Reviews and Dissemination);*
- *AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality),*

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 18. listopada 2016 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W związku ze zidentyfikowaniem i uwzględnieniem w niniejszej analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych pochodzących również z ostatnich lat (m.in. lata 2013-2016) odnoszenie się do wyników opracowań wtórnych pochodzących sprzed roku 2013 jest bezzasadne (mała liczba włączonych badań, zbyt duża rozbieżność pomiędzy zakresem czasowym przeprowadzonego wyszukiwania).

W związku z powyższym, poniżej zostaną przedstawione rezultaty najbardziej aktualnych analiz (cztery ostatnie lata tj. 2013 r. - 2016 r.) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO.

Dla określonego przedziału czasowego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną (skuteczność i bezpieczeństwo) terapii z użyciem ATO w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową: *Ma et al. 2016* [1] oraz *Wu et al. 2016* [2]. W poniższej tabeli ujęto podsumowanie obu opracowań, z uwzględnieniem metod, kryteriów doboru prób klinicznych oraz uzyskanych wyników.

Tabela 2. Skuteczność - Tabelaryczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Ma 2016 Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności ATRA+ATO i ATRA z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu w APL</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: <i>PubMed, Web of Science, Cochrane Library i abstrakty American Society of Hematology</i></p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do lutego 2016</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną APL</p> <p>Interwencja: ATRA+ATO w grupach <u>niskiego i pośredniego</u> ryzyka; w grupie <u>wysokiego</u> ryzyka: ATRA+ATO z dodatkową chemioterapią lub ATRA+ATO z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD33 skoniugowanymi z cytostatykiem (gemtuzumab ozagamicin)</p> <p>Komparatory: ATRA z chemioterapią atracyklinową</p> <p>Metodyka: prospektywne badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (RCT) lub bez randomizacji (CCT)</p> <p>Punkty końcowe: całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), odsetek remisji całkowitych (CR), częstość nawrotów (<i>relapse rate</i>), współczynnik wczesnych zgonów w trakcie indukcji (ED)</p>	<p>Włączone badania: 3 badania (2 RCT i 1 CCT), obejmujące łącznie 585 pacjentów</p> <p>Wyniki: Na podstawie przeprowadzonej analizy ilościowej wykazano lepsze wyniki leczenia z użyciem ATRA+ATO w porównaniu z ATRA z chemioterapią w zakresie: OS (współczynnik ryzyka - <i>hazard ratio</i> [HR] = 0.44, 95% przedział ufności [95%CI]: 0,24–0,82, p = 0,009); EFS ([HR] = 0.38, [95%CI]: 0,22–0,67, p = 0,009); CR (ryzyko względne <i>relative risk</i> [RR] = 1,05; 95% CI: 1,01–1,10; p = 0,03) oraz niższą częstotliwość nawrotów ([RR] = 0,17 [95%CI]: (0,08-0,37), p = 0,00001), odsetek ED nie różnił się między grupami</p> <p>Wnioski: dla większości analizowanych punktów końcowych terapia ATRA+ATO stanowiła korzystniejszą opcję ze względu na wyższą skuteczność (wyższe EFS, OS, CR) i mniejsze zagrożenie nawrotami; powołując się na poszczególne badania autorzy sugerują również potencjalnie korzystny efekt ATRA+ATO w kontekście bezpieczeństwa i jakości życia pacjenta, jednak – prawdopodobnie z powodu braku kompletnych i porównywalnych danych z wszystkich trzech badań – brak systematycznej analizy statystycznej wspierającej te tezy</p>
<p>Wu 2016 Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności różnych mono- i politerapii w leczeniu pierwszego rzutu w APL</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną APL</p> <p>Interwencja: terapia ATRA+ATO</p>	<p>Włączone badania: 14 RCT z lat 1999-2015 z łączną liczbą 1407 uczestników, dla opisywanego porównania ATRA+ATO z ATRA + chemioterapia łączna liczba pacjentów (zebrana z prac zawierających odpowiednie grupy kliniczne) wyniosła odpowiednio: N = 597 dla grupy ATRA+ATO i N = 297 dla grupy ATRA + chemioterapia.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: <i>PubMed, Embase, Cochrane</i>, rejestry badań (<i>clinicaltrials.gov, ISRCTN.org</i>) oraz <i>Google Scholar</i></p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do grudnia 2015</p>	<p>Komparatory: monoterapie ATO, ATRA, terapie łączone: ATRA + chemioterapia oraz ATRA + doustne podanie realgaru (tetrasiarczku tetraarsenu) z ekstraktami z ziół: <i>Indigo naturalis</i> i <i>Salvia miltiorrhiza</i> (RIF) [rationale: RIF jest tradycyjnym lekiem w medycynie chińskiej; realgar ma efekt potencjalnie analogiczny do ATO, użyte zioła zawierają substancje czynne o postulowanym działaniu cytostatycznym]; <u>przedstawione tu podsumowanie wyników ograniczone będzie do porównania pomiędzy ATRA+ATO a ATRA + chemioterapia</u></p> <p>Metodyka: badania RCT porównujące co najmniej dwie z wyżej wymienionych terapii</p> <p>Punkty końcowe: całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), odsetek remisji całkowitych (CR), współczynnik zgonów w trakcie pierwszych 30 dni leczenia (ED)</p>	<p>Wyniki: na podstawie metaanalizy stwierdzono wyższą przeżywalność u pacjentów leczonych ATRA+ATO: całkowitą OS ([HR] = 0,46, [95%CI]: 0,22-0,94, p = 0,03) i wolną od zdarzeń EFS ([HR] = 0,33, [95%CI]: 0,19-0,58, p = 0,0001), jak również wyższe szanse na wystąpienie całkowitej remisji CR ([OR] = 2,43, [95%CI]: 1,00-5,89, p = 0,05). Nie stwierdzono różnic w ED pomiędzy grupami. W analizie podgrup, w której ujęto wyłącznie pacjentów z grup ryzyka <u>niskiego i pośredniego</u> (a więc pacjentów będących populacją docelową niniejszej analizy dla leku Trisenox®) konkluzje w stosunku do OS ([HR] = 0,35, [95%CI]: 0,15-0,82, p = 0,02) oraz EFS ([HR] = 0,32, [95%CI]: 0,17-0,61, p = 0,001) były identyczne – ATRA+ATO cechowało się wyższą skutecznością.</p> <p>Wnioski: Na podstawie tej analizy autorzy konkludują, że terapie z użyciem związków arsenu (ATRA+ATO oraz niewyszczególniony tu, lecz również cechujący się wyższą w porównaniu z innymi grupami skutecznością RIF) są „optymalnym” leczeniem w nowo zdiagnozowanym APL i powinny być zarekomendowane jako standardowe leczenie pierwszego rzutu. Tu również autorzy stawiają tezę o możliwej przewadze ATRA+ATO nad leczeniem zawierającym cytostatyki, bazując ten pogląd na częściowej analizie danych z jednej z prac (<i>Lo-Coco et al. 2013</i>), tutaj jednak również brak systematycznej analizy dla punktów końcowych związanych z działaniami niepożądanymi i jakością życia.</p>

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRÓJTLENKU ARSENU PODAWANYM W SKOJARZENIU Z ATRA W PORÓWNANIU Z ATRA I CHEMIOTERAPIĄ W PIERWSZEJ LINII LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ PROMIELOCYTOWĄ (APL) Z NISKIM LUB POŚREDNIM RYZYKIEM

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane, opublikowane próby kliniczne (*podtyp II A*), porównujące efektywność kliniczną stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA + chemioterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem: badanie *APL0406 (Lo-Coco 2013 [3], Lo-Coco 2016-updated analysis [4], Platzbecker 2016-extended cohort [5], Efficace 2014-QoL [6])* oraz badanie *AML-17 (Burnett 2015) [7]*.

3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Oba badania uwzględnione w niniejszej analizie, tj. *APL0406* i *AML-17*, zaprojektowano, jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne typu *open-label*. Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał maskowaniu. W badaniu *APL0406* zastosowano randomizację centralną ze stratyfikacją dla każdego ośrodka. Pacjentów poddawano randomizacji po weryfikacji spełnienia kryteriów włączenia w systemie internetowym. W próbie klinicznej *AML-17* w celu alokacji pacjentów do grup wykorzystano metodę komputerowej minimalizacji, w której parametrami minimalizacji były: wiek pacjentów, stan zdrowia wg skali WHO oraz podział na grupy pacjenci nowo zdiagnozowani vs zdiagnozowani wcześniej. W badaniu *APL0406* przyjęto hipotezę *noninferiority*, natomiast autorzy próby klinicznej *AML-17* przyjęli hipotezę badawczą *superiority*. W obu pracach zamieszczono informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu obserwacji wraz z przyczynami utraty z badania.

Do badania *APL0406* zakwalifikowano pacjentów w wieku 18-71 lat z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem, natomiast w ramach próby klinicznej *AML-17* uwzględniono populację pacjentów w wieku ≥ 16 r.ż. z nowo zdiagnozowaną APL, przy czym ujęto chorych ze wszystkimi poziomami ryzyka, tj. niskim, pośrednim i wysokim. W badaniu *AML-17* pacjenci, u których liczba białych krwinek (WBC) wynosiła $<10 \times 10^9/l$, stanowili 74 vs 77%, odpowiednio w grupach leczonych trójtlenkiem arsenu w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ATRA) vs ATRA podawanym z chemioterapią (której schemat szczegółowo opisano w rozdziale 9.1.).

Kluczowym czynnikiem stanowiącym podstawę do uznania, iż oba włączone od niniejszej analizy cechowała heterogeniczność metodologiczna były różnice związane ze schematem podawania ATO. W badaniu *APL0406* trójtlenek arsenu podawano w dawce 0,15 mg/kg/dzień zarówno w fazie indukcji jak i konsolidacji (a więc w sposób zgodny z zapisami zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego), natomiast w próbie klinicznej *AML-17*, ATO podawano w dawce 0,3 mg/kg/dzień (w dniach 1-5) oraz 0,25 mg/kg/dzień (2 razy na tydzień aż do uzyskania całkowitej remisji). W związku z tym, iż odmienne dawkowanie interwencji ocenianej może w sposób istotny rzutować na analizowane wyniki, przeprowadzenie metaanalizy mogłoby być obciążone znaczącym błędem, co wiąże się także z wysokim ryzykiem niepoprawnego wnioskowania opartego o takie oszacowania.

Wszystkie wyniki analizowane w ramach badania *APL0406* dotyczyły wnioskowanej populacji pacjentów, tj. z nowo zdiagnozowaną APL niskiego lub pośredniego ryzyka.

Część wyników w badaniu *AML-17* ujęto z wyszczególnieniem populacji pacjentów z APL niskiego lub pośredniego ryzyka leczoną w ramach pierwszej linii terapii (tj. 4-letnie przeżycie wolne od zdarzeń – EFS, 4-letnie przeżycie całkowite ogółem oraz bez uwzględnienia wczesnej śmiertelności – OS, zespół różnicowania – DS). Punkty końcowe, które z definicji były zbieżne w obu próbach klinicznych i dotyczyły wnioskowanej populacji pacjentów, oceniano dla odmiennych okresów obserwacji (EFS oraz OS w badaniu *APL0406* analizowano dla 24 i 50 miesięcy, natomiast w próbie klinicznej *AML-17* dla 4 lat; DS – 34,4 oraz 40,6 miesięcy w badaniu *APL0406* oraz 30,5 miesięcy w *AML-17*).

Pozostałe parametry analizowane w ramach oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji w próbie klinicznej, której wyniki opublikowano w *Burnett 2015 (AML-17)*, przedstawiono dla populacji ogółem (~20% pacjentów w obu grupach z APL wysokiego ryzyka).

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż obie próby kliniczne włączone do analizy głównej cechowały się niskim ryzykiem błędu (badania o wysokiej wiarygodności).

Podsumowując, zidentyfikowano istotne różnice w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami *APL0406* i *AML-17*, tym samym odnotowano wystąpienie heterogeniczności metodologicznej i klinicznej uniemożliwiających proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań w ramach metaanalizy.

3.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA podawanego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne, tj. badanie APL0406 (Lo-Coco 2013, Lo-Coco 2016-updated analysis, Platzbecker 2016-extended cohort, Efficace 2014-QoL) oraz badanie AML-17 (Burnett 2015).

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności ATO + ATRA w porównaniu z ATRA + chemioterapia (CT) w analizowanym wskazaniu.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia (APL0406, AML-17)

Punkt końcowy/populacja		Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	MD (95% CI)	Wartość p*	
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	Populacja ITT dla populacji podstawowej	APL0406	ATO+ATRA	74	34,4 m-ce	72 (97%)	11% (2; 22)	0,02 dla superiority	
			ATRA+CT	76		65 (86%)			
	Populacja PP dla populacji podstawowej		ATO+ATRA	66	64 (97%)	12% (2; 23)	<0,001 dla noninferiority		
			ATRA+CT	72	61 (85%)				
						% (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p*	
	Extended cohort		ATO+ATRA	127	40,6 m-cy	98,3% (95,9; 100)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<0,001	
			ATRA+CT	136		86,8% (81,1; 92,8)			
			Updated analysis (ITT)						
			ATO+ATRA	77	53 m-ce	96% (92; 100)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,003	
	ATRA+CT		79	81% (73; 91)					
50-miesięczne	Extended cohort	ATO+ATRA	127	40,6 m-cy	97,3 (94,3; 100)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<0,001		
		ATRA+CT	136		80,0% (72,9; 88,0)				

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

4-letnie	AML-17 (populacja ogółem)	ATRA+CT	119	30,5 m-cy	70% (56-80)	0,35 (0,18; 0,68)	0,002		
		ATO+ATRA	116		91% (84-95)				
	AML-17 (populacja low risk)	ATRA+CT	91		71% (55-83)	0,34 (0,15; 0,75)	0,008		
		ATO+ATRA	86		92% (84-97)				
Punkt końcowy/populacja	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)	Wartość p*	
Remisja całkowita (CR)	Populacja podstawowa	ATO+ATRA	77	34,4 m-cy	77 (100%)	9,37 (0,49; 180,04)	nd	0,18	
		ATRA+CT	79		75 (95%)				
	ogółem	APL0406 Extended cohort	ATO+ATRA	127	40,6 m-cy	127 (100%)	9,0 (0,46; 176,71)	nd	0,15
			ATRA+CT	136		132 (97%)			
	Potwierdzona molekularnie	AML-17	ATO+ATRA	116	30,5 m-cy	109 (94%)	1,91 (0,73; 4,97)	nd	0,19
			ATRA+CT	119		106 (89%)			
			ATO+ATRA	116	60 dni	106 (91%)	1,41 (0,60; 3,32)	nd	0,43
			ATRA+CT	119		105 (88%)			
ATO+ATRA	82	60 dni	46 (56%)	0,47 (0,24; 0,93)	6 (4; 48)	0,03			
ATRA+CT	74		54 (73%)						
Punkt końcowy/populacja	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Mediana (IQR)	MD (95% CI)	Wartość p		
Czas do wystąpienia CR (potwierdzonej molekularnie), dni	AML-17	ATO+ATRA	116	30,5 m-cy	111 (61-140)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,055		
		ATRA+CT	119		83 (65-124)				

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Punkt końcowy/populacja		Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	% (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p	
Przeżycie całkowite (OS)	24-miesięczne	Populacja podstawowa	ATO+ATRA	77	34,4 m-ce	99% (96; 100)	Brak możliwości oszacowania HR	0,02	
			ATRA+CT	79		91% (85; 97)			
	50-miesięczne	Extended cohort	ATO+ATRA	127	40,6 m-cy	99,2% (97,7; 100)	Brak możliwości oszacowania HR	0,0073	
			ATRA+CT	136		94,8% (91,1; 98,6)			
	50-miesięczne	Updated analysis (ITT)	ATO+ATRA	77	53 m-ce	99% (96-100)	Brak możliwości oszacowania HR	0,006	
			ATRA+CT	79		88% (81-96)			
	50-miesięczne	Extended cohort	ATO+ATRA	127	40,6 m-cy	99,2% (97,7; 100)	Brak możliwości oszacowania HR	0,0073	
			ATRA+CT	136		92,6% (87,9; 97,5)			
	4-letnie		AML-17 (populacja ogółem)	ATRA+CT	119	30,5 m-cy	89% (81-93)	0,60 (0,26; 1,42)	0,25
				ATO+ATRA	116		93% (86-96)		
			AML-17 (populacja low risk)	ATRA+CT	91	30,5 m-cy	90% (81-95)	0,47 (0,16-1,39)	0,17
				ATO+ATRA	86		95% (86-98)		
4-letnie przeżycie całkowitej (OS) – bez uwzględnienia wczesnej śmiertelności (pierwsze 30 dni)		AML-17 (populacja ogółem)	ATO+ATRA	116	30,5 m-cy	97% (90-99)	Brak możliwości oszacowania HR	Brak różnic pomiędzy grupami	
			ATRA+CT	119		94% (88-97)			
		AML-17 (populacja low risk)	ATO+ATRA	86**	30,5 m-cy	96% (87-99)	Brak możliwości oszacowania HR	Brak różnic pomiędzy grupami	
			ATRA+CT	92**		94% (86-97)			
Skumulowana częstość	24-miesięczne	Populacja podstawowa	ATO+ATRA	76	34,4 m-cy	1% (0; 4)	Brak możliwości oszacowania HR	0,24	
			ATRA+CT	73		6% (0; 11)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

występowania nawrotów (CIR)											
występowania nawrotów (CIR)	Extended cohort	ATO+ATRA	127	40,6 m-cy	0,9 (0,0; 2,7)	Brak możliwości oszacowania HR	0,0013				
		ATRA+CT	136		8,2 (3,3; 13,2)						
	50-miesięczne – Extended cohort	ATO+ATRA	127	40,6 m-cy	1,9 (0,0; 4,5)	Brak możliwości oszacowania HR	0,0013				
		ATRA+CT	136		13,9 (7,1; 20,6)						
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Mediana (zakres)	MD (95% CI)	Wartość p					
Kinetyka choroby resztkowej (MRD)	W okresie od diagnozy do zakończenia indukcji	APL0406	ATO+ATRA	77	2,91 (0,27; 8,85)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,27				
			ATRA+CT	79	3,13 (0,26; 9,94)						
	W okresie od zakończenia indukcji do zakończenia 3ciego cyklu konsolidacji		ATO+ATRA	77	5,37 (0,00; 8,46)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,72				
			ATRA+CT	79	5,52 (0,00; 8,00)						
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p				
Ocena jakości życia, liczba punktów	Ogólny stan zdrowia/QOL	APL0406	Po indukcji	75	34,4 m-cy	ATO+ATRA	67,2 (21,8)	2,50 (-4,86; 9,86)	0,51		
			ATRA+CT			75	64,7 (24,1)				
			Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA		72	72,7 (22,1)	-0,20 (-7,74; 7,34)	0,96		
			ATRA+CT	70		72,9 (23,4)					
	Funkcjonow. fizyczne	APL0406	Po indukcji	75	34,4 m-cy	ATO+ATRA	80,9 (21,5)	5,30 (-1,91; 12,5)	0,15		
			ATRA+CT			75	75,6 (23,5)				
			Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA		72	80,6 (20,6)	-1,30 (-8,23; 5,63)	0,71		
			ATRA+CT	70		81,9 (21,5)					
Po indukcji	ATO+ATRA	75	68,0 (34,8)	5,50 (-6,18; 17,18)	0,36						

Funkcjonow. w rolach życiowych	Po 3. cyklu konsolidacji	ATRA+CT 75	62,5 (38,1)		
		ATO+ATRA 72	72,4 (29,7)		
		ATRA+CT 70	75,8 (31,0)	-3,40 (-13,39; 6,59)	0,51
		ATO+ATRA 75	81,2 (21,0)		
Funkcjonow. emocjonalne	Po indukcji	ATRA+CT 75	76,8 (23,0)	4,40 (-2,65; 11,45)	0,22
	Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA 72	74,7 (24,0)		
		ATRA+CT 70	79,6 (25,1)	-4,90 (-12,98; 3,18)	0,24
		ATO+ATRA 75	87,2 (21,1)		
Funkcjonow. poznawcze	Po indukcji	ATRA+CT 75	81,4 (23,1)	5,80 (-1,28; 12,88)	0,11
	Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA 72	80,8 (24,5)		
		ATRA+CT 70	82,4 (25,8)	-1,60 (-9,88; 6,68)	0,71
		ATO+ATRA 75	68,8 (30,2)		
Funkcjonow. społeczne	Po indukcji	ATRA+CT 75	72,4 (33,1)	-3,60 (-13,74; 6,54)	0,49
	Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA 72	77,5 (26,5)		
		ATRA+CT 70	78,0 (27,6)	-0,50 (-9,40; 8,40)	0,91
		ATO+ATRA 75	29,1 (25,7)		
Zmęczenie	Po indukcji	ATRA+CT 75	38,4 (28,1)	-9,30 (-17,92; -0,68)	0,03
	Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA 72	29,8 (26,4)		
		ATRA+CT 70	27,9 (27,4)	1,90 (-6,95; 10,75)	0,67
Nudności /wymioty	Po indukcji	ATO+ATRA 75	3,1 (13,9)		
		ATRA+CT 75	8,3 (15,2)	-5,2 (-9,86; -0,54)	0,03

	Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA	72	5,3 (13,1)	-0,40 (-4,78; 3,98)	0,86
		ATRA+CT	70	5,7 (13,5)		
Ból	Po indukcji	ATO+ATRA	75	16,1 (25,3)	5,00 (-3,51; 13,51)	0,25
		ATRA+CT	75	11,1 (27,8)		
	Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA	72	16,9 (26,3)	-0,30 (-9,14; 8,54)	0,95
		ATRA+CT	70	17,2 (27,4)		
Duszność	Po indukcji	ATO+ATRA	75	15,8 (24,8)	-0,50 (-8,81; 7,81)	0,91
		ATRA+CT	75	16,3 (27,1)		
	Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA	72	16,7 (26,6)	-0,80 (-9,72; 8,12)	0,86
		ATRA+CT	70	17,5 (27,6)		
Bezsenność	Po indukcji	ATO+ATRA	75	16,2 (28,7)	-3,20 (-12,83; 6,43)	0,52
		ATRA+CT	75	19,4 (31,4)		
	Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA	72	21,2 (30,0)	1,80 (-8,27; 11,87)	0,73
		ATRA+CT	70	19,4 (31,2)		
Utrata apetytu	Po indukcji	ATO+ATRA	75	5,6 (22,6)	-7,10 (-14,69; 0,49)	0,07
		ATRA+CT	75	12,7 (24,8)		
	Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA	72	5,3 (19,9)	-2,80 (-9,53; 3,93)	0,42
		ATRA+CT	70	8,1 (21,0)		
Zaparcia	Po indukcji	ATO+ATRA	75	14,5 (30,5)	-6,10 (-16,34; 4,14)	0,24
		ATRA+CT	75	20,6 (33,4)		
	Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA	72	5,3 (27,6)	-2,40 (-11,65; 6,85)	0,61
		ATRA+CT	70	7,7 (28,6)		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

	Biegunki	Po indukcji	ATO+ATRA	75		8,6 (20,6)	-0,90 (-7,80; 6,00)	0,80
			ATRA+CT	75		9,5 (22,5)		
		Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA	72		7,8 (15,9)	5,50 (0,20; 10,80)	0,04
			ATRA+CT	70		2,3 (16,3)		
	Trudności finansowe	Po indukcji	ATO+ATRA	75		bd	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	
			ATRA+CT	75		bd		
		Po 3. cyklu konsolidacji	ATO+ATRA	72		bd		
			ATRA+CT	70		bd		
Punkt końcowy		Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
Ocena jakości życia, liczba punktów	Ogólny stan zdrowia [^]	AML-17	ATO+ATRA	73	3 m-ce	67 (5)	5,00 (-11,86; 21,86)	0,56
			ATRA+CT	64		62 (7)		
			ATO+ATRA	69	6 m-cy	73 (5)	1,00 (-11,55; 13,55)	0,88
			ATRA+CT	70		72 (4)		
			ATO+ATRA	69	12 m-cy	77 (5)	0,00 (-13,86; 13,86)	1,00
			ATRA+CT	63		77 (5)		
			ATO+ATRA	54	18 m-cy	81 (4)	8,00 (-6,13; 22,13)	0,27
			ATRA+CT	49		73 (6)		
							Effect size (95% CI)	Wartość p
		Funkcjonowanie ogólne	AML-17	ATO+ATRA		30,5 m-cy	nd	2,17 (-2,79; 7,12)
			ATRA+CT	bd				
	Funkcjonowanie fizyczne		ATO+ATRA				2,98 (-1,77; 7,74)	0,22

	ATRA+CT		
Funkcjonowanie w rolach życiowych	ATO+ATRA	6,74 (0,26; 13,21)	0,04
	ATRA+CT		
Funkcjonowanie emocjonalne	ATO+ATRA	3,82 (-1,80; 9,43)	0,18
	ATRA+CT		
Funkcjonowanie poznawcze	ATO+ATRA	5,95 (0,26; 11,63)	0,04
	ATRA+CT		
Funkcjonowanie społeczne	ATO+ATRA	2,24 (-4,14; 8,61)	0,49
	ATRA+CT		
Zmęczenie	ATO+ATRA	4,39 (-1,73; 10,51)	0,16
	ATRA+CT		
Nudności/wymioty	ATO+ATRA	-1,43 (-4,86; 2,01)	0,41
	ATRA+CT		
Ból	ATO+ATRA	1,80 (-4,61; 8,22)	0,58
	ATRA+CT		
Duszność	ATO+ATRA	4,97 (-0,31; 10,25)	0,06
	ATRA+CT		
Bezsenna	ATO+ATRA	4,76 (-2,71; 12,23)	0,21
	ATRA+CT		
Utrata apetytu	ATO+ATRA	3,74 (-2,66; 10,13)	0,25
	ATRA+CT		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Zaparcia	ATO+ATRA						
	ATRA+CT					3,09 (-1,10; 7,28)	0,15
Biegunki	ATO+ATRA						
	ATRA+CT					-2,93 (-6,90; 1,04)	0,15
Trudności finansowe	ATO+ATRA						
	ATRA+CT					3,54 (-3,84; 10,93)	0,35
Punkt końcowy/populacja	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	% (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p
Przeżycie wolne od choroby (DFS)	Populacja podstawowa	ATO+ATRA	77	34,4 m-cy	97% (94; 100)	nd	0,11
		ATRA+CT	79		90% (84; 97)		
	Extended cohort	ATO+ATRA	127	40,6 m-cy	98,3% (95,9; 100)	nd	<0,001
		ATRA+CT	136		89,4% (84,1; 95,0)		
	50-miesięczne – Extended cohort	ATO+ATRA	127	40,6 m-cy	97,3% (94,3; 100)	nd	<0,001
		ATRA+CT	136		82,6% (75,6; 90,3)		
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)	potw. morfologicznie	ATO+ATRA	116	30,5 m-cy	97% (90-99)	0,24 (0,09; 0,60)	0,004
		ATRA+CT	119		78% (63-88)		
	potw. molekularnie	ATO+ATRA	116	30,5 m-cy	98% (91-99)	0,17 (0,08; 0,39)	<0,0001
		ATRA+CT	119		70% (62-83)		
Wystąpienia nawrotu	morfologicznego (hematologicznego)	ATO+ATRA	116	30,5 m-cy	1% (0,1-7)	0,16 (0,06; 0,46)	0,0007
		ATRA+CT	119		18% (10-34)		
	molekularnego	ATO+ATRA	116	30,5 m-cy	0%	0,12 (0,05; 0,30)	<0,0001
		ATRA+CT	119		27% (18-45)		

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^wartości dla tego punktu końcowego odczytano z wykresu przy użyciu programu TechDig.; #dane dotyczą fazy indukcji

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z dwóch badań z randomizacją (APL0406 i AML-17) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. ATO+ATRA w porównaniu do ATRA+chemioterapia, w ocenie następujących punktów końcowych dla populacji nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem:

- 1) Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS):
 - a) 24-miesięczne (zarówno dla populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji jak i *extended cohort* z 40,6 miesięcznym *follow-up*, w badaniu APL0406);
 - b) 50-miesięczne (dla obu ww. populacji z badania APL0406);
 - c) 4-letnie (zarówno dla populacji ogólnej jak i *low-intermediate risk*);
- 2) Przeżycie wolne od choroby (DFS):
 - a) 24-miesięczne (dane z badania APL0406 – *extended cohort*);
 - b) 50-miesięczne (APL0406 – *extended cohort*);
- 3) Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) – potwierdzone zarówno morfologicznie jak i molekularnie (AML-17);
- 4) Wystąpienie nawrotu – morfologicznego i molekularnego (dane z badania AML-17);
- 5) Przeżycie całkowite (OS):
 - a) 24-miesięczne (dotyczy populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji oraz *extended cohort* z 40,6 miesięcznym *follow-up*, w badaniu APL0406);
 - b) 50-miesięczne (dla populacji *extended cohort* oraz *updated analysis* przeprowadzonej dla 50,3 miesięcznego okresu obserwacji);
- 6) Skumulowana częstość występowania nawrotów (CIR):
 - a) 24-miesięczna (dla 40,6 miesięcznego *follow-up* – *extended cohort* z badania APL0406);
 - b) 50-miesięczna (populacja *extended cohort* w próbie klinicznej APL0406);
- 7) Ocena jakości życia (w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30):
 - a) Zmęczenie (oceniane po indukcji) – wg autorów badania, różnica pomiędzy grupami była klinicznie istotna na korzyść ATO+ATRA (APL0406);
 - b) Nudności/wymioty (w czasie indukcji leczenia) – istotność kliniczna (APL0406);
 - c) Funkcjonowanie w rolach życiowych – dane dla 30,5 miesięcznego okresu obserwacji (AML-17);
 - d) Funkcjonowanie poznawcze (AML-17, *follow-up* 30,5 miesięcy).

Niewielkie różnice (brak istotności statystycznej) aczkolwiek istotne kliniczne (wg autorów badania) na korzyść ATO+ATRA zanotowano także w przypadku następujących parametrów oceny jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie poznawcze, utrata apetytu oraz zaparcia, notowane w okresie indukcji leczenia.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji opcjonalnej (dla porównania ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia), w analizowanej populacji pacjentów zanotowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- 1) Remisja całkowita (CR): potwierdzona molekularnie (po 60 dniach obserwacji w badaniu AML-17 ogółem (należy w tym miejscu podkreślić, iż u części ~20%) pacjentów włączonych do tej próby klinicznej zdiagnozowano APL wysokiego ryzyka);

2) Ocena jakości życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30):

a) Biegunki (oceniane po 3. cyklu indukcji) – istotność kliniczna (badanie *APL0406*).

W próbie klinicznej *APL0406* analizowano także: remisję całkowitą ogółem (CR, dla populacji podstawowej z badania *APL0406*, okres obserwacji wynosił 34,4 miesiący) oraz kinetykę choroby resztkowej (MRD) w okresie od diagnozy do zakończenia indukcji oraz od zakończenia indukcji do ukończenia trzeciego cyklu konsolidacji. Przeprowadzone obliczenia nie wykazały statystycznie znamiennych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w obu ocenianych parametrach.

W badaniu *AML-17* analizowano także: czas do wystąpienia całkowitej remisji choroby (potwierdzonej molekularnie, 4-letnie przeżycie całkowite bez uwzględnienia wczesnej śmiertelności (pierwsze 30 dni) (w tym dla wydzielonej populacji pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem. Analiza wyników ww. punktów końcowych wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą (ATO+ATRA) a komparatorem (ATRA+chemioterapia).

Statystycznie istotnych różnic dla analizowanego porównania nie odnotowano również w obu włączonych do analizy głównej badaniach (*APL0406*, *AML-17*) w przypadku następujących parametrów oceny jakości życia: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie ogólne, funkcjonowanie fizyczne (mimo istotności klinicznej wyniku w badaniu *APL0406*), funkcjonowanie w rolach życiowych (*APL0406*), funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze (w badaniu *APL0406* – mimo istotności klinicznej wyniku), funkcjonowanie społeczne, zmęczenie (po 3 cyklu konsolidacji w *APL0406* i ogółem w *AML-17*), nudności/wymioty (po 3 cyklu konsolidacji w *APL0406* i ogółem w *AML-17*), ból, duszność, bezsenność, utrata apetytu (mimo istotności klinicznej wyniku w badaniu *APL0406*), zaparcia (mimo istotności klinicznej wyniku, po indukcji w badaniu *APL0406*), biegunki (po indukcji w badaniu *APL0406* oraz ogółem w *AML-17*) oraz trudności finansowe (oceniane jedynie w *AML-17*).

Analizując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, iż większość parametrów ocenianych w ramach próby klinicznej *AML-17* obejmowało populację pacjentów ogółem bez podziału na stopnie ryzyka ostrej białaczki promielocytowej (tj. ~20% pacjentów miało postać APL wysokiego ryzyka), natomiast do badania *APL0406* włączono jedynie chorych z APL od niskiego do pośredniego ryzyka.

3.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z ATRA w porównaniu z ATRA podawanego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne, tj. badanie *APL0406* (*Lo-Coco 2013, Platzbecker 2016-extended cohort*) oraz badanie *AML-17* (*Burnett 2015*).

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania ATO + ATRA w porównaniu z ATRA + chemioterapia w analizowanym wskazaniu.

Tabela 4. Ocena bezpieczeństwa dla porównania ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia (*APL0406, AML-17*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR [95% CI]* / HR	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*	
Zespół różnicowania, n (%)	<i>AML-17</i> (podgrupa <i>low-intermediate risk</i>)	ATO+ATRA	30,5 m-cy	86**	23 (26,7%)*	1,87 (0,90; 3,89)	nd	0,09	
		ATRA+CT		92**	15 (16,3%)*				
	Populacja podstawowa	ATO+ATRA	34,4 m-cy	77	15 (19%)	1,23 (0,54; 2,79)	nd	0,62	
		ATRA+CT		79	13 (16%)				
	Umiarkowany st. nasilenia	<i>APL0406*</i>	ATO+ATRA	40,6 m-cy	123*	16 (13)	1,99 (0,85; 4,70)	nd	0,12
			ATRA+CT		129*	9 (7)			
	Ciężki stopień nasilenia	ATO+ATRA	40,6 m-cy	125*	5 (4)	0,65 (0,21; 2,05)	nd	0,46	
		ATRA+CT		133*	8 (6)				
	nieokreślony	ATO+ATRA	40,6 m-cy	129	4 (3)*	1,06 (0,26; 4,37)	nd	0,93	
		ATRA+CT		137	4 (3)*				
	Prowadzący do zgonu	ATO+ATRA	40,6 m-cy	129	0 (0)	Peto 0,14 (0,01; 2,29)	nd	0,17	
		ATRA+CT		137	2 (1)*				

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Leukocytoza (WBC > 10x10 ⁹ /l) w czasie indukcji^^	Populacja podstawowa	APL0406	ATO+ATRA	34,4 m-cy	74	35 (47%)	2,83 (1,42; 5,64)	5 (3; 13)	0,003	
			ATRA+CT		79	19 (24%)				
	Extended cohort	APL0406	ATO+ATRA	40,6 m-cy	129	56 (43)	205,23 (13,01; 3236,47)	3 (2; 3)	<0,001	
			ATRA+CT		137	0 (0)				
Wczesne zgony (ang. early death, ED)	30-dniowa śmiertelność	AML-17	ATRA+CT	-	119	7 zgonów 6% (3-12)	HR 0,72 (0,23; 2,31)	nd	0,56	
			ATO+ATRA		116	5 zgonów 4% (2-10)				
	60-dniowa śmiertelność	AML-17	ATRA+CT	-	119	11 zgonów 9% (5-16)	HR 0,55 (0,21; 1,43)	nd	0,22	
			ATO+ATRA		116	6 zgonów 5% (2-11)				
	Populacja podstawowa	APL0406	ATO+ATRA	34,4 m-cy	77	0 (0)	0,11 (0,01; 2,05)	nd	0,14	
			ATRA+CT		79	4 (5)				
		Extended cohort	APL0406	ATO+ATRA	40,6 m-cy	129	0 (0)	0,11 (0,01; 2,16)	nd	0,15
				ATRA+CT		137	4 (3)			
Przyczyny zgonów po 60 dniach, n (%)	Sercowe	AML-17	ATO+ATRA	60 dni	116	3 (2,6)*	1,26 (0,38; 139,97)	nd	0,19	
			ATRA+CT		119	0 (0)*				
	Infekcje	AML-17	ATO+ATRA	60 dni	116	1 (0,9)*	0,34 (0,03; 3,28)	nd	0,35	
			ATRA+CT		119	3 (2,5)*				
	Niewydolność nerek	AML-17	ATO+ATRA	60 dni	116	1 (0,9)*	1,03 (0,06; 16,51)#	nd	0,99	
			ATRA+CT		119	1 (0,8)*				
	Krwotoki	AML-17	ATO+ATRA	60 dni	116	0 (0)*	0,14 (0,01; 2,80)	nd	0,20	
			ATRA+CT		119	3 (2,5)*				

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

	Płucne		ATO+ATRA	116	0 (0)*	0,20 (0,01; 4,25)	nd	0,30	
			ATRA+CT	119	2 (1,7)*				
	Progresja choroby		ATO+ATRA	116	0 (0)*	0,20 (0,01; 4,25)	nd	0,30	
			ATRA+CT	119	2 (1,7)*				
	Kilka przyczyn		ATO+ATRA	116	1 (0,9)*	3,05 (0,12; 74,69)	nd	0,49	
			ATRA+CT	119	0 (0)*				
Zgony w fazie konsolidacji, przyczyny	Ogółem	Populacja podst.	ATO+ATRA	34,4 m-cy	73	1 (1,4)*	0,32 (0,03; 3,19)	nd	0,33
			ATRA+CT	73	3 (4,1)*				
	Extendend cohort		ATO+ATRA	40,6 m-cy	115	1 (1)*	0,27 (0,05; 1,34)*	nd	0,11
			ATRA+CT	119	5 (4)*				
	szok krwotokowy	Populacja podstawa	ATO+ATRA	34,4 m-cy	73	0 (0)	0,33 (0,01; 8,21)	nd	0,50
			ATRA+CT	73	1 (1,4)*				
	Extendend cohort		ATO+ATRA	40,6 m-cy	115	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)	nd	0,51
			ATRA+CT	119	1 (1)*				
	zator płucny	Populacja podstawa	ATO+ATRA	34,4 m-cy	73	0 (0)	0,33 (0,01; 8,21)	nd	0,50
			ATRA+CT	73	1 (1,4)*				
	Extendend cohort		ATO+ATRA	40,6 m-cy	115	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)	nd	0,51
			ATRA+CT	119	1 (1)*				
Bronchopneumonia	Populacja podst.	ATO+ATRA	34,4 m-cy	73	1 (1,4)*	1,00 (0,06; 16,30)	nd	1,00	
		ATRA+CT	73	1 (1,4)*					

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

	<i>Extended cohort</i>	ATO+ATRA	40,6 m-cy	115	1 (1)*	0,53 (0,05; 5,13)*	nd	0,58		
		ATRA+CT		119	2 (2)*					
wtórny MDS	Populacja podst.	ATO+ATRA	34,4 m-cy	73	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic				
		ATRA+CT		73	0 (0)					
	<i>Extended cohort</i>	ATO+ATRA	40,6 m-cy	115	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)	nd	0,50		
		ATRA+CT		119	1 (1)*					
Zdarzenia poremisyjne	nawroty	<i>Extended cohort</i>	APL0406	ATO+ATRA	40,6 m-cy	129	2 (1,6)*	0,13 (0,03; 0,57)	11 (7; 28)	0,007
				ATRA+CT		137	15 (10,9)*			
	Zgony	<i>Extended cohort</i>	APL0406	ATO+ATRA	40,6 m-cy	129	1 (0,8)*	Peto 0,27 (0,05; 1,37)	nd	0,12
				ATRA+CT		137	5 (3,6)*			
	zgony	<i>Extended cohort</i>	AML-17	ATRA+CT	30,5 m-cy	119	1% (0,2-8)	HR 1,72 (0,18; 16,6)	nd	0,64
				ATRA+ATO		116	2% (1-9)			
Poważne zdarzenia niepożądane	AML-17	ATO+ATRA	30,5 m-cy	116	46 (39,7)*	0,82 (0,49; 1,38)	nd	0,45		
		ATRA+CT		119	53 (44,5)*					
Zdarzenia niepożądane w czasie 1-2 cyklu, w stopniu nasilenia 3-4	AML-17	ATO+ATRA	30,5 m-cy	116	40 (34,5)*	0,57 (0,34; 0,97)	8 (4; 106)	0,04		
		ATRA+CT		119	57 (47,9)*					
Utrata pacjentów z badania	Ogółem	AML-17	ATO+ATRA	30,5 m-cy	116	1 (0,9)*	3,05 (0,12; 74,69)	nd	0,49	
			ATRA+CT		119	0 (0)				
		APL0406	ATO+ATRA	34,4 m-cy	129	14 (10,9)*	1,07 (0,49; 2,34)	nd	0,87	
			ATRA+CT		137	14 (10,2)*				
	Z powodu AEs	APL0406	ATO+ATRA	34,4 m-cy	129	5 (3,9)*	0,88 (0,26; 2,96)	nd	0,84	
			ATRA+CT		137	6 (4,4)*				

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Punkt końcowy		Badanie	Interw.	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*		
Konieczność leczenia wspomagającego	Podanie preparatów krwi, liczba jednostek	AML-17	ATRA+CT	Cykl 1	116	9,5 (5,1)	3,60 (2,24; 4,96)	<0,001	
				ATO+ATRA	119	5,9 (5,5)			
			ATRA+CT	Cykl 2	116	1,0 (1,7)	0,90 (0,58; 1,22)	<0,001	
				ATO+ATRA	119	0,1 (0,5)			
	Podanie płytek krwi, liczba jednostek		ATRA+CT	Cykl 1	116	12,8 (9,1)	4,00 (1,45; 6,55)	0,002	
				ATO+ATRA	119	8,8 (10,8)			
			ATRA+CT	Cykl 2	116	0,3 (1,0)	0,30 (0,12; 0,48)	0,001	
				ATO+ATRA	119	0 (0)			
	Podanie antybiotyków, liczba dni	ATRA+CT	Cykl 1	116	19,2 (9,7)	9,90 (7,46; 12,34)	<0,001		
			ATO+ATRA	119	9,3 (9,4)				
		ATRA+CT	Cykl 2	116	1,7 (4,2)	0,80 (-0,09; 1,69)	0,08		
			ATO+ATRA	119	0,9 (2,5)				
Czas pobytu w szpitalu, liczba dni	ATRA+CT	Cykl 1	116	33,3 (9,6)	6,00 (2,56; 9,44)	<0,001			
		ATO+ATRA	119	27,3 (16,5)					
	ATRA+CT	Cykl 2	116	7,9 (8,7)	1,40 (-0,97; 3,77)	0,01 (wartość z badania) 0,25			
		ATO+ATRA	119	6,5 (9,8)					
Punkt końcowy/populacja		Badanie	Interw.	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*
Populacja podstawowa		APL0406	ATO+ATRA		77	12 (15,6)	29,95 (1,77; 506,74)	7 (5; 14)	0,02

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane [#]	Wydłużenie QTc [^]	Extended cohort	ATRA+CT	34,4 m-cy	79	0 (0)				
			ATO+ATRA	-	129	11 (8,5)	6,07 (1,91; 19,29)[#]	13 (8; 36)	0,002	
			ATRA+CT		137	1 (0,7)				
			ATO+ATRA	-	127	3 (2)	7,39 (0,39; 138,47)	nd	0,18	
			ATRA+CT		136	0 (0)				
			ATO+ATRA	-	127	3 (2)	7,29 (0,38; 139,17)	nd	0,19	
			ATRA+CT		132	0 (0)				
			ATO+ATRA	-	127	2 (1,5)	5,16 (0,25; 106,07)	nd	0,29	
			ATRA+CT		132	0 (0)				
			Cały okres leczenia	ATO+ATRA	40,6 m-cy	129	15 (11)	Peto 6,82 (2,49; 18,73)	10 (6; 19)	<0,001
	ATRA+CT		137	1 (1)						
	Zdarzenia niepożądane wątrobowe w stopniu nasilenia 3-4**	Populacja podstawowa	ATO+ATRA	34,4 m-cy	68	43 (63,2)	27,95 (9,09; 85,97)	2 (2; 3)	<0,001	
			ATRA+CT		69	4 (5,8)				
		Extended cohort	indukcja	ATO+ATRA	-	129	51 (40)	21,74 (7,57; 62,46)	3 (3; 4)	<0,001
			ATRA+CT		137	4 (3)				
			konsolidacja – cykl 1	ATO+ATRA	-	127	5 (4)	Peto 4,18 (0,83; 21,06)	nd	0,08
			ATRA+CT		136	1 (0,7)				
			konsolidacja – cykl 2	ATO+ATRA	-	127	1 (0,8)	3,06 (0,13; 74,39)	nd	0,49
			ATRA+CT		132	0 (0)				
			konsolidacja – cykl 3	ATO+ATRA	-	127	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic		
ATRA+CT				132	0 (0)					

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

		cały okres leczenia		ATO+ATRA	40,6	129	57* (44)	26,32 (9,18; 75,49)	3 (2; 4)	<0,001	
				ATRA+CT	m-cy	137	4* (3)				
Zdarzenie niepożądane żołądkowo-jelitowe w stopniu nasilenia 3-4**	Populacja podstawowa	ATO+ATRA		34,4	77	3 (4,4)		0,42 (0,10; 1,68)	nd	0,22	
		ATRA+CT		m-cy	79	7 (9,9)					
	Extended cohort	indukcja	ATO+ATRA		-	129	3 (2)		0,11 (0,03; 0,36)	7 (5; 12)	<0,001
			ATRA+CT		-	137	25 (18,2)				
		konsolidacja – cykl 1	ATO+ATRA		-	127	0 (0)		0,34 (0,01; 8,70)	nd	0,51
			ATRA+CT		-	136	1 (0,8)				
		konsolidacja – cykl 2	ATO+ATRA		-	127	0 (0)		0,07 (0,00; 1,29)	nd	0,07
			ATRA+CT		-	125	6 (4,9)				
	konsolidacja – cykl 3	ATO+ATRA		-	127	0 (0)		Nie wykonano obliczeń – brak różnic			
		ATRA+CT		-	125	0 (0)					
Zdarzenia niepożądane w obrębie jamy ustnej w stopniu nasilenia 3-4**	Populacja podstawowa		ATO+ATRA		77	0 (0)		0,03 (0,00; 0,50)	6 (4; 11)	0,015	
			ATRA+CT		34,4 m-cy	79	14 (19,4)				
Zaburzenia pracy serca w stopniu 3-4**	Extended cohort	indukcja	ATO+ATRA		-	129	0 (0)	0,09 (0,00; 1,71)	nd	0,11	
			ATRA+CT		-	137	5 (3,7)				
	konsolidacja – cykl 1	ATO+ATRA		-	127	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic				
		ATRA+CT		-	136	0 (0)					
	konsolidacja – cykl 2	ATO+ATRA		-	127	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic				
		ATRA+CT		-	132	0 (0)					

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Neurotoksyczność (wszystkie stopnie nasilenia)	Extended cohort	konsolidacja – cykl 3	ATO+ATRA	-	127	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic			
			ATRA+CT	-	132	0 (0)				
		indukcja	ATO+ATRA	-	129	1 (0,7)	3,09 (0,13; 74,10)	nd	0,49	
			ATRA+CT	-	137	0 (0)				
		konsolidacja – cykl 1	ATO+ATRA	-	118*	5 (4,2)	12,28 (0,73; 205,58)	nd	0,08	
			ATRA+CT	-	136	0 (0)				
	konsolidacja – cykl 2	ATO+ATRA	-	127	6 (5)	13,89 (0,79; 242,99)	nd	0,07		
		ATRA+CT	-	132	0 (0)					
	konsolidacja – cykl 3	ATO+ATRA	-	118*	7 (5,9)	16,82 (1,02; 277,33)	17 (9; 56)	0,048		
		ATRA+CT	-	132	0 (0)					
	Hipercholeste- rolemia	Extended cohort	indukcja	ATO+ATRA	-	129	14 (10)	1,27 (0,56; 2,86)	nd	0,57
				ATRA+CT	-	137	12 (8,7)			
konsolidacja – cykl 1			ATO+ATRA	-	118*	19 (16)	1,81 (0,84; 3,91)	nd	0,13	
			ATRA+CT	-	125*	12 (9,6)				
konsolidacja – cykl 2			ATO+ATRA	-	118*	19 (16)	1,79 (0,83; 3,88)	nd	0,14	
		ATRA+CT	-	124*	12 (9,7)					
konsolidacja – cykl 3		ATO+ATRA	-	115*	16 (14)	1,59 (0,70; 3,58)	nd	0,27		
		ATRA+CT	-	119*	11 (9)					
Hipertrójglic- rydemia		Extended cohort	indukcja	ATO+ATRA	-	129	29 (22)	1,00 (0,52; 1,91)	nd	1,00
				ATRA+CT	-	129*	29 (22)			
	konsolidacja – cykl 1		ATO+ATRA	-	119*	22 (18,4)	1,27 (0,65; 2,48)	nd	0,49	
			ATRA+CT	-	125*	19 (15,2)				
			ATO+ATRA	-	119*	17 (14,4)				1,92 (0,84; 4,38)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

		konsolidacja – cykl 2	ATRA+CT	125*	10 (8)			
		konsolidacja – cykl 3	ATO+ATRA	114*	16 (14)	1,32 (0,60; 2,88)	nd	0,49
			ATRA+CT	118*	13 (11)			
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia	Nudności	1 cykl leczenia	ATO+ATRA	110	0 (0)	0,09 (0,00; 1,67)	nd	0,11
			ATRA+CT	115	5 (4,3)*			
		2 cykl leczenia	ATO+ATRA	93	0 (0)	0,34 (0,01; 8,82)	nd	0,52
			ATRA+CT	101	1 (1,0)			
	Łysienie	1 cykl leczenia	ATO+ATRA	95	5 (5,3)*	0,18 (0,07; 0,50)	6 (4; 12)	<0,001
			ATRA+CT	98	23 (23,4)*			
		2 cykl leczenia	ATO+ATRA	77	2 (2,6)*	0,07 (0,02; 0,30)	4 (7; 3)	<0,001
			ATRA+CT	89	25 (28,1)*			
	Biegunka	1 cykl leczenia	ATO+ATRA	109	1 (0,9)*	0,22 (0,06; 0,92)*	20 (9; 3683)	0,038
			ATRA+CT	115	7 (6,1)*			
		2 cykl leczenia	ATO+ATRA	93	1 (1,1)*	1,09 (0,07; 17,54)#	nd	0,95
			ATRA+CT	101	1 (1,0)*			
	W obrębie jamy ustnej	1 cykl leczenia	ATO+ATRA	109	1 (0,9)	0,14 (0,06; 0,33)*	6 (4; 10)	<0,001
			ATRA+CT	115	22 (19,1)*			
		2 cykl leczenia	ATO+ATRA	94	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic		
			ATRA+CT	101	0 (0)			
	W obrębie serca	1 cykl leczenia	ATO+ATRA	107	2 (1,9)*	0,33 (0,07; 1,67)	nd	0,18
			ATRA+CT	110	6 (5,4)*			
2 cykl leczenia		ATO+ATRA	92	3 (3,2)*	7,47 (0,40; 140,18)	nd	0,18	
		ATRA+CT	99	0 (0)				

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Podwyższony poziom ALT	1 cykl leczenia	ATO+ATRA	-	109	27 (24,8)*	2,94 (1,36; 6,21)	7 (5; 23)	0,006		
		ATRA+CT		108	11 (10,2)*					
Podwyższony poziom ALT	2 cykl leczenia	ATO+ATRA	-	38	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic				
		ATRA+CT		48	0 (0)					
Podwyższony poziom AST	1 cykl leczenia	ATO+ATRA	-	46	2 (4,3)*	1,11 (0,15; 8,24)	nd	0,92		
		ATRA+CT		51	2 (3,9)*					
Podwyższony poziom AST	2 cykl leczenia	ATO+ATRA	-	93	2 (2,2)*	1,06 (0,15; 7,65)	nd	0,96		
		ATRA+CT		98	2 (2,0)*					
Hiperbilirubinemia	1 cykl leczenia	ATO+ATRA	-	110	1 (0,9)*	0,21 (0,06; 0,78) *	17 (9; 126)	0,02		
		ATRA+CT		114	8 (7,0)*					
Hiperbilirubinemia	2 cykl leczenia	ATO+ATRA	-	93	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic				
		ATRA+CT		101	0 (0)					
Białkomoc	1 cykl leczenia	ATO+ATRA	-	82	0 (0)	0,34 (0,01; 8,64)	nd	0,51		
		ATRA+CT		87	1 (1,1)*					
Białkomoc	2 cykl leczenia	ATO+ATRA	-	82	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic				
		ATRA+CT		73	0 (0)					
Krwimoc	1 cykl leczenia	ATO+ATRA	-	82	0 (0)	0,34 (0,01; 8,91)	nd	0,52		
		ATRA+CT		90	1 (1,1)*					
Krwimoc	2 cykl leczenia	ATO+ATRA	-	67	0 (0)	Nie wykonano obliczeń – brak różnic				
		ATRA+CT		76	0 (0)					
Hematologiczne zdarzenia niepożądane [#]	Trombocytopenia w stopniu nasilenia 3-4,	Indukcja	APL0406	ATO+ATRA	-	77	45* (59)	0,18 (0,08; 0,41)	4 (3; 7)	<0,001
				ATRA+CT		79	70* (88)			
				ATO+ATRA	-	73	4* (6)			

utrzymująca się >15 dni	Konsolidacja – cykl 2	ATRA+CT	73	13* (18)			
		ATO+ATRA	73	4* (6)	0,03 (0,01; 0,10)	2 (2; 3)	<0,001
	Konsolidacja – cykl 3	ATRA+CT	73	47* (65)			
		ATO+ATRA	73	11* (15)	6,30 (1,34; 29,52)	9 (5; 34)	0,02
	Indukcja	ATRA+CT	73	2* (3)			
		ATO+ATRA	77	35* (46)	0,23 (0,11; 0,46)	4 (3; 6)	<0,001
	Konsolidacja – cykl 1	ATRA+CT	79	62* (79)			
		ATO+ATRA	73	4* (6)	0,11 (0,03; 0,32)	4 (3; 6)	<0,001
	Konsolidacja – cykl 2	ATRA+CT	73	26* (35)			
		ATO+ATRA	73	4* (6)	0,02 (0,01; 0,06)	2 (2; 2)	<0,001
	Konsolidacja – cykl 3	ATRA+CT	73	55* (76)			
		ATO+ATRA	73	29* (4)	2,01 (0,99; 4,09)	7 (4; 914)	0,05
Wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML) związanych z leczeniem	AML-17 (skumulowany 4-letni odsetek)	ATRA+CT	73	18* (25)			
		ATO+ATRA	116	0%	HR 0,15 (0,003; 7,48)		0,34
Extended cohort	APL0406	ATRA+CT	30,5 m-cy	119	3% (0,4-17)		
		ATO+ATRA	40,6 m-cy	129	0 (0)	OR 0,20 (0,01; 4,41)	nd
		ATRA+CT	137	2 (1)			0,31

*obliczono na podstawie dostępnych danych; #oszacowano metodą Peto; ^wzrost wartości QTc >450 msec u mężczyzn i >460 msec u kobiet; **zgodnie z definicją wg *National Cancer Institute* CTCAE; # dane pochodzą z publikacji *Lo-Coco 2013*. W publikacji *Platzbecker 2016* przedstawiającej pełne wyniki badania APL0406, rezultaty dotyczące toksyczności stosowania interwencji ocenianej i technologii opcjonalnej ujęto jako liczbę zdarzeń, a nie liczbę pacjentów raportujących poszczególne epizody AEs. Autorzy niniejszej analizy mając na uwadze niską wartość wyników opartych o liczby zdarzeń uwzględnili ocenę bezpieczeństwa dla kilku punktów końcowych dla mniej licznej populacji zaczerpniętą z ww. publikacji *Lo-Coco 2013*. Autorzy publikacji *Platzbecker 2016* podkreślili jednak, iż notowane zdarzenia niepożądane miały charakter odwracalny. ^^hiperleukocytoza, której wystąpienia raportowano w grupie ATO+ATRA była z powodzeniem leczona.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, iż statystycznie istotnie różnice pomiędzy porównywanymi grupami (ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia) na korzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku następujących punktów z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa:

- Zdarzenia poremisyjne tj. nawroty (*extended cohort*, *follow-up* 40,6 miesięcy, próba kliniczna APL0406);
- Zdarzenia niepożądane w czasie 1-2 cyklu w 3-4 stopniu nasilenia (badanie AML-17);
- Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia: takie jak: AEs żołądkowo-jelitowe (w fazie indukcji dla *extended cohort* badania APL0406), zdarzenia niepożądane w obrębie jamy ustnej (dla 34,4 miesięcznego okresu obserwacji – populacja podstawowa z APL0406, w czasie 1 cyklu leczenia w próbie klinicznej AML-17), łysienie (1 i 2. cykl leczenia, AML-17), biegunka (1 cykl leczenia, AML-17), hiperbilirubinemia (1 cykl, AML-17);
- Hematologiczne zdarzenia niepożądane: trombocytopenia w 3-4 stopniu nasilenia utrzymująca się >15 dni (w fazie indukcji, oraz 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji, APL0406), neutropenia w 3-4 stopniu nasilenia utrzymująca się >15 dni (w fazie indukcji, oraz 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji, APL0406);
- Konieczność leczenia wspomagającego w postaci: podania preparatów krwi (podczas cyklu 1 i 2 leczenia), płytek krwi (cykl 1 i 2), podania antybiotyków (cykl 1), czasu pobytu w szpitalu (cykl 1 i 2) (AML-17).

Statystycznie istotne różnice na korzyść komparatora odnotowano w przypadku następujących parametrów:

- Leukocytoza (WBC >10x10⁹/l) w czasie indukcji leczenia – oszacowane zarówno dla 34,4 (populacja podstawowa badania APL0406) jak i 40,6 miesięcznego okresu obserwacji (*extended cohort* dla APL0406);
- Niehematologiczne zdarzenia niepożądane takie jak: wydłużenie QTc (w populacji podstawowej ogółem i *extended cohort* w fazie indukcji oraz całego okresu leczenia w badaniu APL0406), zdarzenia niepożądane wątrobowe w 3-4 stopniu nasilenia (w populacji podstawowej ogółem i *extended cohort* w fazie indukcji oraz całego okresu leczenia w badaniu APL0406), neurotoksyczność (wszystkie stopnie nasilenia, w 3. cyklu konsolidacji dla *extended cohort* badania APL0406), podwyższony poziom ALT (1 cykl leczenia, AML-17).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: wczesne zgony (populacja podstawowa – badanie APL0406); zespół różnicowania (ogółem - dane z badań AML-17 – podgrupa *low-intermediate risk* i APL0406 – populacja podstawowa oraz w podziale na stopnie nasilenia, tj. umiarkowany, ciężki, nieokreślony i prowadzący do zgonu – z badania APL0406 dla *extended cohort*), wczesne zgony (30- i 60-dniowa śmiertelność w badaniu AML-17), poszczególne przyczyny zgonów po 60 dniach leczenia (sercowe, infekcje, niewydolność nerek, krwotoki, płucne, progresja choroby, zgon z kilku przyczyn – dane z badania AML-17), zgony w czasie konsolidacji (ogółem oraz z uwzględnieniem przyczyn takich jak: szok krwotokowy, zator płucny, bronchopneumonia, wtórny MDS – dane z APL0406), zgony jako zdarzenia poremisyjne (dane z APL0406 i AML-17), poważne zdarzenia niepożądane (AML-17), utrata pacjentów z badania (ogółem – AML-17 i APL0406 oraz z powodu AEs – APL0406), niehematologiczne zdarzenia niepożądane (wydłużenie QTc – w 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji badania APL0406_ *extended cohort*; zdarzenia niepożądane wątrobowe w 3-4 stopniu nasilenia – w 1, 2 i 3. (brak zdarzeń w obu grupach) cyklu konsolidacji badania APL0406_ *extended cohort*; zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe w 3-4 stopniu nasilenia – w 1 i 3. (brak zdarzeń w obu grupach) i w 2. cyklu konsolidacji próby klinicznej APL0406_ *extended cohort*; zaburzenia pracy serca w 3-4 stopniu nasilenia - w fazie indukcji oraz w 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji badania APL0406_ *extended cohort* – brak zdarzeń w obu grupach; neurotoksyczność we wszystkich stopniach nasilenia – podczas indukcji oraz 1 i 2. cyklu konsolidacji badania APL0406_ *extended cohort*; hipercholesterolemia i hipertrójglicerydemia – we wszystkich fazach badania APL0406), niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia (nudności, biegunka i AEs w obrębie jamy ustnej, podwyższony poziom ALT, hiperbilirubinemia (brak zdarzeń w obu grupach) - w 2. cyklu oraz 1 i 2. cyklu konsolidacji w

przypadku nudności - badanie *AML-17*; zdarzenia niepożądane w obrębie serca, podwyższony poziom AST, białkomocz i krwimocz – w 1 i 2. cyklu leczenia próby klinicznej *AML-17*, przy czym w przypadku białkomoczu i krwimoczu nie odnotowano wystąpienia zdarzeń w 2. cyklu). W badaniach analizowanych badaniach nie raportowano również różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wystąpienia zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związane z leczeniem.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, iż ocena większości parametrów z zakresu analizy bezpieczeństwa w badaniu *AML-17* dotyczyła populacji pacjentów ogółem, tj. ~20% pacjentów miało postać APL wysokiego ryzyka), natomiast do badania *APL0406* włączono jedynie chorych z APL od niskiego do pośredniego ryzyka.

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ TRÓJTLENKU ARSENU W SKOJARZENIU Z ATRA W POPULACJI DOROSŁYCH NOWO ZDIAGNOZOWANYCH PACJENTÓW Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ PROMIELOCYTOWĄ Z NISKIM LUB POŚREDNIM RYZYKIEM

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań pragmatycznych oceniających efektywność praktyczną stosowania trójtlenku arsenu (ATO) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ATRA) w porównaniu z adekwatnym komparatorem, wybranym na potrzeby niniejszej analizy, tj. ATRA w skojarzeniu z chemioterapią, w populacji dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem.

W związku z brakiem porównawczych doniesień naukowych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, z zakresu oceny badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki, podjęto decyzję o uwzględnieniu jednoramiennego badania typu *real-life experience*, a mianowicie *Platzbecker 2016_abstrakt* [8]. Dostępne w formie doniesienia konferencyjnego częściowe wyniki niemieckiego rejestru *NAPOLEON (National acute promyelocytic leukemia observational study)* przeprowadzonego (badanie w toku, rozpoczęte w 2014, z docelowym terminem zakończenia w 2020 r.) na populacji pacjentów m.in z nowo zdiagnozowaną postacią ostrej białaczki promielocytowej z niskim lub pośrednim ryzykiem poszerzają niewątpliwie zakres niniejszej analizy o dane o skuteczności praktycznej ocenianej interwencji. Szczegółową charakterystykę badania oraz pacjentów przedstawiono w załączniku 9.2.

4.1. Ocena skuteczności

Wyniki z zakresu oceny skuteczności praktycznej zaczerpnięte z rejestru *NAPOLEON (Platzbecker 2016_abstrakt)* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Analiza skuteczności praktycznej terapii APL z użyciem trójtlenku arsenu (*Platzbecker 2016_abstrakt*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%) / %
Remisja całkowita (CR)	Rejestr <i>NAPOLEON</i> (<i>Platzbecker 2016</i>)	ATRA+ATO	12 m-cy	41	40 (98%)
Wczesne zgony (w pierwszych 30 dniach indukcji) (ED)		ATRA+ATO		44	1 (2%)
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)		ATRA+ATO		44	97%
Skumulowany odsetek nawrotów (CIR)		ATRA+ATO		44	0%
Przeżycie całkowite (OS)		ATRA+ATO		44	97%

Analiza skuteczności praktycznej oparta o nieporównawcze wyniki rejestru *NAPOLEON*, w którym podawano trójtlenek arsenu w skojarzeniu z ATRA w ocenianej populacji pacjentów wykazała, iż remisję całkowitą w trakcie 12 miesięcznego okresu obserwacji raportowano u 98% pacjentów. Wczesne zgony, tj. w ciągu pierwszych 30 dni indukcji notowano jedynie u 2% chorych. Odsetki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń wynosiły 97%. Na podstawie tych danych pochodzących z praktyki klinicznej (ang. *real world data*) można

stwierdzić wysoką praktyczną skuteczność ATO+ATRA w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z APL, w postaci bardzo wysokiego odsetka pacjentów z całkowitą remisją i bardzo wysokiej przeżywalności, tak całkowitej, jak i wolnej od zdarzeń.

4.1. Ocena bezpieczeństwa

Dane z zakresu oceny bezpieczeństwa zaczerpnięte z rejestru *NAPOLEON* i zamieszczone w abstrakcie *Platzbecker 2016* ujęto w skrótovej formie w postaci informacji, iż stosowanie ATO w skojarzeniu z ATRA w praktyce, w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem, było dobrze tolerowane. Dotychczasowe wyniki z ww. rejestru nie wskazują na wystąpienie nowych wcześniej nienotowanych zdarzeń niepożądanych czy innych form toksyczności zastosowanej interwencji.

5. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

5.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania leku Trisenox® w indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej (APL) u nowo zdiagnozowanych, dorosłych pacjentów, poprzez identyfikację zdarzeń i działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania leku Trisenox® w leczeniu APL. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

5.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu oceny

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Trisenox® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych: *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu), *Food and Drug Administration* (www.fda.gov), *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) oraz polski *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (www.urpl.gov.pl).

Źródła te zostały uzupełnione o badania kliniczne, w których porównywano efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania schematów terapii APL opartych o ATO z innymi schematami (takimi jak monoterapia lub terapia łączona ATRA + antracykliny). Informacje na temat działań niepożądanych wyodrębnione w tych badaniach zestawiono następnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla produktu Trisenox®

5.3.1. Działania niepożądane

W niniejszej sekcji uwzględniono informacje dotyczące zdarzeń i działań niepożądanych zawarte w ChPL dla leku Trisenox® [9]. Należy mieć na uwadze, iż dotyczą one wskazań obecnie zarejestrowanych. Częstość działań niepożądanych w ChPL podana jest w następujący sposób: notowane bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Natomiast poziom intensywności opisany jest zgodnie ze standaryzowaną terminologią przeznaczoną do raportowania zdarzeń niepożądanych, CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W tej terminologii, pierwszy stopień oznacza nieznaczące natężenie objawów, drugi – objawy wymagające leczenia, trzeci – poważne objawy wymagające leczenia i wpływające na funkcjonowanie, cztery – bardzo ciężkie objawy zagrażające życiu i wymagające natychmiastowej interwencji medycznej, pięć – zgon pacjenta.

Podczas badań klinicznych, na bazie, których zestawiono informacje w ChPL, związane z leczeniem reakcje niepożądane 3. i 4. stopnia w skali CTCAE wystąpiły u 37 % pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań należały

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%). Obejmowały: zespół różnicowania APL, leukocytozę, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (w tym poważny częstoskurcz komorowy, *torsade de pointes*), migotanie/trzepotanie przedsionków, hiperglikemię oraz różne przypadki ciężkich reakcji niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami. W tabeli poniżej przedstawiono listę wyszczególnionych w charakterystyce produktu, działań niepożądanych, wraz z częstotliwością ich występowania, jak również częstotliwością występowania ciężkich zdarzeń w tych kategoriach (stopień 3-5).

Tabela 6. Częstość występowania działań niepożądanych według ChPL dla preparatu Trisenox®

Kategoria i typ działania niepożądanego	Ogółem	Ciężkie (stopień >2)
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
Małopłytkowość	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
Hipermagnezemia	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
Wysięk osierdziowy	Często	Często
Ekstrasystolia komorowa	Często	Nieznana
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 (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

5.3.2. Dodatkowe środki ostrożności i ostrzeżenia

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 retynowy – 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. Jego leczenie 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 (nie wyjaśniona 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 nieoszczędzających potasu, amfoterycyny B lub innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokalemii lub hipomagnezemii. 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 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 CTCAE uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem produktem Trisenox®.

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: ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących stosowania u wszystkich grup pacjentów z 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.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi: Nie przeprowadzono formalnej oceny interakcji farmakokinetycznych pomiędzy produktem Trisenox® a innymi produktami leczniczymi. Podczas leczenia produktem Trisenox® można spodziewać się wydłużenia odstępu QT/QTc. Donoszono też o przypadkach *torsade de pointes* i całkowitego bloku serca. U pacjentów, którzy przyjmują lub wiadomo, że wcześniej przyjmowali leki powodujące hipokalemię lub hipomagnezemię, takie jak diuretyki lub amfoterycynę B, może wystąpić większe ryzyko *torsade de pointes*. Zaleca się ostrożność podczas podawania produktu Trisenox® z innymi produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT/QTc, takimi jak antybiotyki makrolidowe, antypsychotyczna tiorydazyna lub leki powodujące wystąpienie hipokalemii lub hipomagnezemii.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Trisenox®. W badaniach na zwierzętach wykazano, że trójtlenek arsenu ma działanie embriotoksyczne i teratogenne. Nie prowadzono badań z udziałem kobiet w ciąży leczonych produktem Trisenox®. Jeśli produkt jest stosowany podczas ciąży, lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku, musi być poinformowana o potencjalnym szkodliwym działaniu na płód.

Karmienie piersią: Arsen przenika do mleka kobiecego. W związku z możliwością wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez pacjentki przyjmujące Trisenox®, przed rozpoczęciem oraz w trakcie terapii produktem Trisenox® należy przerwać karmienie piersią.

5.4. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa

Wykonano przegląd informacji na temat zdarzeń niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych: *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu), *Food and Drug Administration* (www.fda.gov), *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl). W źródłach tych nie zidentyfikowano żadnych raportów, ogłoszeń ani innych dokumentów zawierających informacje na temat zdarzeń niepożądanych związanych z użyciem leku Trisenox®. Wyszukiwanie wykonane zostało 7. grudnia 2016 z zastosowaniem nazwy handlowej produktu („Trisenox”) oraz nazwy substancji czynnej („arsenic oxide”).

5.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w oparciu o badanie kliniczne – Wang 2004

Wyniki z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa pochodzące z badania Wang 2004 [19], które uwzględniono w niniejszej analizie, przedstawiono w poniższej tabeli. Porównywano w nim schematy leczenia APL oparte o ATRA+ATO z monoterapiami z zastosowaniem tych czynników podawanych oddzielnie, co stanowi niewątpliwie istotne ograniczenie uwzględnionej próby klinicznej, jako że adekwatnym komparatorem dla ATO+ATRA jest w niniejszej analizie ATO + chemioterapia. Wyniki porównania ATRA + ATO z monoterapią ATRA mogą być jednak przydatne do zrozumienia ewentualnych zagrożeń lub korzyści wynikających z włączenia preparatu Trisenox® do terapii – np. pojawienie się istotnych zdarzeń niepożądanych w grupie ATO+ATRA w porównaniu z monoterapią.

Tabela 7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla porównania terapii zawierającej ATO+ATRA z monoterapią ATRA (Wang 2004)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT* (95% CI)	Wartość p*
Reakcje żołądkowo-jelitowe (natężenie wg. WHO)	Wang 2004	stopień 1 (lekkie)	bd	80	5 (6,25)	2,33 (0,26; 20,73)	nd	0,45
		ATRA		36	1 (2,7)			
		stopień 2 (pośrednie)		80	16 (20)	0,88 (0,34; 2,28)		
		ATRA		36	8 (22,2)			
		stopień 3 (poważne)		80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA		36	0 (0)			
		stopień 4 (zagrożające życiu)		80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA		36	0 (0)			
Infekcje (natężenie wg. WHO)	Wang 2004	stopień 1 (lekkie)	bd	80	15 (18,75)	0,95 (0,35; 2,59)	nd	0,93
		ATRA		36	7 (19,4)			
		stopień 2 (pośrednie)		80	20 (25)	0,87 (0,36; 2,11)		
		ATRA		36	10 (27,8)			
		stopień 3 (poważne)		80	2 (2,5)	0,90 (0,08; 10,23)		
		ATRA		36	1 (2,78)			
		ATRA+ATO		80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

	stopień 4 (zagrożające życiu)	ATRA	36	0 (0)			
		ATRA+ATO	80	5 (6,25)	0,73 (0,17; 3,25)	nd	0,68
Reakcje skórne (natężenie wg. WHO)	stopień 1 (lekkie)	ATRA	36	3 (8,3)			
		ATRA+ATO	80	9 (11,25)	0,33 (0,12; 0,90)	7 (3; 59)	0,03
	stopień 2 (pośrednie)	ATRA	36	10 (27,8)			
		ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
	stopień 3 (poważne)	ATRA	36	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
stopień 4 (zagrożające życiu)	ATRA	36	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń			
	ATRA+ATO	80	1 (1,25)	0,04 (0,01;0,37)	5 (3; 11)	0,004	
Gorączka polekowa (natężenie wg. WHO)	stopień 1 (lekkie)	ATRA	36	8 (22,2)			
		ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
	stopień 2 (pośrednie)	ATRA	36	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
	stopień 3 (poważne)	ATRA	36	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
stopień 4 (zagrożające życiu)	ATRA	36	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń			
	ATRA+ATO	80	6 (7, 5)	1,38 (0,26; 7,19)	nd	0,70	
Bóle kości (natężenie wg. WHO)	stopień 1 (lekkie)	ATRA	36	2 (5,6)			
		ATRA+ATO	80	5 (5)	0,73 (0,17; 3,25)	nd	0,68
	stopień 2 (pośrednie)	ATRA	36	3 (8,3)			
		ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
	stopień 3 (poważne)	ATRA	36	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		

	stopień 4 (zagrożające życiu)	ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA	36	0 (0)			
Bóle głowy (natężenie wg. WHO)	stopień 1 (lekkie)	ATRA+ATO	80	2 (2,5)	0,08 (0,02; 0,38)	5 (3; 11)	0,002
		ATRA	36	9 (25)			
	stopień 2 (pośrednie)	ATRA+ATO	80	0 (0)	0,04 (0,00; 0,51)	6 (4; 15)	0,013
		ATRA	36	6 (16,7)			
	stopień 3 (poważne)	ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA	36	0 (0)			
	stopień 4 (zagrożające życiu)	ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA	36	0 (0)			
Duszności (natężenie wg. WHO)	stopień 1 (lekkie)	ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA	36	0 (0)			
	stopień 2 (pośrednie)	ATRA+ATO	80	2 (2,5)	0,28 (0,05; 1,77)	nd	0,18
		ATRA	36	3 (8,3)			
	stopień 3 (poważne)	ATRA+ATO	80	1 (1,25)	0,22 (0,02; 2,45)	nd	0,22
		ATRA	36	2 (5,6)			
	stopień 4 (zagrożające życiu)	ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA	36	0 (0)			
Zaburzenia czynności serca (natężenie wg. WHO)	stopień 1 (lekkie)	ATRA+ATO	80	3 (3,7)	5,56 (0,14; 221,27)	nd	0,36
		ATRA	36	0 (0)			
	stopień 2 (pośrednie)	ATRA+ATO	80	2 (2,5)	0,90 (0,08; 10,23)	nd	0,93
		ATRA	36	1 (2,78)			
	stopień 3 (poważne)	ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA	36	0 (0)			

	stopień 4 (zagrożające życiu)	ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA	36	0 (0)			
Zaburzenia czynności wątroby (natężenie wg. WHO)	stopień 1 (lekkie)	ATRA+ATO	80	9 (11,25)	15,81 (0,43; 576,70)	nd	0,13
		ATRA	36	0 (0)			
	stopień 2 (pośrednie)	ATRA+ATO	80	4 (5)	1,84 (0,20; 17,09)	nd	0,59
		ATRA	36	1 (2,78)			
	stopień 3 (poważne)	ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA	36	0 (0)			
	stopień 4 (zagrożające życiu)	ATRA+ATO	80	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń – brak zdarzeń		
		ATRA	36	0 (0)			
Owzrodnienia warg sromowych (stopień 1)		ATRA+ATO	80	0 (0)	0,13 (0,01; 1,92)	nd	0,14
		ATRA	36	2 (5,6)			
Płyn w jamie opłucnej, wodobrzusze		ATRA+ATO	80	5 (6,25)	0,33 (0,10; 1,18)	nd	0,09
		ATRA	36	6 (16,7)			
Obrzęk (stopień 1-2)		ATRA+ATO	80	9 (11,25)	0,63 (0,21; 1,94)	nd	0,42
		ATRA	36	6 (16,7)			
Krwotok w obrębie centralnego układu nerwowego		ATRA+ATO	80	5 (6,25)	0,33 (0,10; 1,18)	nd	0,09
		ATRA	36	6 (16,7)			
Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego		ATRA+ATO	80	2 (2,5)	0,16 (0,03; 0,84)	9 (4; 70)	0,03
		ATRA	36	5 (13,9)			

*obliczono na podstawie dostępnych danych;

Powyższe dane zebrano retrospektywnie, brak jest dokładnych informacji na temat długości obserwacji. Należy mieć także na uwadze, iż dawkowanie ATO (10 mg/dzień) różniło się od zalecanego i przyjętego w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (0,15 mg/kg/dzień). Wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą pacjentów leczonych monoterapią (ATRA) a pacjentami, którym podawano ATRA+ATO. Różnice te wskazują na istotnie mniejsze obciążenie pacjentów leczonych w wariancie ATRA+ATO niektórymi objawami: bólem głowy, reakcjami skórnymi i gorączką polekową. Dodatkowo, występowanie zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

(DIC), który jest częstym powikłaniem w leczeniu APL, było istotnie rzadsze w grupie pacjentów leczonych z użyciem trójtlenkiem arsenu. Z wyjątkiem DIC, którego stopnia ciężkości nie oceniano, ale który z definicji jest zdarzeniem poważnym i groźnym dla pacjenta, różnice wykazane w tej pracy dotyczą działań niepożądanych określanych, jako „lekkie” (stopień nasilenia 1) lub „pośrednie” (stopień 2), a zatem takich, które mogą wywoływać dolegliwości istotne klinicznie, które leczą się objawowo, ale nie stanowiące zagrożenia dla pacjenta. Działanie niepożądane o stopniu ciężkości 4 – a zatem takie, które mogą być groźne dla życia lub długotrwałego zdrowia pacjenta i wymagają natychmiastowej interwencji – nie pojawiły się w żadnej z grup. Natomiast objawy „poważne” (stopień 3), ujawniły się jedynie u nielicznych pacjentów (2,5-5,6%) i miały postać duszności oraz infekcji (brak różnic pomiędzy grupami). Podsumowując, głównym wnioskiem z zebranych w tej pracy obserwacji jest redukcja ilości objawów i zdarzeń niepożądanych w badanych kategoriach u pacjentów leczonych z użyciem ATO+ATRA, w porównaniu z monoterapią ATRA.

6. WNIOSKI

6.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej i praktycznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Trisenox® (substancja czynna: trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem. Analiza obejmuje porównanie trójtlenku arsenu (ATO) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ATRA) z refundowaną technologią opcjonalną, tj. ATRA + chemioterapia (szczegółowy opis schematu zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego oraz w tabelach zawierających szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy głównej niniejszego opracowania) w ww. wskazaniu.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną postacią ostrej białaczki promielocytowej z niskim lub pośrednim ryzykiem. Przynależność do grupy ryzyka określa się w oparciu o aktualnie obowiązującą stratyfikację związaną z liczbą leukocytów i płytek krwi w badaniu morfologii krwi. APL niskiego ryzyka cechuje: WBC $<10^{10}$ komórek/l oraz płytki krwi $>4 \times 10^{10}$ /litr. Natomiast grupę pośredniego ryzyka określa się w przypadku wystąpienia u chorego WBC na poziomie $<10^{10}$ komórek na litr oraz płytek krwi poniżej 4×10^{10} na litr.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Trisenox® wskazaniami do stosowania leku jest indukcja remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z: 1) nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. *Acute Promyelocytic Leucaemia*, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA), 2) nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (APL) (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retynoidu i chemioterapii), charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. *Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor-alpha* – PML/RAR-alfa).

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania typu *head to head* bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (ATO+ATRA) z wybranym komparatorem (ATRA+chemioterapia) we wskazaniu nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa z niskim lub pośrednim ryzykiem, tj. *APL0406 (Lo-Coco 2013, Lo-Coco 2016-updated analysis, Platzbecker 2016-extended cohort, Efficace 2014-QoL)* oraz badanie *AML-17 (Burnett 2015)*.

W badaniu *APL0406* wszyscy pacjenci zakwalifikowani do pierwszej linii leczenia mieli APL niskiego lub pośredniego ryzyka. W próbie klinicznej *AML-17* ok. 20% w każdej z grup miało APL wysokiego ryzyka, przy czym część wyników z zakresu oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa dotyczyła tylko pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem.

Autorzy niniejszego przeglądu podjęli decyzję o przedstawieniu wyników obu odnalezionych badań randomizowanych ze względu na kluczowe wyniki efektywności klinicznej zamieszczone w ww. publikacjach. Wyniki próby klinicznej *APL0406* ujęto w sposób pozwalający na pełną analizę dostępnych danych, tj. dla populacji podstawowej (ang. *original cohort*) wynoszącej ~150 pacjentów, w 30,5 miesięcznym okresie obserwacji (mediana) (dane z publikacji *Lo-Coco 2013*), zaktualizowane dane dla populacji podstawowej (ang. *updated analysis*), dla 53-miesięcznego okresu obserwacji (*Lo-Coco 2016*) oraz dane dla poszerzonej grupy pacjentów, ok. 260 (ang. *extended cohort*) dla 40,6 miesięcznego okresu *follow-up* (*Platzbecker 2016*). Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia pochodzące z badania *APL0406* oparto o publikację

Efficace 2014. Wszystkie dostępne wyniki próby klinicznej oznaczonej akronimem AML-17 zaczerpnięto z publikacji Burnett 2015.

W celu przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem uwzględniono wszystkie okresy obserwacji zaprezentowane w próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Głównymi punktami końcowymi z zakresu skuteczności klinicznej, ocenianymi w ramach niniejszej analizy były: przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od choroby, przeżycie całkowite, remisja całkowita, wystąpienie nawrotu oraz ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30. Wpływ podawania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym na profil bezpieczeństwa w porównaniu do ATRA+chemioterapia we wnioskowanej populacji pacjentów analizowano na podstawie następujących punktów końcowych: wczesne zgony, zdarzenia poremisyjne, zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia, hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, zespół różnicowania promielocytów, wystąpienie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związane z leczeniem a także leukocytoza oraz konieczność wprowadzenia leczenia wspomagającego.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia na korzyść ocenianej interwencji wnioskowanej wykazano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS): 24-miesięczne (zarówno dla populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji jak i *extended cohort* z 40,6 miesięcznym *follow-up*, w badaniu APL0406), 50-miesięczne (dla obu ww. populacji z badania APL0406) oraz 4-letnie (zarówno dla populacji ogólnej jak i *low-intermediate risk*, AML-17); 2) Przeżycie wolne od choroby (DFS): 24-miesięczne oraz 50-miesięczne (dane z badania APL0406 – *extended cohort*); 3) Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) – potwierdzonego zarówno morfologicznie jak i molekularnie (AML-17); 4) Wystąpienie nawrotu – morfologicznego i molekularnego (dane z badania AML-17); 5) Przeżycie całkowite (OS): 24-miesięczne (dotyczy populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji oraz *extended cohort* z 40,6 miesięcznym *follow-up*, w badaniu APL0406) i 50-miesięczne (dla populacji *extended cohort* oraz *updated analysis* przeprowadzonej dla 53 miesięcznego okresu obserwacji); 6) Skumulowana częstość występowania nawrotów (CIR): 24-miesięczna (dla 40,6 miesięcznego *follow-up* – *extended cohort* z badania APL0406) i 50-miesięczna (populacja *extended cohort* w próbie klinicznej APL0406). Stosowanie ATO+ATRA w porównaniu do ATRA+chemioterapia w sposób istotny poprawia także jakość życia w następujących domenach ocenianych w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30: zmęczenie (oceniane po indukcji) – wg autorów badania, różnica pomiędzy grupami była klinicznie istotna na korzyść ATO+ATRA (APL0406), nudności/wymioty (w czasie indukcji leczenia) – istotność kliniczna (APL0406), funkcjonowanie w rolach życiowych – dane dla 30,5 miesięcznego okresu obserwacji (AML-17) oraz funkcjonowanie poznawcze (AML-17, *follow-up* 30,5 miesięcy). Różnice nieistotne statystycznie aczkolwiek cechujące się istotnością kliniczną (wg autorów badania) na korzyść ocenianej interwencji raportowano także w przypadku następujących parametrów oceny jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie poznawcze, utrata apetytu oraz zaparcia, notowane w okresie indukcji leczenia.

W ocenie punktów końcowych takich jak: 1) Remisja całkowita (CR): potwierdzona molekularnie (po 60 dniach obserwacji w badaniu AML-17 ogółem (należy w tym miejscu podkreślić, iż u części (~20%) pacjentów włączonych do tej próby klinicznej zdiagnozowano APL wysokiego ryzyka); 2) Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jedynie w zakresie wystąpienia biegunek (raportowanych do 3. cyklu indukcji włącznie) – różnice istotne kliniczne (badanie APL0406), odnotowano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji opcjonalnej (tj. ATRA+chemioterapia), w analizowanej populacji pacjentów.

W ramach badania APL0406 analizowano także: remisję całkowitą ogółem dla populacji podstawowej oraz kinetykę choroby resztkowej (MRD) w okresie od diagnozy do zakończenia indukcji oraz od zakończenia indukcji do ukończenia trzeciego cyklu konsolidacji. Przeprowadzone oszacowania nie wykazały statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w ocenianych parametrach.

W próbie klinicznej AML-17 analizowano także: czas do wystąpienia całkowitej remisji choroby (potwierdzonej molekularnie, 4-letnie przeżycie całkowite bez uwzględnienia wczesnej śmiertelności (pierwsze 30 dni) (w tym dla wydzielonej populacji pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem. Analiza wyników ww. punktów końcowych wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Dla analizowanego porównania, tj ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia statystycznie istotnych różnic nie odnotowano również w obu włączonych do analizy głównych badaniach (APL0406, AML-17) w przypadku następujących parametrów oceny jakości życia: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie ogólne, funkcjonowanie fizyczne (mimo istotności klinicznej wyniku w badaniu APL0406), funkcjonowanie w rolach życiowych (APL0406), funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze (w badaniu APL0406 – mimo istotności klinicznej wyniku), funkcjonowanie społeczne, zmęczenie (po 3 cyklu konsolidacji w APL0406 i ogółem w AML-17), nudności/wymioty (po 3 cyklu konsolidacji w APL0406 i ogółem w AML-17), ból, duszność, bezsenność, utrata apetytu (mimo istotności klinicznej wyniku w badaniu APL0406), zaparcia (mimo istotności klinicznej wyniku, po indukcji w badaniu APL0406), biegunki (po indukcji w badaniu APL0406 oraz ogółem w AML-17) oraz trudności finansowe (oceniane jedynie w AML-17).

Przeprowadzona z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa wykazała, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia na korzyść ocenianej interwencji odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) Zdarzenia poremisyjne tj. nawroty (*extended cohort*, *follow-up* 40,6 miesięcy, próba kliniczna APL0406); 3) Zdarzenia niepożądane w czasie 1-2 cyklu w 3-4 stopniu nasilenia (badanie AML-17); 4) Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopniu nasilenia takie jak: AEs żołądkowo-jelitowe (w fazie indukcji dla *extended cohort* badania APL0406), zdarzenia niepożądane w obrębie jamy ustnej (dla 34,4 miesięcznego okresu obserwacji – populacja podstawowa z APL0406), łysienie (1 i 2. cykl leczenia, AML-17), biegunka (1 cykl leczenia, AML-17), AEs w obrębie jamy ustnej (w czasie 1 cyklu leczenia w próbie klinicznej AML-17), hiperbilirubinemia (1 cykl, AML-17); 5) Hematologiczne zdarzenia niepożądane: małopłytkowość w 3-4 stopniu nasilenia utrzymująca się >15 dni (w fazie indukcji, oraz 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji, APL0406), neutropenia w 3-4 stopniu nasilenia utrzymująca się >15 dni (w fazie indukcji, oraz 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji, APL0406); 6) Konieczność leczenia wspomagającego w postaci: podania preparatów krwi (podczas cyklu 1 i 2 leczenia), płytek krwi (cykl 1 i 2), podania antybiotyków (cykl 1), czasu pobytu w szpitalu (cykl 1 i 2) (AML-17).

Częstość wystąpienia następujących parametrów bezpieczeństwa leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL była w sposób statystycznie istotny wyższa w grupie leczonej ATO+ATRA w porównaniu z ATRA+chemioterapia: 1) Leukocytoza (WBC >10x10⁹/l) w czasie indukcji leczenia – oszacowane zarówno dla 34,4 (populacja podstawowa badania APL0406) jak i 40,6 miesięcznego okresu obserwacji (*extended cohort* dla APL0406); 2) Niehematologiczne zdarzenia niepożądane takie jak: wydłużenie QTc (w populacji podstawowej ogółem i *extended cohort* w fazie indukcji oraz całego okresu leczenia w badaniu APL0406), zdarzenia niepożądane wątrobowe w 3-4 stopniu nasilenia (w populacji podstawowej ogółem i *extended cohort* w fazie indukcji oraz całego okresu leczenia w badaniu APL0406), neurotoksyczność (wszystkie stopnie nasilenia, w 3. cyklu konsolidacji dla *extended cohort* badania APL0406), podwyższony poziom ALT (1 cykl leczenia, AML-17).

Statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów nie raportowano w przypadku następujących punktów końcowych: wczesne zgony (populacja podstawowa – badanie APL0406), zespół różnicowania (ogółem - dane z badań AML-17 – podgrupa z niskim lub pośrednim ryzykiem i APL0406 – populacja podstawowa oraz w podziale na stopnie nasilenia, tj. umiarkowany, ciężki, nieokreślony i prowadzący do zgonu – z badania APL0406 dla *extended cohort*), wczesne zgony (30- i 60-dniowa śmiertelność w badaniu AML-17), poszczególne przyczyny zgonów po 60 dniach leczenia (sercowe, infekcje, niewydolność nerek, krwotoki, płucne, progresja choroby, zgon z kilku przyczyn – dane z badania AML-17), zgony w czasie konsolidacji (ogółem oraz z uwzględnieniem przyczyn takich jak: szok krwotokowy, zator płuczny, bronchopneumonia, wtórny MDS – dane z APL0406), zgony jako zdarzenia poremisyjne (dane z APL0406 i AML-17), poważne zdarzenia niepożądane (AML-17), utrata pacjentów z badania (ogółem – AML-17 i APL0406 oraz z powodu AEs – APL0406), niehematologiczne zdarzenia niepożądane (wydłużenie QTc – w 1, 2 i 3. cyklu

konsolidacji badania *APL0406_extended cohort*; zdarzenia niepożądane wątrobowe w 3-4 stopniu nasilenia – w 1, 2 i 3. (brak zdarzeń w obu grupach) cyklu konsolidacji badania *APL0406_extended cohort*; zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe w 3-4 stopniu nasilenia – w 1 i 3. (brak zdarzeń w obu grupach) oraz 2. cyklu konsolidacji próby klinicznej *APL0406_extended cohort*; zaburzenia pracy serca w 3-4 stopniu nasilenia – w indukcji oraz 1, 2 i 3. cyklu konsolidacji badania *APL0406_extended cohort* – brak zdarzeń w obu grupach; neurotoksyczność we wszystkich stopniach nasilenia – podczas indukcji oraz 1 i 2. cyklu konsolidacji badania *APL0406_extended cohort*; hipercholesterolemia i hipertójglicerydemia – we wszystkich fazach badania *APL0406*), niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia (nudności, biegunka i AEs w obrębie jamy ustnej, podwyższony poziom ALT, hiperbilirubinemia (brak zdarzeń w obu grupach) - w 2. cyklu oraz 1 i 2. cyklu konsolidacji w przypadku nudności - badanie *AML-17*, zdarzenia niepożądane w obrębie serca, podwyższony poziom AST, białkomocz i krwimocz – w 1 i 2. cyklu leczenia próby klinicznej *AML-17*, przy czym w przypadku białkomoczu i krwimoczu nie odnotowano wystąpienia zdarzeń w 2. cyklu). W badaniach analizowanych badaniach nie stwierdzono również różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wystąpienia zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związane z leczeniem.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, iż ocena większości parametrów z zakresu analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu *AML-17* dotyczyła populacji pacjentów ogółem, tj. ~20% pacjentów miało postać APL wysokiego ryzyka), natomiast do badania *APL0406* włączono jedynie chorych z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem.

Podsumowując, **stosowanie trójtlenku arsenu łącznie z kwasem all-trans-retynowym w pierwszej linii leczenia pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem, cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z obecnie refundowaną, stanowiącą aktualną praktykę i zalecaną przez polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne, opcją terapeutyczną w postaci ATRA podawanego z chemioterapią (opartą o idarubicynę, mitoksantron, metotreksat oraz 6-merkaptopurynę), w kluczowych parametrach obejmujących przeżycie, a mianowicie przeżycie całkowite, wolne od zdarzeń, wolne od choroby i nawrotów**). W związku z faktem, iż APL jest ciężką chorobą o często gwałtownym przebiegu, zagrażającą życiu, większość działań przeprowadzanych w ramach standardowego algorytmu postępowania koncentruje się na zapewnieniu pacjentom istotnej remisji choroby i maksymalnego wydłużenia czasu przeżycia. W związku z wprowadzeniem opcji leczenia wyłączających klasyczną chemioterapię antracyklinami na rzecz ATO, pojawia się możliwość uzyskania oprócz dłuższego przeżycia czy remisji wysokiej jakości (tj. wolnej od zdarzeń związanych z chorobą) także **poprawy jakości życia pacjentów**, która w przypadku pacjentów onkologicznych z ostrymi białaczkami powinna być tym bardziej istotna ze względu na wysoką toksyczność i uciążliwość dostępnych metod terapii.

Profil bezpieczeństwa trójtlenku arsenu podawanego z ATRA jest akceptowalny w porównaniu z interwencją alternatywną. Częstości występowania istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak wczesne zgony, zgony po 60 dniach od rozpoczęcia leczenia oraz w fazie konsolidacji, wystąpienie MDS lub AML związanych z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane oraz utrata pacjentów z badania były zbliżone w obu grupach. Natomiast różnice w częstości raportowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu były na korzyść ATO+ATRA, a w przypadku niehematologicznych AEs o ciężkim nasileniu na korzyść interwencji ocenianej lub komparatora w zależności od fazy leczenia (indukcja i konsolidacja).

W ramach uwzględnionego w analizie skuteczności praktycznej, rejestru *NAPOLEON*, w którym trójtlenek arsenu w skojarzeniu z ATRA podawano w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem, raportowano, iż remisję całkowitą w trakcie 12 miesięcznego okresu obserwacji raportowano u 98% pacjentów. Odsetki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń wynosiły 97%, natomiast wczesne zgony notowano jedynie u 2% chorych. Na podstawie tych danych pochodzących z praktyki klinicznej (ang. *real world data*) można stwierdzić wysoką praktyczną skuteczność ATO+ATRA w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem, w postaci bardzo wysokiego odsetka pacjentów z całkowitą remisją i bardzo wysokiej przeżywalności, tak całkowitej, jak i wolnej od zdarzeń. Dane z zakresu oceny bezpieczeństwa zaczerpnięte z ww. rejestru potwierdziły, iż stosowanie ATO w skojarzeniu z ATRA w praktyce, w populacji nowo

zdiagnozowanych pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem, było dobrze tolerowane. Dostępne wyniki z rejestru nie wskazują na wystąpienie nowych wcześniej nieraportowanych zdarzeń niepożądanych czy innych form toksyczności terapii z udziałem ATO+ATRA.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Trisenox® wpłynie zatem pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.

6.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej substancji, jaką jest trójtlenek arsenu (produkt leczniczy Trisenox®) w leczeniu nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej z niskim lub pośrednim ryzykiem potwierdziła, że preparat ten jest lekiem dobrze tolerowanym i cechującym się akceptowalnym bezpieczeństwem stosowania. Ocena ta bierze pod uwagę specyfikę produktu Trisenox® oraz jego wnioskowane stosowanie: leczenie ostrej białaczki promielocytowej, która jest chorobą o gwałtownym i ciężkim przebiegu, bezpośrednio zagrażającą życiu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Trisenox® do najczęściej występujących poważnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej interwencji ($\geq 1/100$ osób) należą – w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy z niskim lub pośrednim ryzykiem – hepatotoksyczność, małopłytkowość, neutropenia, wydłużenie odstępu QTc i zespół różnicowania promielocytów (DS). Zgodnie z danymi i wytycznymi klinicznymi zawartymi w ChPL, wymienione zdarzenia niepożądane da się ograniczać lub minimalizować ich skutki poprzez odpowiednie leczenie pomocnicze lub czasowe wstrzymanie podawania leku.

Na stronach *European Medicines Agency, Food and Drug Administration, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych ogłoszeń ani informacji na temat zdarzeń niepożądanych związanych z ocenianym produktem (Trisenox®) lub jego składnikiem aktywnym.

Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa opartej o badanie *Wang 2004* wskazują na znaczącą, w grupie leczonej ATO+ATRA (vs ATRA) redukcję częstości występowania objawów, takich jak: reakcje skórne, gorączka polekowa i bóle głowy (wszystkie AEs w stopniu 1 lub 2 nasilenia) oraz DIC, który jest poważnym objawem często towarzyszącym APL i może stanowić zagrożenie dla pacjenta.

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że trójtlenek arsenu (Trisenox®) stosowany w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem w skojarzeniu z ATRA jest tolerowane dobrze, biorąc pod uwagę kontekst terapeutyczny w postaci leczonej choroby oraz dostępnych alternatyw metod leczenia.

7. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej, nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz (uzasadniony wyjątek stanowi *Lo-Coco 2016*, będącym źródłem danych na temat zaktualizowanych wyników badania *APL0406*, niosącym uzupełniające informacje na temat skuteczności ocenianej interwencji w dłuższym okresie obserwacji). Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań). W ramach analizy efektywności praktycznej w związku z brakiem opracowań pełnotekstowych uwzględniono dane konferencyjne w postaci *Platzbecker 2016_abstrakt*;
- Do próby klinicznej *AML-17* opublikowanej jako *Burnett 2015*, zakwalifikowano pacjentów z nowo zdiagnozowaną postacią ostrej białaczki promielocytowej z uwzględnieniem wszystkich grup ryzyka, tj. niskiego, pośredniego i wysokiego, przy czym należy podkreślić, iż chorzy z APL wysokiego ryzyka stanowili ~20% ogółu populacji, a część wyników zarówno z zakresu skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianych terapii analizowano także w podziale na grupy ryzyka, a dokładniej z wyszczególnieniem subpopulacji pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem. Niemniej jednak, podczas wnioskowania opartego o wyniki badania *AML-17* należy pamiętać o możliwym niedoszacowaniu parametrów skuteczności i/lub przeszacowaniu na niekorzyść ATO+ATRA punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, związanym z faktem, iż większość analizowanych rezultatów obejmowała pacjentów ogółem.
- Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych dwóch kluczowych badań włączonych do analizy głównej, tj. *APL0406* oraz *AML-17*. Uwzględnienie w ramach metaanalizy statystycznej, wyników z badań o odmiennej metodologii oraz charakterystyce klinicznej populacji niesie, bowiem za sobą wysokie ryzyko błędnego wnioskowania. Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna polegała na: 1) zakwalifikowaniu do udziału w badaniu oprócz chorych na ostrą białaczkę promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem także pacjentów z APL z wysokim ryzykiem – *AML-17*, w przeciwieństwie do kryteriów włączenia do badania *APL0406*, jasno definiujących populację pacjentów jako APL z niskim lub pośrednim ryzykiem; 2) przyjęciu odmiennej hipotezy badawczej, tj. *noninferiority* w badaniu *APL0406* oraz *superiority* w próbie klinicznej *AML-17*; 3) różnicach w schemacie podawania ATO: w badaniu *APL0406* trójtlenek arsenu aplikowano w dawce 0,15 mg/kg/dzień zarówno w fazie indukcji jak i konsolidacji (a więc w sposób zgodny z zapisami zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego), natomiast w próbie klinicznej *AML-17*, ATO podawano w dawce 0,3 mg/kg/dzień (w dniach 1-5) oraz 0,25 mg/kg/dzień (2 razy na tydzień aż do uzyskania całkowitej remisji); 4) sposobie przedstawienia wyników: część wyników w badaniu *AML-17* ujęto z wyszczególnieniem populacji pacjentów z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem leczoną w ramach pierwszej linii terapii (tj. 4-letnie przeżycie wolne od zdarzeń, 4-letnie przeżycie całkowite ogółem oraz bez uwzględnienia wczesnej śmiertelności, zespół różnicowania). Wszystkie wyniki analizowane w ramach badania *APL0406* dotyczyły wnioskowanej populacji pacjentów, tj. z nowo

zdiagnozowaną APL niskiego lub pośredniego ryzyka. Punkty końcowe, które z definicji były zbieżne w obu próbach klinicznych i dotyczyły wnioskowanej populacji pacjentów, oceniano dla odmiennych okresów obserwacji (EFS oraz OS w badaniu *APL0406* analizowano dla 24 i 50 miesięcy, natomiast w próbie klinicznej *AML-17* dla 4 lat; DS – 34,4 oraz 40,6 miesięcy w badaniu *APL0406* oraz 30,5 miesięcy w *AML-17*). Pozostałe parametry analizowane w ramach oceny skuteczności i oraz profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji w próbie klinicznej, której wyniki opublikowano w *Burnett 2015 (AML-17)*, przedstawiono dla populacji ogółem (~20% pacjentów w obu grupach, z APL wysokiego ryzyka).

- Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu wykazała, iż oba główne badania, tj. *APL0406* oraz *AML-17* cechowały się niskim ryzykiem błędu (próby kliniczne o wysokiej wiarygodności) mimo braku zaślepienia (badania typu *open-label*). Może się ono bowiem wiązać z wystąpieniem ryzyka błędu wykonania procedur przez badaczy oraz błędem pomiaru (przez badaczy lub pacjentów) w przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych. Jednakże brak zaślepienia w tych badaniach nie powinien mieć wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, takich jak: przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie całkowite, remisja całkowita, wystąpienie zgonu, poważnych zdarzeń niepożądanych czy hematologicznych AEs o ciężkim nasileniu (jak trombocytopenia czy neutropenia w stopniu 3-4) itp.
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (wartość przybliżeń);
- Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu);
- Jedynym badaniem, pragmatycznym, oceniającym efektywność stosowania ATO+ATRA o zalecanym schemacie dawkowania w analizowanej populacji pacjentów był rejestr *NAPOLEON*, którego wstępne wyniki zaprezentowano w abstrakcie *Platzbecker 2016*. Istotnym ograniczeniem tych doniesień jest fakt, iż mamy w tym przypadku do czynienia z danymi nieporównawczymi - badanie jednoramienne. Mając jednak na uwadze brak dostępu do innych, tj. porównawczych danych z zakresu efektywności praktycznej, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia w postaci adekwatnej populacji pacjentów oraz interwencji, autorzy niniejszego przeglądu podjęli decyzję o zamieszczeniu wyników z tego rejestru w ramach ww. rozdziału.

8. DYSKUSJA

8.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Trisenox® zastosowano ograniczenie, co do jednostek chorobowych: ostra białaczka promielocytowa oraz ostra białaczki szpikowa (w związku z faktem, iż APL stanowi podtyp AML). Dodatkowo w celu ograniczenia liczby rekordów w bazach medycznych: Pubmed oraz Embase zastosowano filtr umożliwiający zawężenie liczby wyników wyszukiwania jedynie do źródeł dotyczących nowo zdiagnozowanej postaci ostrej białaczki promielocytowej (first-line OR "first line" OR "newly diagnosed" OR treatment-naive OR "naive patients" OR untreated OR "initial therapy").

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W związku ze zidentyfikowaniem i uwzględnieniem w niniejszej analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych pochodzących również z ostatnich lat (m.in. lata 2013-2016) odnoszenie się do wyników opracowań wtórnych pochodzących sprzed roku 2013 jest bezzasadne (mała liczba włączonych badań, zbyt duża rozbieżność pomiędzy zakresem czasowym przeprowadzonego wyszukiwania). Zatem w toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) uwzględniono rezultaty najbardziej aktualnych analiz (tj. od 2013 r.) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO. Dla określonego przedziału czasowego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną (skuteczność i bezpieczeństwo) terapii z użyciem ATO w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową: *Ma 2016* oraz *Wu 2016*.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane, opublikowane próby kliniczne (*podtyp II A*), w których porównano efektywność kliniczną stosowania trójtlenku arsenu (łącznie z kwasem all-trans-retynowym) z ATRA skojarzonym z chemioterapią w leczeniu: nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem: badanie [APL0406](#) (*Lo-Coco 2013*, *Lo-Coco 2016-updated analysis*, *Platzbecker 2016-extended cohort*, *Efficace 2014-QoL*) oraz badanie [AML-17](#) (*Burnett 2015*).

W ramach analizy efektywności praktycznej ze względu na brak pełnotekstowych publikacji spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu, dotyczących zastosowania praktycznego ocenianej interwencji (ATO+ATRA), uwzględniono dane z rejestru *NAPOLEON*, ogłoszone w formie doniesienia konferencyjnego *Platzbecker 2016_abstrakt*.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badanie kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, tj. *Wang 2004*, w którym oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji pacjentów, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub AEs generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika.

Dodatkowo analizę skuteczności ocenianej interwencji poszerzono o dane z dwóch badań nieuwzględnionych w analizie głównej niniejszego przeglądu, tj. *Wang 2004* (ze względu na komparatory) i *Iland 2015* (ze względu na poszerzoną interwencję). Wyniki wraz z interpretacją zamieszczono w rozdziale Dodatkowa ocena skuteczności.

8.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Trisenox® (stosowanego z ATRA) właściwym komparatorem dla niniejszego preparatu, we wskazaniu: nowo zdiagnozowani dorośli pacjenci z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem jest ATRA podawany z chemioterapią (opartą o idarubicynę, mitoksantron, metotreksat oraz 6-merkaptopurynę).

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie terapii ATRA + chemioterapia, jako komparatora, znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego [14].

8.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową, w opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem.

W ramach kluczowej próby klinicznej *APL0406* włączono pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem. Około 20% chorych zakwalifikowanych do udziału w badaniu *AML-17* poddanych było pierwszej linii leczenia ostrej białaczki promielocytowej z wysokim ryzykiem. Pozostali pacjenci mieli APL z niskim lub pośrednim ryzykiem. Część wyników z badania *AML-17* została wyszczególniona dla wnioskowanej subpopulacji pacjentów.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zatem zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i wykluczenia z poszczególnych badań były precyzyjne.

Dodatkowo należy wspomnieć, iż dane zaczerpnięte z rejestru *NAPOLEON (Platzbecker 2016_abstrakt)*, mimo ograniczenia jakie niewątpliwie stanowi typ analizowanego badania (jednoramienne), w związku z faktem, iż stanowią jedyne źródło efektywności praktycznej dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu, dotyczą populacji zgodnej z wnioskowaną.

Populacje oceniane w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiadają zatem populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Trisenox® w analizowanych wskazaniach, a ich reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Analizowane badania charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji (do 53 miesięcy – próby kliniczne uwzględnione w analizie głównej efektywności klinicznej; 12 miesięcy w ocenie efektywności praktycznej), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące punkty końcowe:

1) W ramach analizy skuteczności klinicznej:

- przeżycie całkowite (OS);
- całkowita remisja (CR; hematologiczna, molekularna);
- przeżycie wolne od choroby, zdarzeń i nawrotów (odpowiednio DFS, EFS, RFS);
- skumulowana częstość nawrotów choroby (CIR);
- wystąpienie nawrotu (hematologicznego, molekularnego);
- jakość życia pacjentów (QoL) oceniana przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30;

2) W analizie profilu bezpieczeństwa:

- zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony (ED);
- zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs (w stopniu 3-4 nasilenia);
- hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane;
- utrata pacjentów z badania;
- zespół różnicowania (DS);

- wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML) związanych z leczeniem;
- konieczność leczenia wspomagającego (podanie preparatów krwi, antybiotyków, czas pobytu w szpitalu).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, kiedy wyniki oceniane są na podstawie zastępczych punktów końcowych (tj. surogat), należy przedstawić związek pomiędzy użytymi surogatami, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Powyższy związek został przedstawiony w osobnym dokumencie tj. w analizie problemu decyzyjnego dla preparatu Trisenox® [14].

Zatem, reprezentatywność ocenianej interwencji można uznać za wysoką.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

8.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Trisenox® (kwas all-trans-retynowy – ATRA) vs ATRA + chemioterapia, w pierwszej linii leczenia ostrej białaczki promielocytowej z niskim lub pośrednim ryzykiem.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) oba włączone do analizy głównej badania kliniczne (*APL0406* i *AML-17*) zakwalifikowano, jako badanie o podtypie II A, co oznacza, iż stanowiły one poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration. Dwa główne badania, tj. *APL0406* oraz *AML-17* cechowały się niskim ryzykiem wystąpienia błędu (wysoka wiarygodność prób klinicznych), mimo braku zaślepienia, analizowane badania były, bowiem eksperymentami typu *open-label*. Należy podkreślić, iż świadome przyjmowanie ocenianej interwencji wynikające z braku zaślepienia zarówno osób prowadzących badanie jak i pacjentów może wpływać na wyniki punktów końcowych ocenianych przez chorego, np. na jakość życia. Wymieniony parametr oceny wiarygodności nie powinien natomiast rzutować na rzetelność oceny głównych, obiektywnych punktów końcowych, takich jak: przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie całkowite, remisje całkowite, zgony czy wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 nasilenia.

8.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Wnioski z omówionych w rozdziale Opublikowane przeglądy systematyczne przeglądów są zgodne z wynikami uzyskanymi w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej na potrzeby niniejszego opracowania.

8.6. Dodatkowa ocena skuteczności

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwa badania (*Wang 2004* [19] i *Ilund 2015* [20, 21]), niewłączone do analizy głównej ze względu na: komparatory (*Wang 2004*) oraz poszerzoną interwencję (*Ilund 2015*), niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia. Prace te dostarczają jednak dodatkowej informacji na temat skuteczności stosowania ATO w badanym wskazaniu. Charakterystyki ww. prób klinicznych, pacjentów zakwalifikowanych do udziału w tych badaniach oraz zastosowanych interwencji zestawiono w załączniku Charakterystyka badań dodatkowych. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizowanych punktów końcowych.

Tabela 8. Dodatkowe porównanie skuteczności terapii zawierającej ATO+ATRA z monoterapią ATRA (Wang 2004) oraz badań APML3 i APML4 (ATRA+idarubicyna vs ATRA+ATO+idarubicyna) (Ilana 2015)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)^	NNT (95% CI)^	Wartość p^
Wczesne zgony (w pierwszych 30 dniach indukcji) (ED)	Wang 2004	ATRA+ATO	bd	80	2 (2,5)	0,16 (0,03;0,86)	9 (4; 70)	0,03
		ATRA		36	5 (13,9)			
Remisja całkowita (CR)		ATRA+ATO		80	74 (92,5)	1,99 (0,57-7,00)	-	0,28
		ATRA		36	31 (83,3)			
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Mediana (zakres)		Wartość p	
Czas do wystąpienia CR (dni)	Wang 2004)	ATRA+ATO	bd	80	28 (20-36)		>0,05	
		ATRA		36	27 (20-34)			
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Liczba zdarzeń (wartość obserwowana)	Liczba zdarzeń (wartość przewidywana)	HR (95% CI)	Wartość p
Brak nawrotów	APML3 i APML4 (Ilana 2015)	ATRA+ATO+IDA	2 lata	92	4	7,2	0,31 (0,09-1,05)	0,046
		ATRA+IDA		50	7	3,8		
Przeżycie wolne od choroby (DFS)		ATRA+ATO+IDA		92	4	7,2	0,31 (0,09-1,05)	0,046
		ATRA+IDA		50	7	3,8		
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)		ATRA+ATO+IDA		100	8	13,2	0,34 (0,14-0,84)	0,015
		ATRA+IDA		55	12	6,8		
Przeżycie całkowite (OS)		ATRA+ATO+IDA		100	4	7,2	0,30 (0,09-1,04)	0,045
		ATRA+IDA		55	7	3,8		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Szacowany odsetek (z analizy Kaplana-Meiera),% (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p
Brak nawrotów	APML3 i APML4 (Iland 2015)	ATRA+ATO+IDA	2 lata	97 (92; 99)	0,23 (0,08; 0,64)	0,002
		ATRA+IDA		87 (76; 93)		
		ATRA+ATO+IDA	5 lat	95 (89; 98)		
		ATRA+IDA		80 (68; 88)		
Przeżycie wolne od choroby (DFS)		ATRA+ATO+IDA	2 lata	97 (92; 99)	0,21 (0,07; 0,59)	0,001
		ATRA+IDA		86 (75; 92)		
		ATRA+ATO+IDA	5 lat	95 (89; 98)		
		ATRA+IDA		79 (66; 87)		
Przeżycie wolne zdarzeń (EFS)	ATRA+ATO+IDA	2 lata	92 (86; 96)	0,34 (0,26; 0,69)	0,002	
	ATRA+IDA		78 (67; 87)			
	ATRA+ATO+IDA	5 lat	90 (83; 94)			
	ATRA+IDA		72 (60; 81)			
Przeżycie całkowite (OS)	ATRA+ATO+IDA	2 lata	94 (89; 97)	0,35 (0,14; 0,91)	0,02	
	ATRA+IDA		90 (80; 95)			
	ATRA+ATO+IDA	5 lat	94 (89; 97)			
	ATRA+IDA		83 (72; 91)			

^obliczono na podstawie dostępnych danych

W pierwszym z badań (*Wang 2004*) wykazano istotnie mniejszą częstość wystąpienia wczesnego zgonu (ED) u pacjentów leczonych terapią łączoną ATRA+ATO, w stosunku do pacjentów, którym podawano wyłącznie ATRA. Jednocześnie, zarówno szansa na uzyskanie remisji, jak i czas od rozpoczęcia leczenia do jej uzyskania, były zbliżone dla obu form terapii. Badanie to jest badaniem retrospektywnym, w którym zebrano dane z długiego okresu. W tym czasie zmienił się standard leczenia – wprowadzone zostało ATO. Powinno to skłaniać do ostrożności w ocenie tego wyniku, niemniej, jako informacja pochodząca z kraju, w którym stosowanie ATO w praktyce klinicznej rozpoczęto wcześniej niż w krajach europejskich, powyższe dane wnoszą dodatkowe informacje na temat skuteczności ocenianej interwencji.

W publikacji *Iland 2015* zestawiono porównanie dwóch dużych, wieloośrodkowych prób klinicznych, w których stosowano, odpowiednio: połączenie ATRA z idarubicyną (AMPL3) i protokół zawierający ATRA i obniżoną dawkę idarubicyny w połączeniu z ATO, używanym w indukcji i konsolidacji (AMPL4). Porównanie tych dwóch terapii wykazało nieznacznie, lecz istotnie większą skuteczność protokołu AMPL4, zawierającego tlenek arsenu w zakresie następujących punktów końcowych: odsetek pacjentów wolnych od nawrotów, przeżycie całkowite i przeżycie wolne od choroby, oraz silniejszy i wyraźniejszy efekt – również wskazujący na przewagę terapii z udziałem ATO – dla przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). Używając analizy Kaplana-Meiera do modelowania powyższych punktów końcowych w dwu- i pięcioletnim okresie czasu, autorzy oszacowali przeżycie (całkowite, wolne od zdarzeń i wolne do choroby) oraz brak nawrotów. W tym przypadku również protokół AMPL4 (z użyciem ATO) ma przewagę, najsilniejszą w przypadku pięcioletniego EFS.

Podsumowując, analizowane wyniki wskazują na wyższą skuteczność schematów leczenia zawierających ATO od monoterapii lub terapii łączącej ATRA i antracykliny, są zatem w zgodzie z wynikami analizy głównej.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	arsenic trioxide	9
2.	diarsenic trioxide OR arsenic(III) oxide OR arsenous anhydride OR naonobin OR Trisenox OR Trixenox OR arsenic sesquioxide OR arsenic trioxyde OR arsenicum album OR arsenious acid OR arsenious anhydride OR arsenious oxide OR arsenious trioxide OR arsenite OR arsenolite OR arsenous acid OR arsenous acid anhydride OR arsenous oxide OR arsentrioxide OR asadin OR white arsenic	1
3.	#1 OR #2	9

Data wyszukiwania: 18.11.2016r.

9.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"arsenic trioxide" [Supplementary Concept]	2 375
2.	"Arsenic trioxide" OR „diarsenic trioxide” OR „arsenic(III) oxide” OR „arsenous anhydride” OR naonobin OR Trisenox OR Trixenox OR „arsenic sesquioxide” OR „arsenic trioxyde” OR „arsenicum album” OR „arsenious acid” OR „arsenious anhydride” OR „arsenious oxide” OR „arsenious trioxide” OR arsenite OR arsenolite OR „arsenous acid” OR „arsenous acid anhydride” OR „arsenous oxide” OR arsentrioxide OR asadin OR „white arsenic”	8 797
3.	#1 OR #2	8 797
4.	"Leukemia, Promyelocytic, Acute"[Mesh]	6 574
5.	"Leukemia, Acute Promyelocytic" OR „Leukemia, Myeloid, Acute, M3” OR „M3 ANLL OR ANLL, M3” OR „Myeloid Leukemia, Acute, M3” OR „Progranulocytic Leukemia” OR „Promyelocytic Leukemia, Acute” OR „AML M3” OR „Acute Promyelocytic Leukemia” OR „Acute Promyelocytic Leukemias” OR „Leukemia, Progranulocytic” OR „acute promyelocyte leukaemia” OR „acute promyelocyte leukemia” OR „acute promyelocytic leukaemia” OR „leukaemia, promyelocytic, acute” OR „leukemia, promyelocytic, acute” OR „promyelocyte leukaemia” OR „promyelocyte leukemia” OR „promyelocytic leukaemia”	15 686
6.	"Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	47 533
7.	"Acute Myeloid Leukemia" OR „Acute Myeloid Leukemias” OR „Leukemias, Acute Myeloid” OR „Myeloid Leukemias, Acute” OR ANLL OR „Leukemia, Acute Myelogenous” OR „Leukemia, Acute Myeloid” OR „Leukemia, Myeloblastic, Acute” OR „Leukemia, Myelocytic, Acute” OR „Leukemia, Myelogenous, Acute” OR „Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute” OR „Leukemia, Nonlymphocytic, Acute” OR „Myeloblastic Leukemia, Acute” OR „Acute Myeloblastic Leukemia” OR „Acute Myeloblastic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Myeloblastic” OR „Leukemias, Acute Myeloblastic” OR „Myeloblastic Leukemias, Acute” OR „Myelocytic Leukemia, Acute”	50 736

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	OR „Acute Myelocytic Leukemia” OR „Acute Myelocytic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Myelocytic” OR „Leukemias, Acute Myelocytic” OR „Myelocytic Leukemias, Acute” OR „Myelogenous Leukemia, Acute” OR „Myeloid Leukemia, Acute” OR „Nonlymphoblastic Leukemia, Acute” OR „Acute Nonlymphoblastic Leukemia” OR „Acute Nonlymphoblastic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Nonlymphoblastic” OR „Leukemias, Acute Nonlymphoblastic” OR „Nonlymphoblastic Leukemias, Acute” OR „Nonlymphocytic Leukemia, Acute” OR „Acute Nonlymphocytic Leukemia” OR „Acute Nonlymphocytic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Nonlymphocytic” OR „Leukemias, Acute Nonlymphocytic” OR „Nonlymphocytic Leukemias, Acute” OR „Acute Myelogenous Leukemia” OR „Acute Myelogenous Leukemias” OR „Leukemias, Acute Myelogenous” OR „Myelogenous Leukemias, Acute” OR „Myeloid Leukemia, Acute, M1” OR „Leukemia, Myeloid, Acute, M1” OR „Acute Myeloid Leukemia without Maturation” OR „Leukemia, Myeloid, Acute, M2” OR „Myeloid Leukemia, Acute, M2” OR „Acute Myeloid Leukemia with Maturation” OR „acute granulocytic leukaemia” OR „acute granulocytic leukemia” OR „acute myeloblastic leukaemia” OR „acute myelogenous leukaemia” OR „acute myeloid leukaemia” OR „acute nonlymphoblastic leukaemia” OR „acute nonlymphocytic leukaemia” OR „granulocytic leukaemia, acute” OR „granulocytic leukemia, acute” OR „leukaemia, acute granulocytic” OR „leukaemia, acute myeloblastic” OR „leukaemia, acute myelocytic” OR „leukaemia, myelocytic, acute” OR „leukaemia, myeloid, acute” OR „leukaemia, nonlymphocytic, acute” OR „leukemia, acute granulocytic” OR „leukemia, myeloid, acute” OR „leukemia, nonlymphocytic, acute” OR „myelocytic leukaemia, acute” OR „nonlymphocytic leukaemia, acute”	
8.	#4 OR #5 OR #6 OR #7	70 330
9.	First-Line OR “first line” OR “newly diagnosed” OR treatment-naive OR “naive patients” OR untreated OR “initial therapy”	250 707
10.	#3 AND #8	1 455
11.	#9 AND #10	213

Data wyszukiwania: 18.11.2016r.

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"arsenic trioxide": tj,ab,kw	98
2.	“Arsenic trioxide” OR „diarsenic trioxide” OR „arsenic(III) oxide” OR „arsenous anhydride” OR naonobin OR Trisenox OR Trixenox OR „arsenic sesquioxide” OR „arsenic trioxyde” OR „arsenicum album” OR „arsenious acid” OR „arsenious anhydride” OR „arsenious oxide” OR „arsenious trioxide” OR arsenite OR arsenolite OR „arsenous acid” OR „arsenous acid anhydride” OR „arsenous oxide” OR arsenitrioxide OR asadin OR „white arsenic”: tj,ab,kw	108
3.	#1 OR #2	108
4.	Leukemia, Promyelocytic, Acute: Mesh	106
5.	“Leukemia, Acute Promyelocytic” OR „Leukemia, Myeloid, Acute, M3” OR „M3 ANLL OR ANLL, M3” OR „Myeloid Leukemia, Acute, M3” OR „Progranulocytic Leukemia” OR „Promyelocytic Leukemia, Acute” OR „AML M3” OR „Acute Promyelocytic Leukemia” OR „Acute Promyelocytic Leukemias” OR „Leukemia, Progranulocytic” OR „acute promyelocyte leukaemia” OR „acute promyelocyte leukemia” OR „acute promyelocytic leukaemia” OR „leukaemia, promyelocytic, acute” OR „leukemia, promyelocytic, acute”	284

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	OR „promyelocyte leukaemia” OR „promyelocyte leukemia” OR „promyelocytic leukaemia”	
6.	Leukemia, Myeloid, Acute: Mesh	972
7.	<p>“Acute Myeloid Leukemia” OR „Acute Myeloid Leukemias” OR „Leukemias, Acute Myeloid” OR „Myeloid Leukemias, Acute” OR ANLL OR „Leukemia, Acute Myelogenous” OR „Leukemia, Acute Myeloid” OR „Leukemia, Myeloblastic, Acute” OR „Leukemia, Myelocytic, Acute” OR „Leukemia, Myelogenous, Acute” OR „Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute” OR „Leukemia, Nonlymphocytic, Acute” OR „Myeloblastic Leukemia, Acute” OR „Acute Myeloblastic Leukemia” OR „Acute Myeloblastic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Myeloblastic” OR „Leukemias, Acute Myeloblastic” OR „Myeloblastic Leukemias, Acute” OR „Myelocytic Leukemia, Acute” OR „Acute Myelocytic Leukemia” OR „Acute Myelocytic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Myelocytic” OR „Leukemias, Acute Myelocytic” OR „Myelocytic Leukemias, Acute” OR „Myelogenous Leukemia, Acute” OR „Myeloid Leukemia, Acute” OR „Nonlymphoblastic Leukemia, Acute” OR „Acute Nonlymphoblastic Leukemia” OR „Acute Nonlymphoblastic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Nonlymphoblastic” OR „Leukemias, Acute Nonlymphoblastic” OR „Nonlymphoblastic Leukemias, Acute” OR „Nonlymphocytic Leukemia, Acute” OR „Acute Nonlymphocytic Leukemia” OR „Acute Nonlymphocytic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Nonlymphocytic” OR „Leukemias, Acute Nonlymphocytic” OR „Nonlymphocytic Leukemias, Acute” OR „Acute Myelogenous Leukemia” OR „Acute Myelogenous Leukemias” OR „Leukemias, Acute Myelogenous” OR „Myelogenous Leukemias, Acute” OR „Myeloid Leukemia, Acute, M1” OR „Leukemia, Myeloid, Acute, M1” OR „Acute Myeloid Leukemia without Maturation” OR „Leukemia, Myeloid, Acute, M2” OR „Myeloid Leukemia, Acute, M2” OR „Acute Myeloid Leukemia with Maturation” OR „acute granulocytic leukaemia” OR „acute granulocytic leukemia” OR „acute myeloblastic leukaemia” OR „acute myelogenous leukaemia” OR „acute myeloid leukaemia” OR „acute nonlymphoblastic leukaemia” OR „acute nonlymphocytic leukaemia” OR „granulocytic leukaemia, acute” OR „granulocytic leukemia, acute” OR „leukaemia, acute granulocytic” OR „leukaemia, acute myeloblastic” OR „leukaemia, acute myelocytic” OR „leukaemia, myelocytic, acute” OR „leukaemia, myeloid, acute” OR „leukaemia, nonlymphocytic, acute” OR „leukemia, acute granulocytic” OR „leukemia, myeloid, acute” OR „leukemia, nonlymphocytic, acute” OR „myelocytic leukaemia, acute” OR „nonlymphocytic leukaemia, acute”</p>	2 738
8.	#4 OR #5 OR #6 OR #7	2 941
9.	#3 AND #8	56

Data wyszukiwania: 18.11.2016r.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'arsenic trioxide'/exp	8 879
2.	<p>'arsenic trioxide'/exp OR 'arsenic trioxide' OR 'diarsenic trioxide' OR 'arsenic(iii) oxide' OR 'arsenous anhydride' OR naonobin OR 'trisenox'/exp OR trisenox OR trixenox OR 'arsenic sesquioxide'/exp OR 'arsenic sesquioxide' OR 'arsenic trioxyde'/exp OR 'arsenic trioxyde' OR 'arsenicum album'/exp OR 'arsenicum album' OR 'arsenious acid'/exp OR 'arsenious acid' OR 'arsenious anhydride'/exp OR 'arsenious anhydride' OR 'arsenious oxide'/exp OR 'arsenious oxide' OR 'arsenious trioxide'/exp OR 'arsenious trioxide' OR 'arsenite'/exp OR arsenite OR 'arsenolite'/exp OR arsenolite OR 'arsenous acid'/exp OR 'arsenous acid' OR 'arsenous acid anhydride'/exp OR 'arsenous acid anhydride' OR 'arsenous oxide'/exp OR 'arsenous oxide' OR</p>	12 708

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	'arsentrioxide'/exp OR arsentrioxide OR 'asadin'/exp OR asadin OR 'white arsenic'/exp OR 'white arsenic'	
3.	#1 OR #2	12 708
4.	'promyelocytic leukemia'/exp	9 250
5.	'leukemia, acute promyelocytic' OR 'leukemia, myeloid, acute, m3' OR 'm3 anll or anll, m3' OR 'myeloid leukemia, acute, m3' OR 'progranulocytic leukemia' OR 'promyelocytic leukemia, acute' OR 'aml m3' OR 'acute promyelocytic leukemia' OR 'acute promyelocytic leukemias' OR 'leukemia, progranulocytic' OR 'acute promyelocyte leukaemia' OR 'acute promyelocyte leukemia' OR 'acute promyelocytic leukaemia' OR 'leukaemia, promyelocytic, acute' OR 'leukemia, promyelocytic, acute' OR 'promyelocyte leukaemia' OR 'promyelocyte leukemia' OR 'promyelocytic leukaemia'	8 469
6.	'acute myeloblastic leukemia'/exp	69 940
7.	'acute myeloid leukemia'/exp OR 'acute myeloid leukemia' OR 'acute myeloid leukemias' OR 'leukemias, acute myeloid' OR 'myeloid leukemias, acute' OR anll OR 'leukemia, acute myelogenous' OR 'leukemia, acute myeloid' OR 'leukemia, myeloblastic, acute' OR 'leukemia, myelocytic, acute'/exp OR 'leukemia, myelocytic, acute' OR 'leukemia, myelogenous, acute' OR 'leukemia, nonlymphoblastic, acute' OR 'myeloblastic leukemia, acute' OR 'acute myeloblastic leukemia'/exp OR 'acute myeloblastic leukemia' OR 'acute myeloblastic leukemias' OR 'leukemia, acute myeloblastic'/exp OR 'leukemia, acute myeloblastic' OR 'leukemias, acute myeloblastic' OR 'myeloblastic leukemias, acute' OR 'myelocytic leukemia, acute'/exp OR 'myelocytic leukemia, acute' OR 'acute myelocytic leukemia'/exp OR 'acute myelocytic leukemia' OR 'acute myelocytic leukemias' OR 'leukemia, acute myelocytic'/exp OR 'leukemia, acute myelocytic' OR 'leukemias, acute myelocytic' OR 'myelocytic leukemias, acute' OR 'myelogenous leukemia, acute' OR 'myeloid leukemia, acute' OR 'nonlymphoblastic leukemia, acute' OR 'acute nonlymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute nonlymphoblastic leukemia' OR 'acute nonlymphoblastic leukemias' OR 'leukemia, acute nonlymphoblastic' OR 'leukemias, acute nonlymphoblastic' OR 'nonlymphoblastic leukemias, acute' OR 'nonlymphocytic leukemia, acute'/exp OR 'nonlymphocytic leukemia, acute' OR 'acute nonlymphocytic leukemia'/exp OR 'acute nonlymphocytic leukemia' OR 'acute nonlymphocytic leukemias' OR 'leukemia, acute nonlymphocytic' OR 'leukemias, acute nonlymphocytic' OR 'nonlymphocytic leukemias, acute' OR 'acute myelogenous leukemia'/exp OR 'acute myelogenous leukemia' OR 'acute myelogenous leukemias' OR 'leukemias, acute myelogenous' OR 'myelogenous leukemias, acute' OR 'myeloid leukemia, acute, m1' OR 'leukemia, myeloid, acute, m1' OR 'acute myeloid leukemia without maturation' OR 'leukemia, myeloid, acute, m2' OR 'myeloid leukemia, acute, m2' OR 'acute myeloid leukemia with maturation' OR 'acute granulocytic leukaemia'/exp OR 'acute granulocytic leukaemia' OR 'acute granulocytic leukemia'/exp OR 'acute granulocytic leukemia' OR 'acute myeloblastic leukaemia'/exp OR 'acute myeloblastic leukaemia' OR 'acute myelogenous leukaemia'/exp OR 'acute myelogenous leukaemia' OR 'acute myeloid leukaemia'/exp OR 'acute myeloid leukaemia' OR 'acute nonlymphoblastic leukaemia'/exp OR 'acute nonlymphoblastic leukaemia' OR 'acute nonlymphocytic leukaemia'/exp OR 'acute nonlymphocytic leukaemia' OR 'granulocytic leukaemia, acute'/exp OR 'granulocytic leukemia, acute' OR 'granulocytic leukemia, acute'/exp OR 'granulocytic leukemia, acute' OR 'leukaemia, acute granulocytic'/exp OR 'leukaemia, acute granulocytic' OR 'leukaemia, acute myeloblastic'/exp OR 'leukaemia, acute myeloblastic' OR 'leukaemia, acute myelocytic'/exp OR 'leukaemia, acute myelocytic' OR 'leukaemia, myelocytic, acute'/exp OR 'leukaemia, myelocytic, acute' OR 'leukaemia, myeloid, acute'/exp OR 'leukaemia, myeloid, acute' OR 'leukaemia, nonlymphocytic, acute'/exp OR 'leukaemia, nonlymphocytic, acute' OR 'leukemia, acute granulocytic'/exp OR 'leukemia, acute granulocytic' OR 'leukemia, myeloid,	79 344

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	acute'/exp OR 'leukemia, myeloid, acute' OR 'leukemia, nonlymphocytic, acute'/exp OR 'leukemia, nonlymphocytic, acute' OR 'myelocytic leukaemia, acute'/exp OR 'myelocytic leukaemia, acute' OR 'nonlymphocytic leukaemia, acute'/exp OR 'nonlymphocytic leukaemia, acute'	
8.	#4 OR #5 OR #6 OR #7	87 563
9.	#3 AND #8	2 731
10.	'first line' OR 'newly diagnosed' OR 'treatment naive' OR 'naive patients' OR untreated OR 'initial therapy'	358 632
11.	#9 AND #10	402
12.	#11 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	175

Data wyszukiwania: 18.11.2016r.

9.1. Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

Badania dla porównania: ATO + ATRA vs ATRA + chemioterapia, w populacji dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem to: badanie *APL0406* (*Lo-Coco 2013, Lo-Coco 2016-updated analysis, Platzbecker 2016-extended cohort, Efficace 2014-QoL*) oraz *AML-17* (*Burnett 2015*).

Tabela 13. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*APL0406*)

Badanie	<i>APL0406</i>
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 40 ośrodków we Włoszech, 27 w Niemczech
Metodyka	
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, fazy III, typu <i>open-label</i> (podtyp II A)
Randomizacja	Randomizacja centralna ze stratyfikacją dla każdego ośrodka. Randomizacji podlegali tylko pacjenci leczeni wyłącznie przez autoryzowanych badaczy. Pacjenci byli randomizowani po weryfikacji spełnienia kryteriów włączenia w systemie internetowym GIMEMA, 24 godziny na dobę, 7 dni w tygodniu. Pacjenci, którzy nie zostali poddani randomizacji przed pierwszym podaniem leku, nie byli przyjmowani do badania w późniejszym terminie.
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>noninferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p><i>I-rzędowe:</i> przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival, EFS</i>),</p> <p><i>II-rzędowe:</i></p> <p>Remisja całkowita (ang. <i>complete remission, CR</i>),</p> <p>Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>),</p> <p>Skumulowana częstość występowania nawrotów (ang. <i>cumulative incidence of relapse, CIR</i>),</p> <p>Kinetyka choroby resztkowej (ang. <i>minimal residual disease, MRD</i>),</p> <p>Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival, DFS</i>),</p> <p>Ocena jakości życia,</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Częstość wystąpienia zgonów i przyczyny ich wystąpienia,</p> <p>Wczesne zgony (ang. <i>early death, ED</i>),</p> <p>Zdarzenia poremisyjne,</p> <p>Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych w podziale na hematologiczne (trombocytopenia, neutropenia) i niehematologiczne,</p> <p>Częstość wystąpienia zespołu różnicowania (ang. <i>differentiation syndrome, DS</i>),</p> <p>Leukocytoza w czasie indukcji,</p> <p>Hematologiczne zdarzenia niepożądane (trombocytopenia, neutropenia),</p>

	Wystąpienie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związanych z leczeniem, Utrata pacjentów z badania ogółem i z powodu zdarzeń niepożądanych.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 10,9% vs 10,2% (ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia). W tym z powodu zdarzeń niepożądanych: 3,9% vs 4,4% (ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia)
Źródła finansowania	Grant z <i>Associazione Italiana contro le Leucemie and Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro</i> i <i>German Ministry of Education and Research</i>
Publikacje do badania	<i>Lo-Coco 2013, Lo-Coco 2016-updated analysis, Platzbecker 2016-extended cohort, Efficace 2014-QoL</i>

Kryteria włączenia

- wiek 18 < 71 rż.;
- nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa potwierdzona badaniami cytomorfologicznymi i genetycznymi (wystąpienie t(15;17) lub PML/RARα w wyniku badania PCR z odwrotną transkryptazą lub badania oceniającego mikrorozproszenie białka PML w komórkach białaczkowych);
- stan pacjenta 0-2 wg skali WHO;
- bilirubina całkowita w surowicy krwi ≤ 3,0 mg/dl (≤ 51 μmol/l);
- kreatynina w surowicy krwi ≤ 3,0 mg/dl (≤ 260 μmol/l);
- leukocyty w momencie diagnozy ≤ 10 x 10⁹/l;
- pisemna świadoma zgoda zgodnie IGH/EU/GCP i krajowymi przepisami lokalnymi;

Kryteria wykluczenia

- wiek < 18 i ≥ 71 rż.;
- leukocyty > 10 x 10⁹/l;
- inny aktywny nowotwór w czasie kwalifikowania do udziału w badaniu;
- brak potwierdzenia diagnostycznego APL na poziomie genetycznym;
- istotne kliniczne arytmie oraz nieprawidłowości w EKG lub neuropatie;
- przeciwwskazania do intensywnej chemioterapii o podłożu kardiologicznym (L-VEF <50%);
- niekontrolowane infekcje zagrażające życiu;
- niekontrolowane choroby płuc i serca o ciężkim przebiegu;
- kobiety w ciąży, karmiące lub mogące zajść w ciążę;
- współtowarzyszące ciężkie zaburzenia psychiczne;
- obecność wirusa HIV;
- stosowanie badanych leków w czasie do 30 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja podstawowa (Lo-Coco 2013)

Cecha populacji/parametr	ATO+ATRA	ATRA+CT
Liczebność	77	79
Wiek w latach, mediana (zakres)	44,6 (19,1-70,2)	46,6 (18,7-70,2)
Płeć męska/żeńska (n)	40/37	36/43
WBC x10⁹/l, mediana (zakres)	1,49 (0,32-10,0)	1,60 (0,30-9,61)
Liczba płytek krwi x10⁹/l, mediana (zakres)	31 (3-224)	27 (3-236)
niskie	33 (43)	27 (34)

Poziom ryzyka, n (%)	pośrednie	44 (57)	52 (66)
Izoformy PML-RARA, n (%)	długa	45 (58)	48 (61)
	krótka	31 (40)	29 (37)
	brak danych	1 (1)	2 (3)
Mutacja FLT-ITD – liczba wystąpień/liczbę całkowitą (%)		14/65 (22)	16/63 (25)
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – extended cohort (Platzbecker 2016)			
Cecha populacji/parametr		ATO+ATRA	ATRA+CT
Liczebność		129	137
Wiek w latach, mediana (zakres)		46,6 (18,8-70,2)	46,6 (18,0-70,3)
Płeć męska/żeńska (n)		60/69	70/67
WBC x10 ⁻⁹ /l, mediana (zakres)		1,4 (0,32-10,0)	1,5 (0,30-9,61)
Liczba płytek krwi x10 ⁻⁹ /l, mediana (zakres)		36,5 (3-224)	31,5 (3-236)
Poziom ryzyka, n (%)	niskie	57 (45,2)	55 (41,3)
	pośrednie	69 (54,7)	78 (58,6)
Izoformy PML-RARA, n (%)	długa	83 (68,6)	78 (62,9)
	krótka	38 (31,4)	46 (37,1)
	brak danych	8 (7)	13 (10)
FLT3-ITD, n (%)	Mutacja	26 (25,5)	22 (22,2)
	Brak mutacji	76 (74,5)	77 (77,8)
	Brak danych	27 (21)	38 (28)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Trójtlenek arsenu (ATO) 0,15 mg/kg/dzień + kwas all-trans-retynowy (ATRA) 45 mg/m ² /dzień w fazie indukcji i konsolidacji (N=129)	Kwas all-trans-retynowy 45 mg/m ² /dzień (ATRA) + chemioterapia [(idarubicyna (IDA) 12 mg/m ² /dzień w fazie indukcji; idarubicyna 5 lub 12 mg/m ² /dzień* i mitoksantron 10 mg/m ² /dzień (MTZ) w fazie konsolidacji; metotreksat 15 mg/m ² /tydzień (MTX) i 6-merkaptopuryna 50 mg/m ² /dzień (6-MP) w fazie leczenia podtrzymującego)] (N=137)	
Sposób podawania leku	ATO – w postaci 2-godzinnej infuzji, 1 raz na dobę: <u>Indukcja:</u> ATO podawano do uzyskania całkowitej remisji lub w ciągu maks. 60 dni, <u>Konsolidacja:</u> ATO podawano w ciągu 5 kolejnych dni/tydzień przez 4 tyg., następnie 4-tygodniowa przerwa w leczeniu. łącznie podano 4 cykle.	<u>Indukcja:</u> ATRA – doustnie w dwóch podzielonych dawkach IDA – infuzje (w dniach 2, 4, 6 i 8 razem z ATRA) <u>Konsolidacja:</u> I cykl: IDA – infuzje (dni 1-4) i ATRA – doustnie (dni 1-15).	

	<p>ATRA – doustnie w dwóch podzielonych dawkach/dobę</p> <p><u>Indukcja</u>: ATRA podawano łącznie z ATO do uzyskania całkowitej remisji lub w ciągu maks. 60 dni</p> <p><u>Konsolidacja</u>: ATRA podawano w ciągu 14 kolejnych dni (14 dni = 1 cykl), następnie 2 tygodnie przerwy w leczeniu. łącznie podano 7 cykli.</p>	<p>II cykl: MTZ – infuzje (dni 1-5) i ATRA-doustnie (dni 1-15).</p> <p>III cykl: IDA – infuzja (dzień 1). i ATRA – doustnie (dni 1-15).</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u>:</p> <p>6-MP – doustnie</p> <p>MTX – domięśniowo zamiennie z</p> <p>ATRA – (dni 1-15 co 3 miesiące).</p>
Okres leczenia	<p>Faza indukcji: max. 60 dni (do wystąpienia całkowitej remisji)</p> <p>Faza konsolidacji: 28 tyg</p>	<p>Faza indukcji: max. 60 dni (do wystąpienia całkowitej remisji)</p> <p>Faza konsolidacji: 3 cykle po 3 miesiące</p> <p>Leczenia podtrzymujące: 2 lata</p>
Okres obserwacji	<p>34,4 miesiące (mediana <i>follow-up</i> dla populacji podstawowej – <i>Lo-Coco 2013</i>); 40,6 miesiące (mediana <i>follow-up</i> dla <i>extended cohort</i> – <i>Platzbecker 2016</i>) oraz 53 miesiące (mediana <i>follow-up</i> dla <i>updated analysis</i> – <i>Lo-Coco 2016</i>)</p>	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
2-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	Liczba i odsetek pacjentów, u których nie zanotowano niepowodzenia choroby definiowanego jako brak: całkowitej remisji hematologicznej w wyniku leczenia indukcyjnego, całkowitej remisji molekularnej po 3 cyklach konsolidacji, nawrotu choroby (potwierzonego molekularnie oraz hematologicznie) lub zgonu. Oceniane po 2 latach od momentu diagnozy choroby.	n (%)	
Remisja całkowita (CR)	hematologiczna (morfologiczna)	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja choroby definowana jako: brak komórek białaczkowych ocenianych morfologicznie (<5% w próbce szpiku oraz ≥ 200 komórek z jądrem komórkowym; brak blastów oraz utrzymywania się choroby poza szpikiem (np. w obrębie OUN, białaczkowego naciekania skóry itp.) oraz bezwzględna liczba neutrofilów $>1000/\mu\text{l}$ i płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.	n (%)
	molekularna	Liczba i odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono obecności PMLRT-PCR w próbce szpiku kostnego zebranego na końcu 3 cyklu konsolidacji (dotyczy obu ramion), stosując test RT-PCR z wrażliwością w zakresie pomiędzy 10^{-3} i 10^{-4} .	
2-letnie przeżycie całkowite (OS)	Liczba i odsetek pacjentów, którzy przeżyli w ciągu 2 lat od momentu postawienia diagnozy.	n (%)	
2-letnia skumulowana częstość występowania nawrotów (CIR)	Skumulowany odsetek pacjentów, u których w ciągu 2 lat osiągnięto nawrót choroby zdefiniowany jako czas od osiągnięcia całkowitej remisji hematologicznej do nawrotu (molekularnego lub hematologicznego), utrzymywanej po trzecim cyklu konsolidacji lub do daty ostatniej obserwacji dla pacjentów będących w trakcie pierwszej remisji molekularnej.	%	
2-letnie przeżycie bez objawów choroby (DFS)	Liczba i odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez objawów choroby, tj od momentu wystąpienia całkowitej remisji hematologicznej do nawrotu (molekularnego lub hematologicznego), wystąpienia <i>PCR-positive</i> po fazie	n (%)	

	<p>konsolidacji lub zgonu. Dane dotyczące pacjentów, którzy przeżyli i mieli całkowitą remisją molekularną byli cenzorowani do daty ostatniej obserwacji.</p>	
Kinetyka choroby resztkowej (MRD)	<p>Prospektywne monitorowanie wystąpienia minimalnej choroby resztkowej przeprowadzono za pomocą testu RT-PCR, po indukcji i po III cyklu konsolidacji i przedstawiono jako zlogarytmowaną redukcję transkryptów PML/RARA.</p>	mediana (zakres)
Ocena jakości życia**	<p>Do oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life, HRQoL</i>) zastosowano kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>). Ten zwalidowany kwestionariusz zawiera 30 pytań pogrupowanych w 5 skalach funkcyjnych: funkcjonowanie fizyczne (5 pytań), funkcjonowanie w rolach życiowych (2 pytania), funkcjonowanie emocjonalne (4 pytania), funkcjonowanie poznawcze (2 pytania) i funkcjonowanie społeczne (2 pytania). Zawiera także 3 skale objawowe: zmęczenie (3 pytania), nudności i wymioty (2 pytania) i ból (2 pytania) oraz 6 pojedynczych pytań oceniających natężenie następujących objawów: duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunki i trudności finansowe. Dwa ostatnie pytania dotyczą globalnej oceny stanu zdrowia. Oceny trudności finansowych nie analizowano.</p> <p>Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w skali 4-stopniowej („nigdy” (1), „czasami” (2), „często” (3), „bardzo często”(4)) oceniającej stopień nasilenia analizowanych parametrów. Sumę liczb punktów uznaje się za wynik końcowy (maksymalny wynik to 100 punktów).</p> <p>Ocenę przeprowadzono po indukcji i po III cyklu konsolidacji.</p>	średnia (SD)
Częstość wystąpienia zgonów i przyczyny ich wystąpienia	<p>Liczba i odsetek przypadków wystąpienia zgonów w czasie konsolidacji ogółem oraz z podaniem przyczyny zgonu.</p>	n (%)
Wczesne zgony (ang. <i>early death, ED</i>)	<p>Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli na wczesnym etapie leczenia.</p>	n (%)
Zdarzenia poremisyjne	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano zdarzenia w okresie po wystąpieniu remisji, tj. nawroty i zgony.</p>	n (%)
Częstość wystąpienia zespołu różnicowania (ang. <i>differentiation syndrome, DS</i>)	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano wystąpienie w okresie leczenia zespołu różnicowania.</p>	n (%)
Leukocytoza w czasie indukcji	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie zwiększonej liczby leukocytów (WBC >10x10⁹/l) w czasie indukcji.</p>	n (%)
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych niehematologicznych, tj. wydłużenie QTc, AEs wątrobowe w 3-4 stopniu nasilenia, AEs żołądkowo-jelitowe w 3-4 stopniu nasilenia, AEs w obrębie jamy ustnej w 3-4 stopniu nasilenia, zaburzenia pracy serca w stopniu 3-4, neurotoksyczność (wszystkie stopnie nasilenia), hipercholesterolemia, hipertrójglicydemia, w podziale na poszczególne fazy leczenia (indukcja, poszczególne cykle konsolidacji).</p>	n (%)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane (trombocytopenia, neutropenia)	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano zdarzenia niepożądane hematologiczne w 3-4 stopniu</p>	n (%)

	nasilenia, utrzymujące się >15 dni (trombocytopenia, neutropenia).	
Wystąpienie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związanych z leczeniem	Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienia zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związanych z leczeniem	n (%)
Utrata pacjentów z badania ogółem i z powodu zdarzeń niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych	n (%)

*IDA w I cyklu konsolidacji podawano w dawce 5 mg/m²/dzień, natomiast w III cyklu konsolidacji w dawce 12 mg/m²/dzień;
 **dane zaczerpnięte z publikacji do badania APL0406 – *Efficace 2014*; ^dane zaczerpnięte z publikacji do badania APL0406 – *Platzbecker 2016*

Tabela 14. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (AML-17)

Badanie		AML-17
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	
Metodyka		
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, fazy III, z grupą kontrolną, typu <i>open-label</i> (podtyp II A)	
Randomizacja	Randomizację przeprowadzono w stosunku 1 : 1. Alokację pacjentów przeprowadzono w oparciu o metodę komputerowej minimalizacji. Parametrami minimalizacji były: wiek pacjentów (0–15, 16–29, 30–39, 40–49, 50–59 lub ≥ 60 lat), stan zdrowia wg skali WHO (0, 1, 2, 3 lub 4) oraz pacjenci nowo zdiagnozowani vs zdiagnozowani wcześniej.	
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>	
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> I – rzędowe: Ocena jakości życia, II – rzędowe: Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), Czas do wystąpienia całkowitej remisji molekularnej (mCR), Wystąpienie nawrotu (morfologicznego i molekularnego),</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Wczesne zgon ogółem i przyczyny zgonów, Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia, Poważne zdarzenia niepożądane ogółem, Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia, Wystąpienie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związanych z leczeniem, Zdarzenia poremisyjne, Konieczność leczenia wspomagającego (podanie preparatów krwi, płytek krwi, antybiotyków, czas pobytu w szpitalu), Utrata pacjentów z badania ogółem.</p>	

Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona informacja na temat utraty pacjentów z badania.		
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa		
Utrata pacjentów z badania	1 pacjent z grupy ATO+ATRA został utracony z badania.		
Źródła finansowania	Uniwersytet w Cardiff w Wlk. Brytanii		
Publikacje do badania	Burnett 2015		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 16 r.ż.; molekularnie potwierdzona diagnoza ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego (MDS) wysokiego ryzyka w tym ostrej białaczki promielocytowej; 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> podjęcie wcześniejszego leczenia APL; aktywny postać innego nowotworu; znaczna arytmia serca, nieprawidłowości w EKG, frakcja wyrzutowa lewej komory $<50\%$; neuropatia; niekontrolowana choroba zagrażająca życiu; ciężkie niekontrolowane choroby płuc lub serca; ciąża lub karmienie piersią; 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów**			
Cecha populacji/parametr	ATO+ATRA	ATRA+chemioterapia	
Liczebność	116	119	
Wiek w latach, mediana (zakres)	47 (16-75)	47 (16-77)	
Płeć męska/żeńska (n)	60/56	60/59	
WBC $\times 10^9$ komórek/l, mediana (zakres)	3,0 (0,4-100,9)	2,2 (0,4-78,0)	
WBC $\times 10^9$ komórek/l, n (%)	0-9,9	86 (74)	92 (77)
	10-49,9*	21 (18)	20 (17)
	50-99,9*	8 (7)	7 (6)
	$\geq 100^*$	1 (1)	0 (0)
Diagnoza, n (%)	nowo zdiagnozowani	113 (97)	117 (98)
	wcześniej zdiagnozowani	3 (3)	2 (2)
Stan pacjenta wg skali WHO, n (%)	0	82 (71)	80 (67)
	1	29 (25)	32 (27)
	2	4 (3)	5 (4)
	3	1 (1)	1 (1)
	4	0 (0)	1 (1)
RARA-PML test, n (%)	pozytywny	89 (77)	82 (69)
	negatywny	27 (23)	37 (31)
Miejsce translokacji w PML, n (%)	intron 4	4 (3)	4 (3)
	BCR1	63 (54)	64 (54)
	BCR2	7 (6)	6 (5)
	BCR3	42 (36)	45 (38)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	ATO 0,3 mg/kg (dni 1-5) a następnie 0,25 mg/kg (2 razy/tydzień aż do uzyskania CR lub przez 60 dni)+ ATRA 45 mg/m ² /dzień aż do uzyskania CR lub przez 60 dni (N=116)	ATRA 45 mg/m ² /dzień + chemioterapia [(idarubicyna (IDA) 12 mg/m ² /dzień w fazie indukcji; idarubicyna 5 lub 12 mg/m ² /dzień i mitoksantron 10 mg/m ² /dzień (MTZ) w fazie konsolidacji, brak leczenia podtrzymującego (N=119)
Sposób podawania leku	ATO – w postaci infuzji ATRA – doustnie	<u>Indukcja:</u> ATRA – doustnie w dwóch podzielonych dawkach IDA – infuzje (w dniach 2, 4, 6 i 8 razem z ATRA) <u>Konsolidacja:</u> I cykl: IDA – infuzje (dni 1-4) i ATRA – doustnie (dni 1-15). II cykl: MTZ – infuzje (dni 1-5) i ATRA – doustnie (dni 1-15). III cykl: IDA – infuzja (dzień 1). i ATRA – doustnie (dni 1-15).
Okres leczenia	Uzależniony od schematu leczenia, opisanego powyżej	
Okres obserwacji	30,5 miesięcy (mediana <i>follow-up</i>)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Jakość życia	Oceny jakości życia dokonano w oparciu o kwestionariusze: EORTC QLQ-C30 (skala 100-punktowa) + moduł specyficzny dla białaczki oraz HADS (ang. <i>Hospital anxiety and Depression Scale</i>) (skala 21-punktowa). Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli zestawiającej definicje punktów końcowych analizowanych w badaniu <i>APL0406</i> .	średnia (SD)
Całkowita remisja (CR)	Liczba i odsetek pacjentów u których zanotowano całkowitą remisję choroby.	n (%)
Czas do wystąpienia całkowitej remisji molekularnej (mCR)	Czas do wystąpienia całkowitej remisji choroby, potwierdzonej badaniem molekularnym.	mediana (IQR)
4-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	Odsetek pacjentów, u których nie zanotowano zdarzeń w 4-letnim okresie obserwacji.	% (95% CI)
4-letnie przeżycie całkowite (OS)	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli w ciągu 4 lat od momentu postawienia diagnozy.	% (95% CI)
4-letnie przeżycie wolne od nawrotu (RFS)	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez nawrotu, potwierdzone morfologicznie oraz molekularnie (wyniki podano odrębnie).	% (95% CI)
4-letnia skumulowana liczba zgonów w okresie remisji	Skumulowany odsetek zgonów w okresie remisji.	% (95% CI)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

4-letnia skumulowana liczba nawrotów	Skumulowany odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby potwierdzony morfologicznie oraz molekularnie (wyniki podano odrębnie).	% (95% CI)	
4-letnia skumulowana liczba MDS i AML związanych z leczeniem	Skumulowany odsetek wystąpienia zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej związanych z leczeniem.	% (95% CI)	
Wczesne zgony ogółem	30-dniowa śmiertelność	Częstość wystąpienia wczesnego zgonu, tj. w ciągu pierwszych 30 dni leczenia.	% (95% CI)
	60-dniowa śmiertelność	Częstość wystąpienia wczesnego zgonu, tj. w ciągu pierwszych 60 dni leczenia.	% (95% CI)
Przyczyny zgonów po 60 dniach	Liczba i odsetki pacjentów, u których odnotowano zgon wraz z podaniem przyczyny po 60 dniach od rozpoczęcia leczenia.	n (%)	
Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia	Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia, w czasie 1-2 cyklu leczenia.	n (%)	
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem	Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano poważne zdarzenia ogółem w okresie leczenia.	n (%)	
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia	Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano wystąpienie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 i 4. stopniu nasilenia.	n (%)	
Wystąpienie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związanych z leczeniem	Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano wystąpienie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związanych z leczeniem.	n (%)	
Zdarzenia poremisyjne	Liczba i odsetek pacjentów, u których notowano wystąpienia zdarzeń po remisji w postaci zgonów.	n (%)	
Konieczność leczenia wspomagającego	podanie preparatów krwi	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiła konieczność podania preparatów krwi.	n (%)
	podanie płytek krwi	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiła konieczność podania płytek krwi.	n (%)
	podanie antybiotyków	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiła konieczność podania antybiotyków.	n (%)
	czas pobytu w szpitalu	Liczba dni, w czasie których pacjent przebywał w szpitalu.	mediana (SD)
Utrata pacjentów z badania ogółem	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem.	n (%)	

*pacjenci wysokiego ryzyka;

9.2. Charakterystyka badań dodatkowych

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności praktycznej oraz dodatkowej ocenie bezpieczeństwa i skuteczności, tj.:

- Analiza efektywności praktycznej: Platzbecker 2016_abstrakt;
- Dodatkowa analiza bezpieczeństwa: Wang 2004;
- Dodatkowa analiza skuteczności: Wang 2004 i Iland 2015.

Tabela 15. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (Wang 2004)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badanie prospektywne z retrospektywną kontrolą <u>Podtyp badania</u> : IIIC <u>Źródło finansowania</u> : nieznanne	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową oraz pacjenci z nawrotem APL	APL zdiagnozowana w oparciu o kryteria morfologiczne wg klasyfikacji białaczek FAB (ang. French-American-British)	Brak danych
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena w skali NOS
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Indukcja</u>: ATRA doustnie (20 mg/m² 3x dziennie), do uzyskania remisji, n=36; <u>konsolidacja</u>: 1-2 cykle chemioterapii (Ara-C 100 mg/m² 2x dziennie, 7 dni; daunorubicyna 45 mg/m²/dzień, 3 dni), <u>leczenie podtrzymujące</u>: ATO w cyklach po 28 dni w dawce 10 mg/dzień, z przerwami 1-2-3 miesiące przez 3 kolejne lata • <u>Indukcja</u>: ATO dożylnie (10 mg/dzień) do uzyskania remisji, n=40; <u>konsolidacja</u>: 1-2 cykle chemioterapii (Ara-C 100 mg/m² 2x dziennie, 7 dni; daunorubicyna 45 mg/m²/dzień, 3 dni), <u>leczenie podtrzymujące</u>: ATO w cyklach po 28 dni w dawce 10 mg/dzień, z przerwami 1-2-3 miesiące przez 3 kolejne lata • <u>Indukcja</u>: ATRA + ATO (ATO j.w., ATRA w dawce 10 mg/m² 3x dziennie) aż do remisji, n = 80; <u>konsolidacja</u>: 1-2 cykle chemioterapii (Ara-C 100 mg/m² 2x dziennie, 7 dni; daunorubicyna 45 mg/m²/dzień, 3 dni), <u>leczenie</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek całkowitej remisji definiowanej jako: brak klinicznych objawów APL, hemoglobina >100g/l, neutrofile >1,5x10⁹/l, płytki krwi >100x10⁹/l i normalnokomórkowy lub umiarkowanie hipoplastyczny szpik kostny z obecnością promielocytów na poziomie <5% oraz brak transkryptów PML/RARα wartość w oparciu o analizę RT-PCR; • Czas do wystąpienia całkowitej remisji; • Wczesny zgon (ED) (do 20. dnia terapii); • skutki uboczne: <ul style="list-style-type: none"> - reakcje skórne - zaburzenia funkcji serca - reakcje żołądkowo-jelitowe 	<p><u>Okres leczenia/obserwacji</u>: różny dla poszczególnych pacjentów, min. 3 lata</p>	Przeprowadzono: badanie dobrej jakości – szczegółowe informacje w załączniku

<p><u>podtrzymujące</u>: ATO w cyklach po 28 dni w dawce 10 mg/dzień, z przerwami 1-2-3 miesiące przez 3 kolejne lata</p>	<ul style="list-style-type: none"> - bóle głowy - dysfunkcja wątroby - infekcje - gorączka - bóle kości - duszności
---	---

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr	ATRA	ATO	ATRA+ATO
Liczba pacjentów, N	36	40	80
Mężczyźni, n (%)		61 (39%)	
Wiek w latach, mediana (zakres)		35 (13-62)	
WBC, mediana (zakres) [x10 ⁹ /L]	4,4 (1,0-11,2)	5,2 (1,2-10,3)	4,9 (0,8-14,0)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [x10 ⁹ /L]	40 (8,4-84)	37 (6-78)	39 (5-75)

Tabela 16. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (Iland 2015)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Badanie prospektywne z retrospektywną kontrolą</p> <p><u>Podtyp badania</u>: IIIC</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: sektor prywatny (Phebra Pty Ltd)</p>	<p>Pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową</p>	<p>ECOG <4, wiek >1, frakcja wyrzutowa lewej komory serca – w normie, normalna długość odcinka QTc w EKG, brak “poważnej choroby towarzyszącej”, pisemna zgoda pacjenta</p>	<p>Niestandardowe warianty genetyczne APL (tzn. inne niż fuzja PML-RARa)</p>
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena w skali NOS
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Indukcja</u>: ATRA+ATO; ATRA doustnie (45 mg/m²/dzień, 36 dni), idarubicyna (9-12 mg/m²/dzień, 4 dawki), ATO (0,15 mg/kg/dzień, 27 dni), n = 124; <u>konsolidacja</u>: 2 cykle ATO+ATRA, <u>leczenie podtrzymujące</u>: ATRA (45 mg/m²/dzień przez 2 tygodnie), metotreksat, 6-merkaptopuryna (10 tygodni), 8 cykli po 3 miesiące • <u>Indukcja</u>: ATRA + idarubicyna ATRA doustnie (45 mg/m²/dzień, 36 dni), idarubicyna (9-12 mg/m²/dzień, 4 dawki, n = 70; <u>konsolidacja</u>: 1 	<ul style="list-style-type: none"> • czas wolny od nawrotów, • odsetek wczesnych (do 36. dnia) zgonów, • całkowita przeżywalność, • przeżycie wolne od choroby, • wystąpienie działań niepożądanych 	<p><u>Okres leczenia/obserwacji</u>: 4,2 lata (IQR: 3,2-5,2) dla grupy ATRA+ATO, 4 lata (IQR: 3,4-4,8)</p>	<p>Przeprowadzono: badanie dobrej jakości – szczegółowe informacje w załączniku</p>

• dodatkowy cykl idarubicyny (j.w.),
leczenie podtrzymujące: ATO w cyklach po 28 dni w dawce 10 mg/dzień, z przerwami 1-2-3 miesiące przez 3 kolejne lata (dane z *Iland 2012*)

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu		
Parametr	ATRA+ATO	ATRA+idarubicyna (<i>Iland 2012</i>)
Liczba pacjentów, N	124	70
Mężczyźni, n (%)	62 (50)	37 (53)
Wiek w latach, mediana (zakres)	44 (3-78)	39 (19-73)
WBC, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	2,4 (0,1-85,8)	2,4 (0,4-109)
Grupa z niskim lub pośrednim ryzykiem - na podst. WBC, n (%)	101 (81)	55 (79)

Tabela 17. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (rejestr *NAPOLEON: Platzbecker 2016_abstrakt*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02192619>)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Seria przypadków (post-test) - rejestr Podtyp badania: IVB Źródło finansowania: nieznane	Pacjenci (wiek >18 lat) z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową, grupa z niskim lub pośrednim ryzykiem [<i>nota bene: badanie ma obejmować szerszą grupę, ale raport zawiera tylko takich pacjentów</i>]	Nowo zdiagnozowana APL (<i>de novo</i> lub nieleczona wcześniej) w ciągu 12 miesięcy od momentu diagnozy	Brak danych
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena w skali NICE
<ul style="list-style-type: none"> Indukcja: ATRA doustnie (45 mg/m²/dzień) + ATO (0,15 mg/kg/dzień) do uzyskania remisji; konsolidacja: ATRA+ATO (dawki j.w.), 4 cykle – schemat na podstawie APL0406 (<i>Lo-Coco 2013</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek remisji, odsetek wczesnych zgonów, całkowite przeżycie, przeżycie wolne od zdarzeń, skumulowany współczynnik częstości nawrotów 	Okres leczenia/obserwacji: mediana 12 miesięcy	Przeprowadzono: badanie dobrej jakości – szczegółowe informacje w załączniku
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr	ATRA+ATO		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Liczba pacjentów, N	44
Wiek w latach, mediana (zakres)	53 (22-87)
WBC, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	2,2 (0,3-9)
Grupa z niskim lub pośrednim ryzykiem na podst. WBC, n (%)	44 (100)

9.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

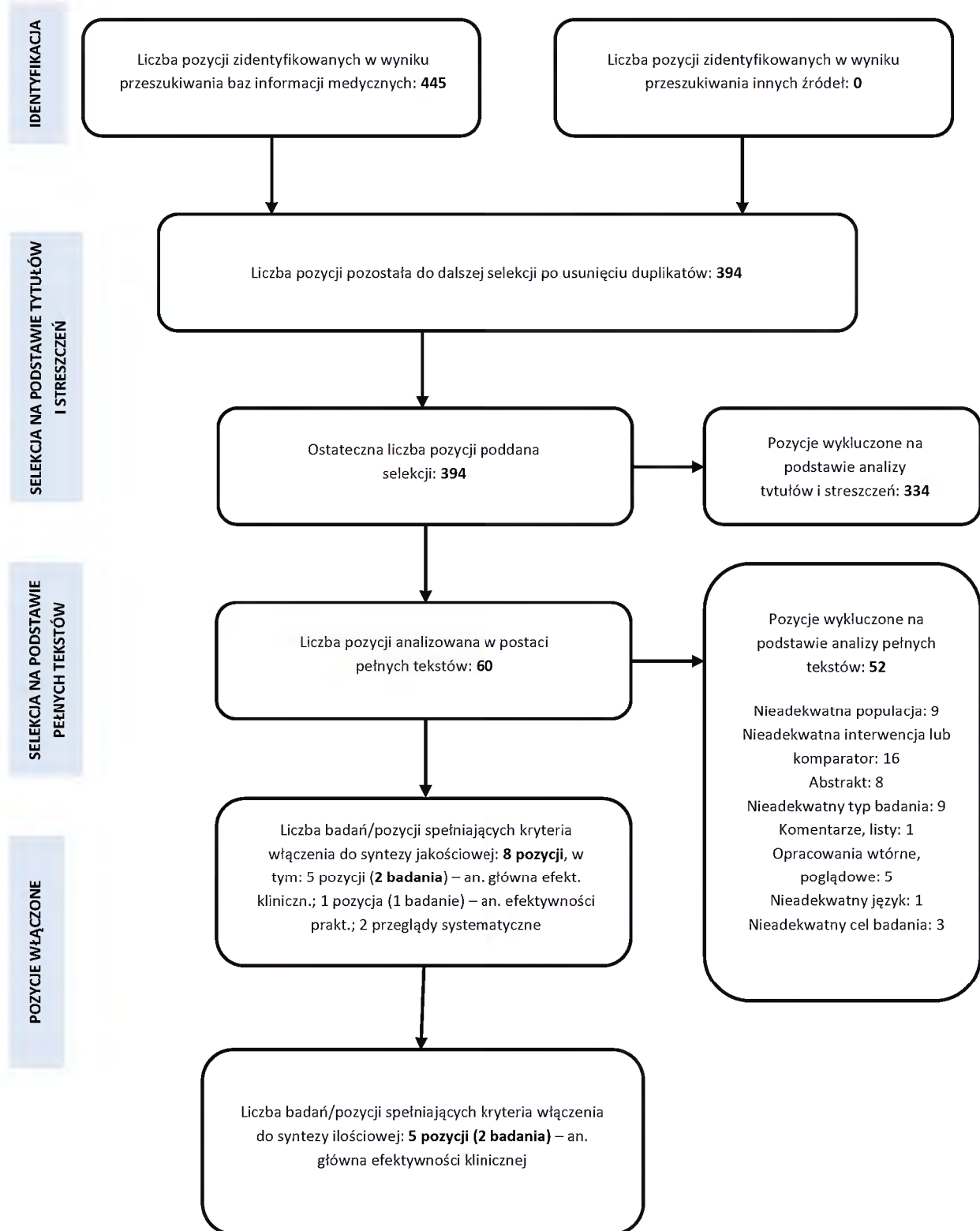
Tabela 18. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

ID badania	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
ClinicalTrials.gov – 32 rekordy				
NCT01987297	RCT, typu <i>open-label</i>	Etap rekrutacji pacjentów	ATO + ATRA vs ATRA + chemioterapia	Badanie nieopublikowane
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01987297?term=arsenic+trioxide+AND+acute+promyelocytic+leukemia&rank=6			
NCT00482833 (APL0406 study)	RCT, typu <i>open-label</i>	Zakończone (brak wyników w rejestrze)	ATO + ATRA vs ATRA + chemioterapia	Badanie opublikowane i włączone do raportu
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482833?term=arsenic+trioxide+AND+acute+promyelocytic+leukemia&rank=24			
Clinicaltrialsregister.eu – 5 rekordów				
GIMEMA-DSIL APL0406 (APL0406 study)	RCT, typu <i>open-label</i>	Trwające, brak wyników	ATO + ATRA vs ATRA + chemioterapia	Badanie opublikowane i włączone do raportu
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006188-22/DE			

Data wyszukiwania: 18.11.2016r.

9.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [4]



9.5. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania APL0406 (Lo-Coco 2013, Platzbecker 2016 Efficace 2014) zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania AML-17 (Burnett 2015) zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 21. Skala *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* dla badań kohortowych

<p style="text-align: center;">Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające</p>	
Dobór pacjentów	<p>1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik</p> <p>a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</p> <p>b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*</p> <p>c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy</p> <p>d) brak opisu</p>
	<p>2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik</p> <p>a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *</p> <p>b) dobrani w inny sposób</p> <p>c) brak opisu</p>
	<p>3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?</p> <p>a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</p> <p>b) ustrukturyzowany wywiad *</p> <p>c) spontaniczne raportowanie</p> <p>d) brak opisu</p>
	<p>4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania</p> <p>a) tak *</p> <p>b) nie</p>
Czynniki zakłócające	<p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <p>a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</p> <p>b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</p>
Ocena efektów zdrowotnych	<p>1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?</p> <p>a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</p> <p>b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) *</p> <p>c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów</p> <p>d) brak opisu</p>
	<p>2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?</p> <p>a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)</p> <p>b) nie</p>
	<p>3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?</p> <p>a) tak *</p> <p>b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *</p> <p>c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania</p> <p>d) nie podano</p>

Tabela 22. Ocena wiarygodności badania Wang 2004 w skali NOS

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające		Ocena efektów zdrowotnych			Typ badania wg AOTMiT
	1	2	3	4	1	2	1	2	3	
Pytanie										
Wang 2004	*	*	*	*	*	-	*	*	*	IIIC*

*Badanie kohortowe, z historyczną grupą kontrolną.

Tabela 23. Ocena wiarygodności badania Iland 2015 w skali NOS

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające		Ocena efektów zdrowotnych			Typ badania wg AOTMiT
	1	2	3	4	1	2	1	2	3	
Pytanie										
Iland 2015	*	*	*	*	*	*	*	*	*	IIIC*

*Badanie kohortowe, z historyczną grupą kontrolną.

Tabela 24. Ocena badania Platzbecker 2016_abstrakt wg. kryteriów NICE

Kryterium	Werdykt (TAK/NIE)
Czy przypadki zostały zebrane z więcej niż jednego ośrodka („multicenter study“)?	T
Czy hipoteza badawcza lub cel pracy jest jasno przedstawiony?	T
Czy kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do analizy są jasno przedstawione?	T
Czy badane punkty końcowe („outcomes“) są zdefiniowane w sposób klarowny?	T
Czy badanie miało charakter prospektywny?	T
Czy zostało wyraźnie zaznaczone, że rekrutacja pacjentów do badania była konsekwentna?	N
Czy główne wyniki badania zostały jasno opisane?	T
Czy użyta została stratyfikacja (w stosunku do czynników takich jak wiek, wyniki testów diagnostycznych, charakterystyka pacjentów)?	N
	WYNIK 6/8

Tabela 25. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [7, 8]

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori“?				
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?				
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?				

Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji¹, dla prac które zostaną włączone do przeglądu?

Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?

Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (*critical appraisal*)?

Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?

Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?

Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?

Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?

Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?

Suma

Tabela 26. Ocena jakości przeglądu systematycznego *Ma 2016* w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „ <i>a priori</i> ”?	+			
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	+			
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	+			
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ² , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?			+	
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?			+	
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	+			
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	+			
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?	+			
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	+			
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?			+	
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?			+	

¹ Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

² Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

Suma 7/11

Tabela 27. Ocena jakości przeglądu systematycznego Wu 2016 w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	+			
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	+			
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	+			
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ³ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?			+	
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	+			
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	+			
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	+			
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?			+	
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	+			
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?			+	
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?			+	
Suma			7/11	

³ Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

9.1. Formularze ekstrakcji danych

9.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

9.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

9.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

9.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

9.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

9.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
---------	------------------	---------------------	---	---	---	---	---

10. PIŚMIENNICTWO

Przeglądy systematyczne

1. Ma Y, Liu L, Lou Y, All-trans retinoic acid plus arsenic trioxide versus all-trans retinoic acid plus chemotherapy for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis, PLOS ONE, 2016, 112 (7).
2. Wu F, Wu D, Ren Y, Chongyang D, Chen S, Xu A, Bayesian network meta-analysis comparing five contemporary treatment strategies for newly diagnoses acute promyelocytic leukemia, Oncotarget 2016, vol. 7, no. 30; 47319-47331.

Badania uwzględnione w ramach analizy głównej: RCT, porównanie bezpośrednie ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia – nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa z niskim lub pośrednim ryzykiem

APL0406

3. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al., Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia, The New England Journal of Medicine, 2013, vol. 369, no. 2, 111-121 (original cohort) + protokół.
4. Lo-Coco F, Di Donato L, Schlenk RF, Targeted therapy alone for acute promyelocytic leukemia, The New England Journal of Medicine, 2016, vol. 374, no. 12, 1197-1198 (updated analysis).
5. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L et al., Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial, Journal of Clinical Oncology, 2016, Jul 11; 1-8 (extended cohort).
6. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes, Journal of Clinical Oncology, 2014, 32, no.30; 3406-3412 (quality of life).

AML-17

7. Burnett, AK, Russell NH, Hills RK et al., Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia in all risk group (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial, Lancet, 2015, vol. 16: 1295-1305.

Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej – nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa z niskim lub pośrednim ryzykiem

8. Platzbecker U, Lengfelder E, Goetze KS et al., Real life experience with ATRA-arsenic trisoxide based regimen in acute promyelocytic leukemia – updated results of the prospective German Intergroup Napoleon Registry, 2016, abstrakt 2815, session: 615, poster II.

Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce, dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dyskusji analizy efektywności klinicznej

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. J Clin Epidemiol 2009; 62 (10): 1006-1012.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
6. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org).
7. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007 Feb 15; 7:10

8. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Trisenox® (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
10. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
11. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
12. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>)
13. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
14. [REDACTED]
15. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
16. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375.
17. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
18. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
19. Wang G, Li W, Ciu J et al., An efficient therapeutic approach to patients with acute promyelocytic leukemia using a combination of arsenic trioxide with low-dose all-trans retinoic acid, *Hematological Oncology*, 2004; 22: 63-71.
20. Iland HJ, Collins M, Bradstock K et al., Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APLM4 study: a non-randomised phase 2 trial, *Lancet*, 2015, 2: e357-66.
21. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG et al., All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4), *Blood*, 2012: vol. 120, no 8: 1570—1580. (publikacja do Iland 2015).

Publikacje wykluczone z analizy głównej

Nieadekwatna interwencja i/lub komparator

1. Powell BL, Moser B, Stock W et al., Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710, *Blood* 2010, vol. 116, no 19; 3751-3757.
2. Poire X, Moser BK, Gallagher RE et al., Arsenic trioxide in front-line therapy of acute promyelocytic leukemia (C9710): prognostic significance of FLT3 mutations and complex karyotype, *Leuk Lymphoma*, 2014; 55 (7): 1523-1532.
3. Zhu HH, Wu DP, Jin J et al., 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. vol. 31, no 33: 4215-4221 (dodatkową przyczyną wykluczenia były wyniki tylko dla populacji ogólnej, tj. grupy ryzyka: niskiego, pośredniego, wysokiego).
4. Song X, Hu X, Lu S et al., Incorporation of arsenic trioxide in induction therapy improves survival of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia, *European Journal of Haematology*, 2014, 93: 54-62.
5. Zhu ZH, Wu DP, Jin J, Oral Realgar-Indigo Naturalis Formula Achieved Comparably High Rate of Remission and Survival to Intravenous Arsenic Trioxide As a Front-Line Treatment in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Multi-Center Randomized Trial APL07, *Blood* 2012, 120: 140.
6. Zhang Y, Wu SJ, Luo D et al, Addition of Arsenic Trioxide into Induction Regimens Could Not Accelerate Recovery of Abnormality of Coagulation and Fibrinolysis in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia, *PLOS ONE*, 2016, 11 (1).
7. Zhang Y, Zhang Z, Li J, Long-Term Efficacy and Safety of Arsenic Trioxide for First-Line Treatment of Elderly Patients With Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia, *Cancer*, 2013, 119: 115-125.

8. Long ZL, Hu Y, Li XD et al., ATO/ATRA/Anthracycline-Chemotherapy Sequential Consolidation Achieves Long-Term Efficacy in Primary Acute Promyelocytic Leukemia, PLoS ONE, 2014, 9 (8); 1-8.
9. Hu J, Liu YF, Wu CF, Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia, PNAS, 2009, vol. 106, no.9: 3342-3347.
10. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Jalili M et al., Result of APL treatment associated with more experience of centers and more treatment as consolidation, abstrakt 7069, Journal Clin Oncol, 2013.
11. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S, Long term follow up of new cases of acute promyelocytic leukemia treated by arsenic trioxide as sole treatment without ATRA and/or chemotherapy, Annals of Oncology, 2010, vol. 21, suppl 8, 1137PD.
12. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari SH, Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy, Annals of Oncology, 2006, 17: 131-134.
13. Coutre S, Othus M, Powell B et al., Arsenic Trioxide During Consolidation for Patients with Previously Untreated Low/Intermediate Risk Acute Promyelocytic Leukaemia May Eliminate the Need for Maintenance Therapy, Br J Haematol, 2014, 165 (4): 497-503.
14. Wang G, Li W, Ciu J et al., An efficient therapeutic approach to patients with acute promyelocytic leukemia using a combination of arsenic trioxide with low-dose all-trans retinoic acid, Hematological Oncology, 2004; 22: 63-71.
15. Iland HJ, Collins M, Bradstock K et al., Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial, Lancet, 2015, 2: e357-66.
16. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG et al., All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4), Blood, 2012: vol. 120, no 8: 1570—1580. (publikacja do Iland 2015).

Komentarz do publikacji, list

17. Zhu H, Hu J, Li X, All-trans retinoic acid and arsenic combination therapy benefits low-to-intermediate-risk patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia: a long-term follow-up based on multivariate analysis, British Journal of Haematology, 2015, 171, 277-292 (dodatkową przyczyną wykluczenia była nieadekwatna populacji, tj. pacjenci od 13 r.ż.).

Nieadekwatna populacja

18. Ravandi F, Estey E, Jones D et al. Effective Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia With All-*Trans*-Retinoic Acid, Arsenic Trioxide, and Gemtuzumab Ozogamicin, Journal of Clinical Oncology, 2009, vol. 9, no 4; 504-510 (pacjenci od 14 rż.).
19. Pei R, Cao J, Ma J et al., Long term curative effects of sequential therapy with all-trans retinoic acid, arsenious oxide and chemotherapy on patients with acute promyelocytic leukemia, Hematology, 2012, vol. 17, no.6; 312-316 (inna przyczyna wykluczenia: nieadekwatna dawkowanie interwencji).
20. Parikh SA, Kantarjian H, Ravandi F, Incidence, Clinical Features and Outcome of Patients with Differentiation Syndrome in Acute Promyelocytic Leukemia Treated with All-Trans Retinoic Acid (ATRA) Alone Versus ATRA Plus Idarubicin Versus ATRA Plus Arsenic Trioxide, Blood 2009, 114: 1044 (abstrakt).
21. Niu C, Yan H, Yu T, 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, vol. 94, no 10: 3315-3324.
22. Mathews V, George B, Lakshmi KM et al., Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity, Blood, 2006, vol. 107, no 7; 2627-2632.
23. Lou Y, Qian W, Meng H et al., Long-term efficacy of low-dose all-trans retinoic acid plus minimal chemotherapy induction followed by the addition of intravenous arsenic trioxide post-remission therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia, Hematological Oncology, 2014; 32: 40-46.
24. Lou Y, Qian W, Meng H et al., High efficacy of arsenic trioxide plus all-trans retinoic acid based induction and maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia, Leukemia Research, 2013, 37: 37-42.
25. Dai ChW, Zhang GS, Shen JK, Use of All- *trans* Retinoic Acid in Combination with Arsenic Trioxide for Remission Induction in Patients with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia and for Consolidation/Maintenance in CR Patients, Acta Haematologica, 2009, 121: 1-8.

26. Arora A, Malhotra P, Das E et al., Safety and efficacy of all-trans retinoic acid (ATRA and arsenic trioxide (ATO) combination therapy in acute promyelocytic leukemia, *Haematologica*, 2010, 95 (s2).

Abstrakt

27. Ravandi F., Estey E.H., Cortes J.E., O'Brien S., Pierce S.A., Brandt M., Ferrajoli A., Borthakur G., Konopleva M., Verstovsek S., Garcia-Manero G., Faderl S., Kantarjian H.; Phase II study of all-trans retinoic acid (ATRA), arsenic trioxide (ATO), with or without gemtuzumab ozogamicin (GO) for the frontline therapy of patients with acute promyelocytic leukemia (APL); *Blood*; 116 ; 21; 2010 (mieszana populacji).
28. Ravandi F., Cortes J., Faderl S., O'Brien S., Pierce S., Brandt M., Garcia-Manero G., Kantarjian H.; Outcome of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) treated with the combination of alltrans retinoic acid (ATRA), arsenic trioxide (ATO), with or without gemtuzumab ozogamicin (GO); *Haematologica*; 95; 224; 2010 (mieszana populacji).
29. Ravandi F, Cortes JE, Garcia-Manero G, Long Term Outcome of Patients with Acute Promyelocytic Leukemia Treated with All-Trans Retinoic Acid, Arsenic Trioxide with or without Gemtuzumab Ozogamicin, *Blood* 2015, 126: 3776 (mieszana populacji).
30. Wang H, Rong ZX, Qi H et al, The effectiveness and safety of arsenic trioxide with and without all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukaemia: a meta-analysis, 2010, Paper No 2150, 646.
31. Zhu H, Hu J, Chen L, Long-Term Follow-up of Survival, Complications, Arsenic Retention and Quality of Life in Patients with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia Treated with All-Trans Retinoic Acid/Arsenic Trioxide Combination Therapy, *Blood* 2014; 124: 282.
32. Lou Y, Jin J, Long-Term Efficacy of Low-Dose All-Trans Retinoic Acid Plus Individually Adapted Chemotherapy Induction Followed by Arsenic Trioxide Based Post-Remission Therapy in Adults with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia, *Blood* 2012, 120: 1480.
33. Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M, Management of acute promyelocytic leukemia in 2013, *Haematologica*, 2013, 98: 276-277.
34. He LG, Chang YJ, Zhu HH, Oral tetra-arsenic tetra-sulfide formula is better than intravenous arsenic trioxide in treating acute promyelocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, 2015, abstrakt: P570.

Opracowania wtórne/poglądowe/przeglądy niesystematyczne

35. Ma H, Yang J, Insights into the All- *trans* -Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Combination Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis, *Acta Haematologica*, 2015; 134: 101-108.
36. Iland HJ, Seymour JF, Role of arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia, *Current Treatment Options in Oncology*, 2013, 14: 170-184.
37. Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M, Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukaemia, *British Journal of Haematology* 2016, 172: 841-854.
38. Wang H, Chen X, Wang B et al., The efficacy and safety of arsenic trioxide with or without all-trans retinoic acid for the treatment of acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis, *Leukemia Research*, 2011, 35: 1170-1177.
39. Lo-Coco F, Front-line therapy of acute promyelocytic leukemia: results of the Italian Cooperative Group GIMEMA, *Ann Hematol* 2011, 90 (Suppl 1): 59-60.

Typ badania, wyniki cząstkowe (jest dostęp do publikacji pełnotekstowej)

40. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A et al., Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia, *Blood* 2006; 107: 3469-3473.
41. Platzbecker U, Avvisati G, Ehninger G et al, Improved outcome with ATRA-arsenic trioxide compared to ATRA-chemotherapy in non-high risk acute promyelocytic leukemia – updated results of the Italian-German APL0406 trial on the extended final series, *Blood* 2014, 124:12.
42. Efficace F., Mandelli F., Avvisati G., Cottone F., Ferrara F., Bona E., Carluccio P., Specchia G., Breccia M., Levis A., Sica S., Finizio O., Kropp M.G., Fioritoni G., Cerqui E., Vignetti M., Amadori S., Schlenk R.F., Platzbecker U., Lo C.F.; 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; *Haematologica*; 99; 516; 2014.

43. Lo-Coco F, Avvisati G, Orlando SM et al., ATRA and Arsenic Trioxide (ATO) Versus ATRA and Idarubicin (AIDA) for Newly Diagnosed, Non High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Results of the Phase III, Prospective, Randomized, Intergroup APL0406 Study by the Italian-German Cooperative Groups Gimema-SAL-AMLSG, *Blood* 2012, 120:6.
44. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, All-trans retinoic acid-As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia, *PNAS*, 2004, vol. 101, no. 15; 5328-5335.
45. Iland HJ, Collins M, Hertzberg MS, Final Analysis of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APLM4 Trial: All-*Trans* Retinoic Acid (ATRA), Intravenous Arsenic Trioxide (ATO) and Idarubicin (IDA) As Initial Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia (APL), *Blood* 2014, 124: 375.
46. Mathews V, Balasubramanian P, Shaji RV et al., Arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a single center experience, *American Journal of Hematology*, 2002, 70: 292-299.
47. Xu S, Chen J, Liu JP, Xia Y, Arsenic trioxide for the treatment of acute promyelocytic leukaemia (Protocol), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, Issue 3, art no.: CD008425.
48. Cicconi L, Divona M., Ciardi C., Ottone T., Ferrantini A., Lavorgna S., Alfonsi V., Paoloni F., Vignetti M., Avvisati G., Ferrara F., Fazi P., Di Bona E., Specchia G., Breccia M., Cerqui E., Sborgia M., Cazzola M., Melillo L., Carella A.M., Morra E., Kropp M.G., Rambaldi A., La Nasa G., Luppi M., Ciceri F., Finizio O., Levis A., Sica S., Fabiano F., Amadori S., Voso M.T., Mandelli F., Lo Coco F.; PML/RAR kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed low-intermediate risk acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy; *Haematologica*; 100; 10; 2015.

Nieadekwatny cel badania

49. Cicconi L, Divona M, Ciardi C et al., PML-RARa kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy, *Leukemia*, 2016, 30(10):1987-1992.
50. Aznab M, Alimoghadam K, Ghavamzadeh A, The role of treatment after induction in alternative and long-term cases for the prevention of acute promyelocytic leukemia recurrence, *International Journal of Hematology Oncology and Stem Cell Research*, 2010, 1-5.
51. Gore SD, Gojo I, Sekeres MA et al., Single Cycle of Arsenic Trioxide-Based Consolidation Chemotherapy Spares Anthracycline Exposure in the Primary Management of Acute Promyelocytic Leukemia, *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28: 1047-1053.

Język publikacji

52. Xu SN, Chen JP, Liu JP, Xia Y, Arsenic trioxide in combination with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia : a systematic review and meta-analysis, *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 2009, vol. 7, no. 11, 1023-1034.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu.....	16
Tabela 2. Skuteczność - Tabelaryczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych.....	27
Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia (APL0406, AML-17).....	31
Tabela 4. Ocena bezpieczeństwa dla porównania ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia (APL0406, AML-17).....	42
Tabela 5. Analiza skuteczności praktycznej terapii APL z użyciem trójtlenku arsenu (Platzbecker 2016_abstrakt).....	55
Tabela 6. Częstość występowania działań niepożądanych według ChPL dla preparatu Trisenox®.....	58
Tabela 7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla porównania terapii zawierającej ATO+ATRA z monoterapią ATRA (Wang 2004).....	63
Tabela 8. Dodatkowe porównanie skuteczności terapii zawierającej ATO+ATRA z monoterapią ATRA (Wang 2004) oraz badań APML3 i APML4 (ATRA+idarubicyna vs ATRA+ATO+idarubicyna) (Iland 2015).....	79
Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie CRD.....	82
Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed.....	82
Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	83
Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase.....	84
Tabela 13. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (APL0406).....	87
Tabela 14. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (AML-17).....	92
Tabela 15. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (Wang 2004).....	96
Tabela 16. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (Iland 2015).....	97
Tabela 17. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (rejestr NAPOLEON: Platzbecker 2016_abstrakt, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02192619).....	98
Tabela 18. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych.....	100
Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania APL0406 (Lo-Coco 2013, Platzbecker 2016 Efficace 2014) zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.....	102
Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania AML-17 (Burnett 2015) zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.....	102
Tabela 21. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych.....	103
Tabela 22. Ocena wiarygodności badania Wang 2004 w skali NOS.....	104
Tabela 23. Ocena wiarygodności badania Iland 2015 w skali NOS.....	104
Tabela 24. Ocena badania Platzbecker 2016_abstrakt wg. kryteriów NICE.....	104
Tabela 25. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [7, 8].....	104
Tabela 26. Ocena jakości przeglądu systematycznego Ma 2016 w oparciu o skalę AMSTAR.....	105
Tabela 27. Ocena jakości przeglądu systematycznego Wu 2016 w oparciu o skalę AMSTAR.....	106

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [4] 101