

Analiza problemu decyzyjnego
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.....	3
Indeks skrótów.....	4
1. Cel i metodyka	5
2. Populacja	6
2.1. Wnioskowane wskazanie	6
2.2. Definicje	6
2.2.1. Definicja i klasyfikacja	6
2.2.2. Etiologia i patogenezę	7
2.3. Rozpoznanie.....	8
2.4. Obraz kliniczny	9
2.5. Przebieg naturalny i rokowanie.....	10
2.6. Jakość życia i niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i>)	11
2.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	12
2.7.1. Epidemiologia APL na świecie.....	13
2.7.2. Epidemiologia APL w Polsce.....	14
2.7.3. Dodatkowe uwagi metodologiczne i kliniczne	15
3. Interwencja oceniana	17
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	17
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	27
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji.....	27
4. Interwencje opcjonalne	28
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych.....	29
4.2. Leczenie ostrej białaczki promielocytowej zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej - przegląd	29
4.3. Wybór komparatora – protokół LPA2005.....	30
4.3.1. Wybór komparatora - podsumowanie	33
5. Wyniki zdrowotne.....	34
6. Typ badania	36
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	37
8. Załącznik – informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce.....	38
9. Piśmiennictwo	40
1. Spis tabel	44
2. Spis rysunków	45

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.

Dostosowanie do nowego Obwieszczenia Ministra Zdrowia: marzec 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)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APL	Ostra białaczka promielocytowa (ang. acute promyelocytic leukaemia)
ATO	Trójtlenek arsenu (ang. arsenic trioxide)
ATRA	Kwas all-trans-retynowy (ang. all-trans retinoic acid)
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 (ang. complete remission)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)
DIC	Zespół rozlanego 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. Outcomes), 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)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Trisenox® (koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji). Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest trójtlenek arsenu As_2O_3 ; ATO. Wnioskowanym wskazaniem jest indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. *Acute Promyelocytic Leucaemia-APL*), charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i/lub obecnością genu fuzyjnego PML/RAR-alfa (ang. *Pro-Myelocytic Leukaemia /Retinoic-Acid Receptor-alpha*) u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL, należących do grup z niskim lub pośrednim ryzykiem.

Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w schemacie PICOS [1]. Schemat ten zakłada precyzyjne zdefiniowanie docelowej populacji (P – ang. *population*), wnioskowanej interwencji (I – ang. *Intervention*), interwencji opcjonalnych, do których interwencja wnioskowana może być porównana - tak zwanych komparatorów (C - ang. *comparators*), wyników zdrowotnych będących przedmiotem oceny efektywności klinicznej (O – ang. *outcomes*), w końcu – rodzaju badań (S – ang. *studies*), które uwzględnione zostaną w przeglądzie systematycznym będącym podstawą analizy efektywności klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2, 3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z nowo zdiagnozowaną (wcześniej nieleczoną) ostrą białaczką promielocytową, jak również rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

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

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Trisenox® (substancja czynna: trójtlenek arsenu As_2O_3 ; koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji), dla którego została przygotowana obecna analiza, lek ten miałby być stosowany we wskazaniu: do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. *Acute Promyelocytic Leucaemia, APL*) charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i/lub obecnością genu PML/RAR-alfa (ang. *Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha*), z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu l$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. *all-trans-retinoic acid, ATRA*).

Populację docelową stanowią wobec tego nowo zdiagnozowani dorośli pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej, należący do – wyznaczonej diagnostycznie – grupy niskiego lub pośredniego ryzyka.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [52].

2.2. Definicje

2.2.1. Definicja i klasyfikacja

Białaczki są chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego, charakteryzującymi się obecnością w krwi i w szpiku przekształconych nowotworowo komórek. Podstawowymi wyznacznikami klasyfikacji białaczek są: pochodzenie tych komórek (szpikowe bądź limfatyczne), oraz przebieg choroby (ostry lub chroniczny). W tym bardzo ogólnym podziale, ostra białaczka promielocytowa lokuje się wśród ostrych białaczek szpikowych (AML – ang. *acute myeloid leukemia*) [5].

Ostre białaczki szpikowe można zdefiniować jako nowotwory, w których dochodzi do klonalnej proliferacji i odkładania się niedojrzałych funkcjonalnie i morfologicznie komórek (blastów), pochodzących z transformowanych nowotworowo prekursorowych komórek mieloidalnych [5]. W oparciu o Międzynarodową Statystyczną Klasyfikację Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) białaczki szpikowe (kod ICD-10: **C92**) [6] można podzielić w następujący sposób:

- **C92.0 BIAŁACZKA SZPIKOWA**
 - C92.1 Przewlekła białaczka szpikowa
 - C92.2 Podostra białaczka szpikowa
 - C92.3 Mięsak szpikowy
 - C92.4 Ostra białaczka promielocytowa
 - C92.5 Ostra białaczka szpikowo-monocytowa
 - C92.7 Inna białaczka szpikowa
 - C92.9 Białaczka szpikowa, nieokreślona.

Natomiast Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) proponuje swoją, regularnie aktualizowaną, klasyfikację nowotworów szpiku [7], często używaną między innymi przez autorów w Polsce. W tej klasyfikacji, ostre białaczki szpikowe (AML) dzielą się na następujące kategorie, wyróżnione na podstawie kombinacji czynników morfologicznych, molekularnych i klinicznych:

- Ostra białaczka szpikowa z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi (ang. *acute myeloid leukemia (AML) with recurrent genetic abnormalities*);

- Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes*);
- Nowotwory mieloidalne zależne od terapii (ang. *therapy-related myeloid neoplasms*);
- Ostra białaczka szpikowa bliżej nieokreślona (AML NOS, ang. *acute myeloid leukemia, not otherwise specified*);
- Mięsak mieloidalny (ang. *myeloid sarcoma*);
- Rozrosty mieloidalne związane z zespołem Downa (ang. *myeloid proliferations related to Down syndrome*).

Ostra białaczka promielocytowa zaliczana jest do grupy AML z „powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi”. W zdecydowanej większości przypadków taką 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 (patrz: Rozdział 2.2.2 niniejszego opracowania), jest też podstawą diagnozy i celem molekularnym w terapii APL [8, 9].

2.2.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia ostrej białaczki promielocytowej ma charakter genetyczny. W odróżnieniu od pozostałych ostrych białaczek szpikowych, w których identyfikacja czynników genetycznych jest nadal sporym wyzwaniem, ustalono, że w przypadku APL prawdopodobną przyczyną choroby jest pojedyncza krytyczna mutacja [10]. Ten relatywnie prosty, związany z pojedynczym defektem (ang. *single-hit*) model powstawania APL tłumaczy wyjątkowe właściwości tej choroby, odróżniające ją od pozostałych białaczek szpikowych: nietypową epidemiologię (patrz: Rozdział 2.7) oraz relatywnie dużą, jak na AML, wyleczalność.

Podstawową i występującą w większości przypadków mutacją (identyfikowaną u między 92% a 98% pacjentów, według różnych źródeł [11, 12] jest fuzja końca 3' genu RARA (alfa-receptora kwasu retinoidowego) z 5' końcem genu PML (ang. *promyelocytic leukemia*, TRIM19), zazwyczaj w wyniku translokacji t(15;17)(q22;q21). U kilku procent pacjentów zamiast fuzji PML-RARA, dochodzi do fuzji RARA z innym genem-partnerem: PLZF (ang. *“promyelocytic leukemia zinc finger”*, ZBTB16), NPM1 (nukleofosmina), NuMA (*nuclear mitotic apparatus protein 1*), STAT5b (*signal transducer and activator of transcription 5B*). Najczęstszym (choć nadal bardzo rzadkim) spośród tych nietypowych wariantów APL wydaje się być fuzja PLZF-RARA [12].

Większość z opisanych wyżej genów będących potencjalnymi “partnerami” dla fuzji z RARA sama w sobie posiada funkcje związane z kontrolą cyklu komórkowego, jednak wydaje się, że kluczowym mechanizmem dla powstania APL jest dysfunkcja RAR-alfa, a ewentualne zaburzenia działania pozostałych genów mają znaczenie drugorzędne [11, 13]. W normalnych komórkach, RAR-alfa, podobnie jak pozostałe receptory dla kwasu retynowego: RAR-beta, RAR-gamma i receptory z rodziny RXR, wiąże się z kwasem retynowym i jego pochodnymi. W przypadku stymulacji fizjologicznymi (nanomolowymi) stężeniami kwasu retynowego, RAR-alfa i RXR-alfa tworzą aktywny heterodimer. Dochodzi wówczas do oddysocjowania od tego kompleksu przyłączonych do niego białek o właściwościach korepresorów transkrypcji, przy jednoczesnej rekrutacji białek o właściwościach koaktywatorów. Razem, zjawiska te prowadzą do ekspresji genów posiadających odpowiednie sekwencje wiążące cały kompleks (*RARE – retinoic acid-responsive elements*) [13].

W normalnych promielocytach w szpiku, sygnalizacja z udziałem retinoidów odpowiedzialna jest za kontrolę równowagi pomiędzy proliferacją i odnową komórek, a ich dalszym różnicowaniem (w kierunku granulocytów). Białko fuzyjne PML-RARA zachowuje zdolność do tworzenia kompleksów mogących wiązać zarówno retinoidy, jak i rozpoznawać sekwencje RARE. Oddziałuje zatem prawdopodobnie z tymi samymi celami molekularnymi, z którymi interakcje wykazuje normalny receptor RAR-alfa [11]. Jednak ostateczne właściwości takiego białka fuzyjnego różnią się od normalnego, niezmutowanego wariantu – w rezultacie, PML-RARA wykazuje bardzo silny efekt represji transmisji genów odpowiadających za retinoidy. Inhibicja transkrypcji kluczowych dla dojrzewania

blastów czynników transkrypcyjnych: PU.1, C/EBPα i GATA-1, powoduje zatrzymanie promielocytów w postaci niedojrzałej, blokując ich różnicowanie, a jednocześnie umożliwia niekontrolowaną ciągłą realizację programu proliferacji i samoodnawiania [13]. Obie te funkcjonalne modyfikacje bezpośrednio prowadzą do transformacji nowotworowej.

Spekuluje się, że przyczyną pojawiających się de novo mutacji związanych z APL są błędy w procesie rekombinacji lub endogenne, przypadkowe uszkodzenia w DNA, które nie zostają prawidłowo zreperowane. Część przypadków APL jest jatrogeniczna – opisywane jako tAPL (ang. *therapeutic APL*), stanowią od kilku do ponad 20% wszystkich zachorowań i są podobne pod względem obrazu klinicznego i zalecanego leczenia [14]. Wzbudzają one jednak relatywnie duże zainteresowanie badaczy ze względu na możliwość dokładniejszego badania ich mechanizmu i w ten sposób – pośrednio – wnioskowania na temat etiologii APL spontanicznego. Badania te wskazują na rolę mechanizmów kontroli i naprawy błędów w replikacji, ponieważ jednym z głównych zidentyfikowanych mechanizmów powstawania tAPL jest zaburzenie funkcjonowania kompleksów topoizomerazy 2, co może prowadzić do ich akumulacji lub bezpośrednio do zwiększenia ilości uszkodzeń DNA [13].

Środowiskowe lub inne zewnętrzne czynniki modyfikujące ryzyko pojawienia się APL (poza wspomnianym już tAPL) u poszczególnych osób nie są dobrze poznane, co prawdopodobnie wynika z niewielkiej liczebności populacji chorych. W przypadku częściej spotykanych ostrych białaczek szpikowych uważa się, że ekspozycja na czynniki mutagenne (promieniowanie jonizujące, mykotoksyny czy lotne rozpuszczalniki organiczne jak np. benzen) może mieć związek z podwyższonym ryzykiem powstania choroby [5].

2.3. Rozpoznanie

Pacjenci z APL zazwyczaj (w co najmniej 80% przypadków [15]) trafiają do szpitala z objawami koagulopatii, hipofibrinogemii i trombocytopenii (patrz Rozdział 2.4). Właściwa diagnoza wymaga biopsji szpiku i badania krwi obwodowej, uzyskany w ten sposób materiał poddaje się następującym badaniom morfologicznym i cytogenetycznym [5]:

- Morfologia i rozmaz krwi obwodowej (200 komórek);
- Koagulogram;
- Mielogram z oceną odsetka dysplazji w poszczególnych liniach (ocena 500 komórek jądrzastych);
- Trepanobiopsja (zalecana wg rekomendacji WHO z 2008 r.);
- Immunofenotyp;
- Cytogenetyka klasyczna + FISH;
- Badania molekularne;
- Badania dodatkowe (m.in. dokładny wywiad, ocena stanu ogólnego ECOG/WHO i chorób współistniejących).

Morfologia: do badań rozmazów krwi i próbek szpiku używa się przede wszystkim barwienia May-Grünwolda-Giemsy. Ostra białaczka promielocytowa charakteryzuje się w tym barwieniu obecnością licznych niedojrzałych granulocytów, a często obserwowanymi anomaliami morfologicznymi są zniekształcone, „dwupłatowe” (*bi-lobed*) jądra komórkowe, gęste ziarnistości w cytoplazmie i tzw. pałeczki Auera [7, 14, 16, 17]. Kryterium cytologicznym w diagnozie ostrej białaczki szpikowej według WHO jest też ilość niedojrzałych komórek (blastów) w próbce, powinna ona wynosić powyżej 20% [7], w przypadku APL nieprawidłowe promielocyty liczone są jako blasty [8]. Kryterium morfologiczne nie jest jednak wystarczające: APL są bowiem dosyć heterogenne morfologicznie i nawet w przypadku niespełnienia warunku obecności >20% blastów, WHO proponuje uznać wyniki badań molekularnych czy genetycznych za wiążące.

Podstawą właściwej diagnozy jest zatem wykazanie obecności mutacji, najczęściej translokacji t(15;17)(q22;q21), występowania genu chimerycznego/fuzyjnego (PML/RAR-alfa lub któregoś z rzadszych wariantów) i ekspresji produktu tego genu. W związku z tym stosuje się następujące techniki: badanie cytogenetyczne, fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (FISH), rtPCR lub qPCR (w celu wykrycia mRNA dla PML/RAR-alfa) oraz barwienie

immunocytochemiczne. W szczególności rtPCR jest w APL ważną i polecaną do obowiązkowego stosowania techniką [5, 14, 17], ponieważ umożliwia ocenę miejsca mutacji („breakpoint”), monitorowanie postępów w terapii, stwierdzenie „molekularnej remisji” choroby (brak produkcji fuzyjnego transkryptu) czy potwierdzenie nawrotu.

Oprócz barwienia immunocytochemicznego na PML, które pomaga w ocenie patologii, stosowane są również badania pozwalające na dokładne określenie immunofenotypu promielocytów w APL z użyciem cytometrii przepływowej. Typowy profil ekspresji u zmienionych, pochodzących od promielocytów blastów w APL obejmuje wyraźną ekspresję CD13, rozproszoną bądź słabą ekspresję CD117, CD34, HLA-DR, brak typowej dla normalnych promielocytów silnej ekspresji CD15, brak CD11a i CD11b oraz CD14. Nietypowy morfologicznie wariant hipogranularny APL, charakteryzujący się brakiem silnie podkreślonej ziarnistości w komórkach, różni się też profilem ekspresji, z dużo wyraźniejszym CD117 i wyraźnym CD2 i CD13 [9, 14].

Metody diagnostyczne pozwalają również ocenić ryzyko nawrotu lub komplikacji stanowiących zagrożenie dla pacjenta. Podstawowa metoda stratyfikacji, zaproponowana przez Sanza w 2000 roku i zalecana obecnie przez większość wytycznych klinicznych w leczeniu APL [14, 17, 18, 19] klasyfikuje chorych w zależności od natężenia trombocytopenii i leukocytozy na trzy grupy ryzyka:

Tabela 1 - Grupy ryzyka w APL

Grupa ryzyka	Kryterium hematologiczne
<u>Grupa niskiego ryzyka</u>	Białe krwinki (WBC) poniżej 10×10^9 komórek na litr, płytki powyżej 40×10^9 na litr
<u>Grupa pośredniego ryzyka</u>	WBC poniżej 10×10^9 komórek na litr, płytki poniżej 4×10^{10} na litr
<u>Grupa wysokiego ryzyka</u>	WBC powyżej 10×10^9 na litr

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka wymagają specjalnej, bardziej agresywnej terapii, niż pacjenci z grup ryzyka niskiego i pośredniego, gorsze są również ich rokowania (wyższa śmiertelność, mniejsza szansa na remisję, krótszy okres wolny od choroby), które szerzej opisano w rozdziale Przebieg naturalny i rokowanie (Rozdział 2.5).

Inne czynniki mogące korelować z rokowaniami u pacjentów z APL to, między innymi: ekspresja markerów CD53 i CD34, obecność duplikacji w genie dla kinazy tyrozynowej FLT3 (mutacja ta związana jest z gorszymi rokowaniami w różnych odmianach AML i może pojawiać się w APL) [20]. Genetyczne zróżnicowanie w obrębie samego genu fuzyjnego PML/RAR-alfa również być może ma związek z nasileniem choroby. Istnieją trzy izoformy o różnej długości (bcr-1, bcr-2 i bcr-3), z których najkrótsza, bcr-3 może być związana z występowaniem leukocytozy, cięższym przebiegiem choroby, częstszymi i szybszymi nawrotami. Korelacje te nie są jednak na tyle silne, by uzasadniać jakiegokolwiek specjalne działania ze strony lekarzy, żaden z zestawów wytycznych dla terapii APL nie zaleca tego [14, 17, 18, 19]. Podstawą diagnostyki i stratyfikacji ryzyka, determinującą decyzje kliniczne, pozostają opisane powyżej grupy ryzyka wyznaczone w oparciu o badanie morfologiczne krwi.

2.4. Obraz kliniczny

APL jest chorobą o bardzo gwałtownym i bezpośrednio zagrażającym życiu przebiegu. Oprócz objawów podobnych do innych ostrych białaczek szpikowych – niedokrwistości, trombocytopenii i leukopenii albo leukocytozy, które mogą powodować mało specyficzne objawy, takie jak osłabienie, zawroty głowy, duszność czy bóle w klatce piersiowej, APL charakteryzuje się występowaniem poważnych zaburzeń krzepliwości w postaci zespołu rozsianego wykrzepiania wewnętrznego (DIC, ang. *disseminated intravascular coagulation*). DIC może powodować objawy zarówno związane z zatorowością, jak i krwotoki, na skutek zużycia czynników krzepliwości krwi przy jednoczesnej nieadekwatnej ich produkcji przez zajęty chorobą szpik. Nawet do 80% pacjentów z APL może początkowo wykazywać objawy koagulopatii związanej z DIC [9]. Objawy kliniczne mogące wskazywać na DIC to: skaza krwotoczna, obfite krwawienia (z dziąseł, górnych dróg oddechowych). Koagulopatia związana

z APL jest jedną z przyczyn bezpośredniego zagrożenia życia. Najczęstszymi miejscami takich ciężkich krwotoków są płuca i centralny układ nerwowy [9, 16], rzadziej obserwowane są krwotoki z układu pokarmowego. Oprócz krwotoków opisywane są objawy związane z zakrzepami w tym: zator płucny, zawał serca, udar niedokrwienny mózgu, zakrzep żyły wrotnej lub żył wątrobowych, zakrzepica żył głębokich [16].

2.5. Przebieg naturalny i rokowanie

Naturalny przebieg choroby jest gwałtowny, z czasem przeżycia od jednego dnia do około miesiąca (mediana wynosi poniżej 7 dni) [21]. Najczęstszą bezpośrednią przyczyną śmierci jest krwotok w obrębie płuc lub w mózgu albo infekcja [21, 22]. Są to jednak dane zebrane w populacji pacjentów leczonych, których spotkała tak zwana „wczesna śmierć” (ED – *early death*), czyli zgon przed rozpoczęciem leczenia lub na wczesnych jego etapach, przed wystąpieniem odpowiedzi na terapię. Dokładnych danych na temat naturalnej śmiertelności (przy braku prób leczenia) brak, przyczyny ED stanowią więc najbliższe rozsądne przybliżenie – czas wystąpienia ED jest podobny do czasu wystąpienia zgonu w naturalnym przebiegu choroby [23].

Opisano szereg czynników mogących wpływać, lub przynajmniej korelować, z rokowaniami w APL. Postępowanie terapeutyczne zależy przede wszystkim od natężenia leukocytozy, stanowiącego podstawę klasyfikacji grup ryzyka. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka ($WBC > 10 \times 10^9/L$) cechują się cięższym przebiegiem choroby i większym ryzykiem ED, 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. Wszystkie te czynniki razem skutkują gorszymi efektami końcowymi w postaci niższej przeżywalności. Wymagają, więc bardziej agresywnego leczenia, zarówno pod względem samej indukcji i konsolidacji, jak i leczenia pomocniczego (takiego jak podawanie produktów krwiopochodnych) [9, 14]. Stan ogólny pacjenta, w tym szczególnie wiek, wydaje się również w dużym stopniu determinować ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań związanych z wczesną śmiertelnością (krwotoki, udary niedokrwienne, śmierć z powodu zespołu różnicowania po podaniu ATRA), wpływa też na zdolność pacjenta do tolerowania leczenia, szczególnie chemioterapii. W związku z tym w przypadku pacjentów starszych konieczne są specjalne środki ostrożności i zalecenia [14].

Istnieją również drugorzędne czynniki prognostyczne, których związek z rokowaniami jest nie do końca zbadany lub nadal kontrowersyjny. Są to cechy genetyczne i immunofenotypowe przekształconych promielocytów, takie jak typ mutacji związanej z APL, struktura genu fuzyjnego (mogącego występować w kilku izoformach: *brc1*, *brc2*, *brc3*, z których ta ostatnia jest najkrótsza i jednocześnie może być związana z gorszymi rokowaniami), mutacje towarzyszące (np. tandemowa duplikacja *FLT3*), czy ekspresja dodatkowych białek na powierzchni komórek (takich jak CD2, CD34, CD56). Cechy te często, ale nie zawsze, współwystępują z morfologicznie nietypową formą agranularną/hipogranularną APL, razem tworząc heterogenne spektrum fenotypowe, powiązane z gorszymi rokowaniami w niektórych badaniach [20]. Nie ma jednak ostatecznych dowodów na to, że te cechy stanowią źródło istotnych informacji w porównaniu z głównymi czynnikami, jakimi są stan pacjenta i grupa ryzyka, dlatego nie są raczej brane pod uwagę w zaleceniach klinicznych [14, 17, 18, 19]. Autorzy najnowszego przeglądu tych molekularnych czynników mogących mieć zastosowanie prognostyczne konkludują, że nadal najwięcej informacji niesie ze sobą „klasyczny”, oparty o ocenę ilości białych krwinek we krwi podział na grupy ryzyka. Zwracają też uwagę na to, że nowsze metody leczenia (między innymi oparte o ATO) mogą wpływać na zdolność predykcyjną dodatkowych cech fenotypowych, wykazując podobnie wysoką skuteczność niezależnie od profilu genetycznego lub immunofenotypu komórek [20].

Tabela 2. Wybrane czynniki prognostyczne w APL

Czynnik	Związek z rokowaniami	Źródło
Wiek i stan pacjenta	<p>Wiek >50; wyższa wczesna śmiertelność (częstsze ED), niższa wyleczalność</p> <p>Wiek >60; częstsze ED, niższa wyleczalność, wyższe ryzyko nawrotu</p> <p>ECOG >1; częstsze ED</p> <p>Kreatynina we krwi > 1,4 mg/dL</p>	[24, 25] [22, 23, 26]
WBC i białki we krwi	<p>WBC > 10x10⁹/L (kryterium wysokiego ryzyka); częstsze ED, niższa wyleczalność, wyższe ryzyko nawrotu</p> <p>Białki powyżej 30x 10x10⁹/L – zwiększone ryzyko ED</p>	[22, 23, 26]
Nietypowe („agranularne”) APL z ekspresją CD2, CD34, CD56	<p>CD56+; wyższe ryzyko nawrotu</p> <p>CD2+; częstsze ED, gorsza 5-letnia przeżywalność</p> <p>CD34+; wyższe ryzyko nawrotu, niższa przeżywalność, wyższe ryzyko DS</p>	[20]
Izoforma PML/RAR-alfa	„krótka” forma bcr3; ryzyko komplikacji zw. z zakrzepami, krótsze remisje, niższa przeżywalność	[16, 20, 27]
Mutacja FLT3-ITD	FLT3-ITD+; wyższe ryzyko komplikacji zw. z zakrzepami, prawdopodobnie wyższe ryzyko ED i/lub nawrotów	[20, 28, 29]

2.6. Jakość życia i niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*)

Ponieważ APL jest chorobą o gwałtownym przebiegu, z częstymi komplikacjami, powodującą bezpośrednie zagrożenie dla życia, większość badań klinicznych oraz wysiłków włożonych w rozwój i doskonalenie terapii koncentrowało się wokół zapewnienia remisji choroby i maksymalizacji czasu przeżycia. W ostatnich latach dokonał się jednak znaczny postęp, związany kolejno: z włączeniem ATRA do terapii, wprowadzeniem nowoczesnych wytycznych, w tym terapii opartej o stratyfikację ryzyka, wreszcie, wprowadzeniem opcji leczenia wyłączających klasyczną chemioterapię antracyklinami na rzecz ATO [9, 21, 30]. Wyzwaniem pozostaje uzyskanie remisji wysokiej jakości – co oznacza wysoki odsetek pacjentów przeżywających bez związanych z chorobą zdarzeń. Osiągnąć to można przez redukcję odsetka nawrotów choroby oraz wtórnych nowotworów związanych z chemioterapią. Dostępne dane literaturowe odnośnie najnowszych badań porównujących obecnie stosowany w Polsce standard leczenia (ATRA połączone z chemioterapią atracyklinową) z leczeniem opartym o ATRA w połączeniu z ATO, wskazują na prawdopodobną przewagę ATRA+ATO w tym wymiarze [33, 34]. Skutkuje to istotnie lepszymi wynikami: wyższą przeżywalnością wolną od zdarzeń związanych z chorobą i mniejszym skumulowanym odsetkiem nawrotów. Badania te zawierają również przesłanki mogące sugerować mniejsze ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów, takich jak zespół mielodysplastyczny, u pacjentów, u których chemioterapię zastąpiono ATO. Jest to jednak powikłanie na tyle rzadkie, że dostępne dane nie umożliwiają weryfikacji tej hipotezy.

Poprawa jakości życia u pacjentów onkologicznych z ostrymi białaczkami jest obecnie coraz szerzej dyskutowanym problemem, między innymi ze względu na wysoką toksyczność i uciążliwość dostępnych metod terapii [35]. Problem ten jest istotny również w leczeniu APL. Efficace i współpracownicy porównali samoraportowaną jakość życia u dobranych pod względem płci i wieku zdrowych osobników kontrolnych z pacjentami chorymi na APL a znajdującymi się w stanie molekularnej remisji (bez śladów ekspresji fuzyjnego mRNA) z użyciem kwestionariusza QTQ-C30, stworzonego do badania pacjentów onkologicznych przez Europejską Organizację ds. Badania i Walki z Rakiem (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) [31, 32]. Jest to standaryzowany kwestionariusz dla pacjentów, zbierający informacje na temat subiektywnej samooceny funkcjonowania pacjenta w różnych dziedzinach życia, oraz objawów i dolegliwości często występujących w leczeniu nowotworów. 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: duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparcia, biegunki i trudności finansowych. Dwa ostatnie pytania dotyczą globalnej oceny stanu zdrowia. Oceny trudności finansowych nie analizowano. 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 liczby punktów uznaje się za wynik końcowy (maksymalny wynik to 100 punktów).

W wyniku tych badań wykazano, że nawet w przypadku terapii zasadniczo udanej (to znaczy takiej, która zapewniła remisję choroby), subiektywnie odczuwane i oceniane przez pacjentów fizyczne, emocjonalne, społeczne a nawet poznawcze funkcjonowanie jest wyraźnie gorsze. Pacjenci znacząco częściej niż osoby zdrowe zgłaszali też konkretne objawy takie jak: słabość, problemy z oddychaniem, bezsenność. Może to, zdaniem autorów, świadczyć o ciężarze, jakim dla organizmu i psychiki pacjentów jest sama choroba, ale też agresywna terapia skierowana przeciwko APL, wraz z jej skutkami ubocznymi. W najnowszych badaniach klinicznych porównujących różne protokoły leczenia, wskaźniki jakości życia pacjenta są zatem uwzględniane [31, 33, 34]. Celem jest próba odnalezienia takich terapii, które przy zachowaniu wysokiej skuteczności będą cechować się możliwie jak najmniejszą uciążliwością dla pacjentów. We wspomnianych badaniach klinicznych próbę odpowiedzi na pytanie, czy terapia z użyciem ATRA+ATO może być tego rodzaju korzystną alternatywą. *Burnett et al.* [33] nie wykazali istotnych różnic między ogólnym wskaźnikiem jakości życia, opartym o raportowane przez pacjenta objawy i samodzielnie ocenianą jakość funkcjonowania według QIQ-C30. Autorzy wskazują jednak na statystycznie i potencjalnie klinicznie istotny pozytywny efekt ATRA+ATO w zakresie niektórych badanych czynników związanych z jakością życia (oceniana przez pacjenta jakość funkcjonowania poznawczego i zdolność codziennego i zawodowego funkcjonowania) i na mniejszą konieczność stosowania dodatkowego leczenia wspomagającego. *Efficace et al* wykazali z kolei istotny klinicznie korzystny efekt terapii ATRA+ATO dla szeregu parametrów związanych z jakością życia, w tym najbardziej wyraźny efekt dla chronicznego zmęczenia, które – jak twierdzą autorzy na podstawie wcześniejszych badań – jest na dłuższą metę najważniejszym klinicznie aspektem jakości życia pogorszonym w AML [32].

Podsumowując, można postawić tezę, że obecnie refundowana ze środków publicznych opcja terapeutyczna dla nowozdiagnozowanych pacjentów z APL, jaką jest terapia łącząca ATRA z antracyklinami, nie spełnia w optymalny sposób potrzeb tej grupy pacjentów, a poprawę w tym zakresie można osiągnąć poprzez zastosowanie ATRA+ATO.

2.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

W bieżącym rozdziale przedstawione i omówione zostaną dostępne dane epidemiologiczne dotyczące APL, pochodzące z różnych populacji: wielocentrowe dane europejskie z projektów HAEMACARE i RARECARE, agregujące raporty z kilkudziesięciu ośrodków [36, 37, 38] oraz dane z populacji krajowych, pochodzące ze Stanów Zjednoczonych [39], Kanady [24], Korei Południowej [40], Szwecji [25], Wielkiej Brytanii [41], Hiszpanii [42], Francji [43] i Niemiec [44]. Na tle tych danych epidemiologicznych przedstawione zostaną wskaźniki dla Polski, uzyskane z najnowszego dostępnego opracowania Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) [45, 47].

Najczęściej stosowane w przypadku APL wskaźniki to zapadalność (surowa, bądź normalizowana względem odpowiedniej standardowej populacji, takiej jak zaproponowana przez Eurostat [46] standardowa populacja europejska), współczynnik przeżycia w określonej jednostce czasu (najczęściej pięcioletniej), surowy bądź skorygowany o śmiertelność „naturalną”. W odnalezionych opracowaniach zapadalność jest zwykle podawana bez informacji na temat współczynnika chorobowości w populacji, prawdopodobnie ze względu na ostry przebieg APL – z tego powodu posłużono się w większości danymi odnośnie zapadalności. Prócz tych podstawowych wskaźników, raportowane są dane o strukturze wiekowej i płciowej populacji oraz różne szczegółowe wskaźniki,

z których najistotniejszym jest prawdopodobnie odsetek wczesnych zgonów (ED), które nastąpiły w ciągu pierwszych 30 dni od diagnozy, w trakcie indukcji bądź nawet jeszcze przed rozpoczęciem leczenia skierowanego przeciwko APL.

2.7.1. Epidemiologia APL na świecie

Kraje EU (zagregowane dane z badań RARECARE i HAEMACARE)

Dane zebrano z roczników 1995-2002 [36, 37, 38] lub z krótszego okresu (lata 2000-2002) [37]. W badaniu uwzględniono 64 ośrodki w przypadku RARECARE [38] i 44-46 w przypadku HAEMACARE [37, 38]. Ogólna surowa zachorowalność na wszystkie formy ostrej białaczki szpikowej wynosiła między 3,6 a 3,7 przypadków na 100 000 pacjentów na rok, APL stanowiło niewielki odsetek tych zachorowań: w zależności od badania poniżej 3% [38], około 3,5% [36] lub 3,8% [37]. Przekłada się to na współczynnik surowej zachorowalności rzędu od 0,1 [36, 38] do 0,14 [37] przypadków na 100 000 pacjentów na rok. Żadne z tych badań nie wykazało znaczących różnic między kobietami i mężczyznami w częstotliwości zapadania na APL. Badania udziału poszczególnych grup wiekowych w zachorowalności wydają się również potwierdzać pogląd o stosunkowo stałej częstotliwości pojawiania się nowych zachorowań w ciągu całego życia pacjentów [10]. Na kategorii wiekowe 15-49 lat, 50-69 lat i 70+ lat przypadało odpowiednio 50%, 34% i 16% zarejestrowanych nowych zachorowań [36]. Jednocześnie bardzo wyraźny jest wpływ wieku na przeżywalność pacjentów – względna pięcioletnia przeżywalność w wymienionych wyżej grupach wynosiła odpowiednio 79,2%, 64,4% i jedynie 12,1% [36].

Oszacowana dla krajów Unii Europejskiej (EU27) całkowita chorobowość wyniosła 0,6 (\pm SE=0,04) na 100 000 osób, co przekłada się na szacunkową populację pacjentów liczącą 3219 osób [38].

Stany Zjednoczone – dane SEER-17

Źródłem wskaźników zachorowalności i przeżywalności z USA są dane z 17 ośrodków, zebrane w latach 2001-2007 w ramach projektu SEER-17 (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) [39]. Standaryzowana pod względem wieku zachorowalność była wyższa niż w badaniach europejskich i sięgała 0,27 przypadków na 100 000 pacjentów na rok, co stanowiło 7,4% wszystkich zachorowań na AML. W tym zbiorze danych również brak dowodów na związek między płcią a zapadalnością na APL. Mediana wieku pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą wyniosła 47 lat.

Kanada – dane CCR

Źródłem informacji o epidemiologii są tu dane Kanadyjskiego Rejestru Nowotworów (*Canadian Cancer Registry - CCR*) zebrane z lat 1993-2007. Standaryzowana pod względem wieku zachorowalność została oceniona na 0,083 przypadków na 100 000 pacjentów na rok. Brak różnic między płciami w zapadalności, natomiast wykryto istotnie (ponad dwukrotnie) wyższą zapadalność na APL w grupie pacjentów w wieku >50 lat. Średnia całkowita przeżywalność pięcioletnia wynosiła 54,6%, przy czym różnice związane z wiekiem były tu bardzo duże, w grupie wiekowej <50 lat przeżywalność wynosiła około 73% w porównaniu z 29% u osób starszych niż 50 lat [24].

Korea Południowa – dane KNCIDB

Dane obejmują lata 1999-2012 i pochodzą z ogólnokrajowej bazy danych odnośnie zachorowalności na nowotwory (*Korean National Cancer Incidence Database - KNCIDB*). Standaryzowana pod względem wieku zachorowalność wynosiła w tym czasie od 0,14 do 0,4 przypadków na 100,000 pacjentów i wykazywała istotną tendencję wzrostową z roku na rok. APL stanowiło między 9 a 11,5% wszystkich zachorowań na ostrą białaczkę szpikową. Średnia pięcioletnia przeżywalność, po podzieleniu na pięcioletnie okresy (1996-2000, 2001-2005 i 2006-2010) wynosiła odpowiednio 51,6%, 66% i 72,2%, co było związane przede wszystkim z bardzo znaczącym postępem w leczeniu pacjentów starszych (w wieku powyżej 65 lat) [40].

Wielka Brytania – dane HMRN

Dane odnośnie epidemiologii APL w Wielkiej Brytanii pochodzą z *Haematological Malignancy Research Network* (HMRN), obejmują lata 2004-2015. W tym okresie w populacji badanej zarejestrowano 91 zachorowań na APL, odpowiada to standaryzowanej zapadalności rzędu 0,30 przypadków na 100 000 pacjentów w skali roku. Brak korelacji między zachorowalnością a płcią. Mediana wieku nowo zdiagnozowanych pacjentów wyniosła 47,2 roku, przy bardzo symetrycznym rozkładzie w zakresie 0-90 lat. Natomiast pięcioletnia ogólna przeżywalność została oceniona na 58,6% (61,7% po standaryzacji) [41].

Pozostałe kraje europejskie

Zapadalność na APL w populacji francuskiej, oszacowana na podstawie danych zebranych w latach 1980-2004, wynosiła około 0,2 przypadków na 100 000 pacjentów w skali roku. APL stanowiło 7,3% przypadków ostrej białaczki szpikowej, a pięcioletnia standaryzowana przeżywalność została na podstawie tych danych oceniona na 69%. Warto podkreślić, iż standaryzowana przeżywalność w okresie dwudziestoletnim była podobna (63%) [43].

Wedle statystyk hiszpańskich, pochodzących z lat 2002-2011, standaryzowana pod względem wieku zapadalność na APL wynosiła 0,34 przypadku na 100 000 pacjentów na rok. Mediana wieku pacjentów wynosiła 50,1 roku, a udział w populacji pacjentów starszych (>65 lat) został oszacowany na 28% [42].

W populacji pacjentów szwedzkich, ujętych w rejestrze dorosłych chorych na białaczkę (*Swedish Adult Acute Leukemia Registry*) w latach 1997-2006, zapadalność na APL wynosiła około 0,145 przypadków na 100 000 pacjentów rocznie, co odpowiadało 3,2% wszystkich ostrych białaczek szpikowych. Mediana wieku oszacowana została na 54 lata. W populacji badanej zaobserwowano przewagę kobiet (mężczyźni stanowili średnio 38% pacjentów z APL) [25].

Dane niemieckie dla lat 2001-2010 [44] wykazują szacowaną zapadalność rzędu 3,1 zachorowań na 100 000 pacjentów w skali roku dla wszystkich typów AML łącznie. Odsetek pacjentów z AML o pochodzeniu genetycznym – kategorii według WHO, do której zalicza się APL [7] – wyniósł około 5%, z czego ponad połowę (łącznie 3% wszystkich AML) stanowiły ostre białaczki promielocytowe. łącznie, zapadalność na ostre białaczki szpikowe na tle genetycznym, wliczając w to APL oraz podobne, oszacowana została na 0,2 przypadków na 100 000 pacjentów rocznie.

2.7.2. Epidemiologia APL w Polsce

Źródłem danych epidemiologicznych na temat białaczek w populacji dorosłych pacjentów w Polsce jest opracowanie danych ankietowych pochodzących z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z lat 2004-2010 [45]. Surowy współczynnik zapadalności na AML ogółem wyniósł, w roku 2006, w którym zarejestrowano najwięcej pacjentów, 2,1 zachorowań na 100 000 pacjentów w skali roku. W roku 2010, w którym zarejestrowano najmniej zgłoszeń, wskaźnik ten wyniósł 1,37. Z tego 10-12% stanowiły ostre białaczki szpikowe o podłożu genetycznym wg WHO, a więc grupa, do której zalicza się APL. Liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL w Polsce w skali roku oszacować można na dwa sposoby. Sposób pierwszy: na podstawie zachorowalności na AML ogółem, wśród których ostro białaczka promielocytowa stanowi 5-10% zgodnie z często cytowanym w literaturze konserwatywnym założeniem [9]. Sposób drugi polega na wykorzystaniu informacji na temat zachorowalności na ostrą białaczkę szpikową z nieprawidłowościami genetycznymi – kategorię WHO zawierającą APL oraz kilka innych jednostek chorobowych [7]. Odsetek właściwego APL wśród białaczek w tej kategorii, na podstawie danych epidemiologicznych zawierających obie te grupy, to około 55% [39, 41, 43, 44]. Porównując wartości zachorowalności na poszczególne typy białaczek przedstawione w publikacji, można oszacować całkowity udział APL w zachorowalności na ostre białaczki na około 5-6%. Przyjmując jako wyznacznik średnią z nowo zdiagnozowanych zachorowań na ostre białaczki podanych w publikacji, oznaczałoby to około 33-40 diagnoz rocznie. W konkluzjach pracy zamieszczono informację, że „niższą wartość wskaźnika zachorowalności w porównaniu z innymi krajami należy tłumaczyć przede wszystkim niepełną sprawozdawczością i różną

aktywności ośrodków hematologicznych, a nie mniejszą rzeczywistą zachorowalnością”, co może przekładać się na niedoszacowanie właściwej zachorowalności (patrz: Rozdział 2.7.3). Precyzyjniejsze wyliczenia oparte o rejestrowe dane roczne, wraz z projekcją na kolejne lata, przedstawione zostaną w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia, w rozdziale dotyczącym szacowania wielkości populacji [75].

Pewnym przybliżeniem może być też retrospektywna analiza 81 pacjentów z APL leczonych w Polsce w latach 1993-2005, przygotowana na podstawie danych Polskiej Grupy Białaczkowej (PALG) [47]. Struktura tej populacji była podobna do tych, które opisano w innych krajach – mediana wieku 42 lata (zakres 17-84), brak preferencji co do płci, mężczyźni stanowili 55,5% (45/81 pacjentów). Na podstawie tych danych, autorzy oceniają zapadalność na APL w Polsce na ok. 12 przypadków na rok, co odpowiada 5% przypadków ostrej białaczki szpikowej. Liczba ta wydaje się jednak zaniżona w stosunku do pozostałych dostępnych wyliczeń, a sami autorzy pracy zastrzegają, że podawane przez nich dane nie odzwierciedlają całości populacji pacjentów w Polsce.

Publikacja zawiera również informacje na temat leczenia APL w Polsce i jego skuteczności. Mniej więcej połowa pacjentów (54% - 44/81) leczona była zgodnie z protokołem zalecanym obecnie (patrz: Rozdział 4.3). Autorzy nie wykazali istotnych różnic między tymi pacjentami a pacjentami leczonymi za pomocą starszych protokołów (monoterapia ATRA lub ATRA w połączeniu z innymi wariantami chemioterapii) pod względem przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych. Ogółem, współczynnik remisji wyniósł 75%, przy całkowitej przeżywalności 66% i przeżywalności wolnej od zdarzeń nieporządanych równej 52%. Wczesna śmiertelność wynosiła 19%. Autorzy podkreślają stosunkowo znaczny odsetek pacjentów z leukocytozą (co odpowiada grupie wysokiego ryzyka) – wyniósł on około 40% w porównaniu z wcześniejszymi oszacowaniami na poziomie około 25%. W dyskusji autorzy podkreślają zbyt późną diagnozę i związane z tym opóźnione rozpoczęcie specjalistycznego leczenia jako możliwe wytłumaczenie tych – gorszych, ich zdaniem od europejskiej średniej – wyników.

2.7.3. Dodatkowe uwagi metodologiczne i kliniczne

Jednym z najważniejszych klinicznie problemów w leczeniu APL pozostają wczesne zgony (ED) w początkowym okresie terapii. Ilustrują to wykresy przeżywalności w czasie [36, 39, 41], gdzie, w odróżnieniu od większości pozostałych typów białaczki, po silnym spadku w pierwszym roku, dalszy przebieg choroby jest bardzo stabilny. W związku z tym, oprócz standardowych wskaźników epidemiologicznych, niektórzy autorzy badali też odsetek ED. Był on zasadniczo podobny i wynosił od kilkunastu do niemal 30 procent: odpowiednio 22% w danych kanadyjskiego CCR [24], 29% w populacji szwedzkiej [25] i 17,3% w danych SEER (Stany Zjednoczone) [48]. Autorzy zwracają uwagę na to, że odsetek wczesnych zgonów w populacji ogólnej jest zdecydowanie większy niż w badaniach klinicznych (przykładowo: 9% w wieloośrodkowych badaniach klinicznych PETHEMA LPA 96 i LPA 99) [22]. W wyniku tej prawidłowości, badania kliniczne mogą nie doszacowywać częstotliwości ED i jednocześnie zawyżać ogólną przeżywalność. Główną przyczyną jest zapewne selekcja pacjentów do badań klinicznych, w trakcie której pacjenci o najgorszych rokowaniach są wyłączeni [25].

Autorzy niektórych prac spekulują też na temat obserwowanych różnic między różnymi populacjami w wartościach wskaźników epidemiologicznych dotyczących zachorowalności na APL, tłumacząc te rozbieżności różnymi praktycznymi czynnikami związanymi m.in. z ewoluującymi w czasie kryteriami diagnozy i klasyfikacji (takimi jak pojawienie się obowiązującej obecnie klasyfikacji WHO w 2001 roku), różną aktywnością poszczególnych ośrodków w zakresie gromadzenia i raportowania danych epidemiologicznych, wreszcie – różną częstotliwością wykonywania badań molekularnych i różną jakością samej opieki, co może wpływać na jakość diagnozy i klasyfikację danego przypadku do właściwej grupy lub do białaczki typu „nieokreślonego” (NOS), szczególnie w przypadku pacjentów starszych czy w gorszym stanie ogólnym [36, 39, 41, 45, 49, 50]. Jest też prawdopodobne, że te praktyczne czy techniczne czynniki nakładają się na rzeczywistą regionalną – a być może genetyczną – zmienność w częstotliwości występowania APL, ponieważ istnieją doniesienia o większej niż

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

przeciętna zapadalności w populacjach pacjentów z południowej Europy i amerykańskich Latynosów, związanej prawdopodobnie z większą częstotliwością mutacji w wariancie *bcr1* [39, 42, 51].

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Trisenox® na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Tabela 3. Informacje na temat leku Trisenox®, na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [52]

Kategoria	Dostępne dane wg. Charakterystyki Produktu Leczniczego
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	TRISENOX 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: L01XX27 Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	Trójtlenek arsenu
Mechanizm działania	Mechanizm działania produktu Trisenox® nie został jeszcze całkowicie poznany. Trójtlenek arsenu powoduje zmiany morfologiczne i fragmentację kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej NB4 in vitro. Ponadto trójtlenek arsenu powoduje uszkodzenie lub degradację białka fuzyjnego białaczki promielocytowej/receptora alfa kwasu retynowego (PML/RAR-alfa). [53]
Wskazanie do stosowania	Trisenox® jest wskazany do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> • nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. <i>Acute Promyelocytic Leucaemia, APL</i>) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. <i>all-trans-retinoic acid, ATRA</i>), • 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. <i>Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha</i>). [52].
Wnioskowane wskazanie	<u>W indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem</u>
Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu	Trisenox® należy podawać pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu ostrych białaczek. Należy bezwzględnie przestrzegać specjalnych procedur monitorowania, opisanych poniżej. Zaleca się stosowanie takich samych dawek u dorosłych i u osób w podeszłym wieku. <p>Sposób podawania</p> Trisenox® podawać należy we wlewie dożylnym przez 1-2 godziny. W przypadku zaobserwowania reakcji naczynioruchowych czas trwania infuzji można wydłużyć do 4 godzin. Nie jest konieczne zakładanie cewnika do żyły centralnej. Pacjenci muszą być hospitalizowani podczas rozpoczęcia leczenia w związku z objawami choroby oraz w celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania. <p>Schemat leczenia indukującego remisję</p> Trisenox® należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę do uzyskania całkowitej remisji. Jeśli nie uzyskano całkowitej remisji do 60. dnia leczenia, należy przerwać podawanie.

Kategoria	Dostępne dane wg. Charakterystyki Produktu Leczniczego
	<p>Schemat leczenia konsolidującego</p> <p>Trisenox® należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu. Leczenie należy kontynuować przez 4 tygodnie, a następnie należy je przerwać na 4 tygodnie. Łącznie należy podać 4 cykle.</p> <p>Opóźnienie podania, dostosowanie dawki i wznowienie podawania</p> <p>Leczenie produktem Trisenox® należy tymczasowo przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności (<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i>) uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem produktem Trisenox®. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje uważane za związane ze stosowaniem produktu Trisenox®, mogą podjąć ponownie leczenie dopiero po ustąpieniu objawów toksyczności lub powrotu do stanu początkowego nieprawidłowości, która spowodowała przerwę. W takich przypadkach leczenie należy wznowić stosując 50% wcześniejszej dawki dobowej. Jeżeli toksyczność nie występuje ponownie w ciągu 7 dni od wznowienia leczenia przy zmniejszonej dawce, można ponownie zwiększyć dobową dawkę do 100% dawki początkowej. Pacjenci, u których ponownie wystąpiła toksyczność, muszą być wykluczeni z leczenia [52].</p>
<p>Dawkowanie w specjalnych grupach pacjentów</p>	<p>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</p> <p>Ze względu na brak danych dotyczących stosowania we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i na możliwość toksycznego działania na wątrobę podczas leczenia produktem leczniczym Trisenox®, należy go stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</p> <p>Ze względu na brak danych dotyczących stosowania we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, Trisenox® należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trisenox® u dzieci w wieku do 17 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 5 lat nie są dostępne.</p>
<p>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Nie przeprowadzono formalnej oceny interakcji farmakokinetycznych pomiędzy produktem Trisenox® a innymi produktami leczniczymi.</p> <p>Produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT/QTc, hipokalię lub hipomagnezemię</p> <p>Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu można spodziewać się wydłużenia odstępu QT/QTc. Donoszono też o przypadkach <i>torsade de pointes</i> i całkowitego bloku serca. U pacjentów, którzy przyjmują lub wiadomo, że wcześniej przyjmowali produkty lecznicze powodujące hipokalię lub hipomagnezemię, takie jak diuretyki lub amfoterycynę B, może być większe ryzyko <i>torsade de pointes</i>. Zaleca się ostrożność podczas podawania produktu Trisenox® z innymi produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT/QTc, takimi jak antybiotyki makrolidowe, antypsychotyczna tiorydazyna lub produkty lecznicze powodujące wystąpienie hipokalemii lub hipomagnezemii.</p> <p>Produkty lecznicze o potwierdzonym toksycznym działaniu na wątrobę</p>

Kategoria	Dostępne dane wg. Charakterystyki Produktu Leczniczego
	<p>Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu może wystąpić toksyczne działanie na wątrobę, należy go stosować ostrożnie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o potwierdzonym działaniu hepatotoksycznym.</p> <p>Inne przeciwbiałaczkowe produkty lecznicze</p> <p>Wpływ produktu Trisenox® na skuteczność innych przeciwbiałaczkowych produktów leczniczych nie jest znany. [52]</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Zespół aktywacji leukocytów (zespół różnicowania APL)</p> <p>U 27% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL leczonych trójtlenkiem arsenu 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. U nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL leczonych trójtlenkiem arsenu i kwasem all-trans-retynowym (ATRA) zespół różnicowania APL obserwowano u 19% pacjentów, w tym 5 ciężkich przypadków. Przy pojawieniu się pierwszych objawów sugerujących występowanie zespołu (niewyjaśniona gorączka, duszność i/lub przyrost masy ciała, nieprawidłowe szmery w badaniu osłuchowym klatki piersiowej lub nieprawidłowości wykryte w badaniu radiologicznym), należy tymczasowo przerwać leczenie produktem leczniczym Trisenox® i 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. Zaleca się jednoczesne stosowanie diuretyków, jeśli jest to klinicznie uzasadnione i (lub) konieczne. U większości pacjentów nie jest konieczne trwałe zakończenie leczenia produktem Trisenox® podczas leczenia zespołu różnicowania APL. Po ustąpieniu objawów podmiotowych i przedmiotowych można ponownie rozpocząć leczenie produktem Trisenox®, stosując przez pierwsze 7 dni 50% wcześniej podawanej dawki. Następnie, jeśli nie doszło do pogorszenia uprzednio obserwowanej toksyczności, można rozpocząć stosowanie produktu Trisenox® w pełnej dawce. W przypadku nawrotu objawów, dawkę produktu Trisenox® należy zmniejszyć do uprzednio stosowanej. Aby zapobiec wystąpieniu zespołu różnicowania APL podczas leczenia indukującego, od 1. dnia stosowania produktu Trisenox® do zakończenia leczenia indukującego pacjentom z APL można podawać prednizon (0,5 mg/kg mc. na dobę podczas leczenia indukującego). 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.</p> <p>Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramów (EKG)</p> <p>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 produktów leczniczych wydłużających odstępn 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 produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają odstępn QT (np. cyzapryd)], torsade de pointes w wywiadzie, istniejącym wcześniej wydłużonym odstępnem QT, zastoinową niewydolnością serca, podawaniem diuretyków nie oszczędzających potasu,</p>

Kategoria	Dostępne dane wg. Charakterystyki Produktu Leczniczego
	<p>amfoterycyny B lub innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokalemii lub hipomagnezemii. Podczas badań klinicznych w sytuacji nawrotu/oporności na leczenie, 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 produktów leczniczych jednocześnie, w tym amfoterycynę B) podczas leczenia indukującego nawrót APL trójtlenkiem arsenu wystąpił bezobjawowy przypadek torsade de pointes. U 15,6% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL leczonych trójtlenkiem arsenu w skojarzeniu z ATRA wystąpiło wydłużenie QTc (patrz punkt 4.8). U jednego nowo zdiagnozowanego pacjenta zakończono leczenie indukujące 3. dnia, ze względu na znaczne wydłużenie odstępu QTc i nieprawidłowe stężenia elektrolitów.</p> <p>Zalecenia EKG i monitorowania elektrolitów</p> <p>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 produktów leczniczych 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, i jeśli jest taka możliwość, skonsultować się ze specjalistą. 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®. Po ustąpieniu powyższych nieprawidłowości należy ponownie rozpocząć leczenie, stosując 50% uprzednio stosowanej dawki dobowej. Jeśli w ciągu 7 dni od wznowienia leczenia, stosując zmniejszoną dawkę, nie dojdzie do ponownego wydłużenia QTc, można rozpocząć leczenie produktem Trisenox® w dawce 0,11 mg/kg mc. na dobę przez drugi tydzień. Jeśli nie dojdzie do wydłużenia QTc, dawkę dobową można zwiększyć do 100% dawki początkowej. Nie ma danych dotyczących wpływu trójtlenku arsenu na odstęp QTc podczas infuzji. Podczas leczenia indukującego i konsolidującego, elektrokardiogramy należy wykonywać dwa razy w tygodniu, a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie - częściej.</p> <p>Hepatotoksyczność (3. stopnia lub większa)</p> <p>Podczas leczenia indukującego lub konsolidującego trójtlenkiem arsenu w skojarzeniu z ATRA, u 63,2% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano toksyczne działanie na wątrobę 3. lub 4. stopnia (patrz punkt 4.8). Działanie toksyczne ustępowało jednak po tymczasowym odstawieniu trójtlenku arsenu lub ATRA, lub obu. Stosowanie produktu Trisenox® należy przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się 3. lub większy stopień hepatotoksyczności wg ogólnych kryteriów toksyczności Krajowego Instytutu ds. Chorób Nowotworowych (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Jak tylko stężenie bilirubiny i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) fosfatazy alkalicznej zmniejszy się do wartości 4-krotnie poniżej górnej granicy normy, należy ponownie rozpocząć leczenie produktem Trisenox®, stosując przez pierwsze 7 dni 50% poprzedniej dawki dobowej. Następnie, w przypadku braku pogorszenia wcześniej obserwowanej toksyczności, należy stosować Trisenox® w pełnej dawce. Jeśli hepatotoksyczność wystąpi ponownie, konieczne jest trwałe przerwanie stosowania produktu Trisenox®.</p>

Kategoria	Dostępne dane wg. Charakterystyki Produktu Leczniczego
	<p>Opóźnienie podania i modyfikowanie dawki</p> <p>Stosowanie produktu Trisenox® należy tymczasowo przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności (<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i>) uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem produktem Trisenox®.</p> <p>Badania laboratoryjne</p> <p>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.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</p> <p>Ze względu na brak 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.</p> <p>Nie badano stosowania produktu Trisenox® u pacjentów dializowanych.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</p> <p>Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u wszystkich grup pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i na możliwość wystąpienia toksycznego działania na wątrobę podczas leczenia trójtlenkiem arsenu, produkt leczniczy 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.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku</p> <p>Istnieją ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania produktu Trisenox® u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u tych pacjentów.</p> <p>Hiperleukocytoza</p> <p>U niektórych pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL w czasie leczenia trójtlenkiem arsenu 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%) z nawracającą/oporną na leczenie APL, 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. U nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka, leukocytoza wystąpiła podczas leczenia indukującego u 35 z 74 (47%) pacjentów (patrz punkt 4.8). We wszystkich przypadkach zastosowano leczenie hydroksymocznikiem z dobrym rezultatem.</p> <p>Pacjentom z nowo zdiagnozowaną lub nawracającą/oporną na leczenie APL, u których wystąpiła leukocytoza po rozpoczęciu leczenia, należy podać hydroksymocznik. Leczenie hydroksymocznikiem należy kontynuować, stosując ustaloną dawkę umożliwiającą utrzymanie liczby białych krwinek na poziomie $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$. Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę.</p> <p>Rozwój drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego</p>

Kategoria	Dostępne dane wg. Charakterystyki Produktu Leczniczego															
	<p>Substancja czynna produktu Trisenox®, czyli trójtlenek arsenu, jest rakotwórcza dla człowieka. Pacjentów należy monitorować pod kątem rozwoju drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego.</p>															
Działania niepożądane	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>Podczas badań klinicznych związane z leczeniem działania niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC wystąpiły u 37% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL. Do najczęściej zgłaszanych działań należy hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej.</p> <p>Przypadki ciężkich działań niepożądanych były częste (1-10%) i spodziewano się ich w populacji z nawracającą/oporną na leczenie APL. Takie przypadki ciężkich działań niepożądanych, związanych z trójtlenkiem arsenu obejmowały zespół różnicowania APL (3), leukocytozę (3), wydłużenie odstępu QT (4, 1 przypadek z <i>torsade de pointes</i>), migotanie/trzepotanie przedsionków (1), hiperglikemię (2) oraz różne przypadki ciężkich działań niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami.</p> <p>Zwykle, pojawiające się w związku z leczeniem działania niepożądane miały tendencję do zanikania wraz z upływem czasu u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL, co prawdopodobnie można tłumaczyć łagodzeniem choroby podstawowej. Pacjenci wykazywali tendencję do lepszego tolerowania leczenia konsolidującego i podtrzymującego, niż leczenia indukującego. Prawdopodobnie wynika to z mylenia działań niepożądanych z niekontrolowanym rozwojem choroby na początku leczenia i jednoczesnym podawaniem wielu produktów leczniczych koniecznych dla opanowania objawów i choroby.</p> <p>W wielośrodkowym badaniu równoważności (ang. non-inferiority) III fazy porównującym stosowanie kwasu all-trans-retynowego (ATRA) w skojarzeniu z chemioterapią do ATRA w skojarzeniu z trójtlenkiem arsenu u nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka (badanie APL0406) u pacjentów leczonych trójtlenkiem arsenu obserwowano ciężkie działania niepożądane, w tym hepatotoksyczność, małopłytkowość, neutropenię i wydłużenie odstępu QTc.</p> <p>Tabularyczny wykaz działań niepożądanych</p> <p>Zaobserwowano następujące działania niepożądane w badaniu APL0406 u nowo zdiagnozowanych pacjentów i w badaniach klinicznych i(lub) po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL. Wymienione w tabeli 2 poniżej działania niepożądane podane są wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA [54] oraz częstości występowania w badaniach klinicznych produktu Trisenox® u 52 pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL. Częstość działań niepożądanych podano jako: (bardzo często $\geq 1/10$), (często $\geq 1/100$ do $< 1/10$), (niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <table border="1" data-bbox="483 1675 1444 1944"> <thead> <tr> <th data-bbox="483 1675 954 1742">Kategoria i typ działania niepożądanego</th> <th data-bbox="954 1675 1201 1742">Ogółem</th> <th data-bbox="1201 1675 1444 1742">Ciężkie (stopień >2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="483 1742 1444 1809">Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1809 954 1854">Pólpasiec (<i>Herpes zoster</i>)</td> <td data-bbox="954 1809 1201 1854">Często</td> <td data-bbox="1201 1809 1444 1854">Nieznana</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1854 954 1899">Posocznica</td> <td data-bbox="954 1854 1201 1899">Nieznana</td> <td data-bbox="1201 1854 1444 1899">Nieznana</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1899 954 1944">Zapalenie płuc</td> <td data-bbox="954 1899 1201 1944">Nieznana</td> <td data-bbox="1201 1899 1444 1944">Nieznana</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p>	Kategoria i typ działania niepożądanego	Ogółem	Ciężkie (stopień >2)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Pólpasiec (<i>Herpes zoster</i>)	Często	Nieznana	Posocznica	Nieznana	Nieznana	Zapalenie płuc	Nieznana	Nieznana
Kategoria i typ działania niepożądanego	Ogółem	Ciężkie (stopień >2)														
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze																
Pólpasiec (<i>Herpes zoster</i>)	Często	Nieznana														
Posocznica	Nieznana	Nieznana														
Zapalenie płuc	Nieznana	Nieznana														

Kategoria	Dostępne dane wg. Charakterystyki Produktu Leczniczego		
	Neutropenia z gorączką	Często	Często
	Leukocytoza	Często	Często
	Neutropenia	Często	Często
	Pancytopenia	Często	Często
	Trombocytopenia	Często	Często
	Niedokrwistość	Często	Nieznana
	Leukopenia	Nieznana	Nieznana
	Limfopenia	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
	Hiperglikemia	Bardzo często	Bardzo często
	Hipokaliemia	Bardzo często	Bardzo często
	Hipomagnezemia	Bardzo często	Często
	Hipernatremia	Często	Często
	Kwasica ketonowa	Często	Często
	Hipertermia	Często	Nieznana
	Odwodnienie	Nieznana	Nieznana
	Zatrzymanie płynów	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia psychiczne			
	Stan splątania	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego			
	Parestezje	Bardzo często	Często
	Zawroty głowy	Bardzo często	Nieznana
	Ból głowy	Bardzo często	Nieznana
	Drgawki	Często	Nieznana
Zaburzenia oka			
	Nieostre widzenie	Często	Nieznana
Zaburzenia serca			
	Tachykardia	Bardzo często	Często
	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			

Kategoria	Dostępne dane wg. Charakterystyki Produktu Leczniczego		
	Zespół różnicowania	Bardzo często	Bardzo często
	Duszność	Bardzo często	Często
	Niedotlenienie tkanek	Często	Często
	Wysięk opłucnowy	Często	Często
	Ból związany z zapaleniem opłucnej	Często	Często
	Krwawienia płucne	Często	Często
	Nietypowe zapalenia płuc	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Biegunka	Bardzo często	Często
	Wymioty	Bardzo często	Nieznana
	Nudności	Bardzo często	Nieznana
	Ból brzucha	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Świąd	Bardzo często	Nieznana
	Wysypka	Bardzo często	Nieznana
	Rumień	Często	Często
	Obrzęk twarzy	Często	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	Ból mięśni	Bardzo często	Często
	Ból stawów	Często	Często
	Ból kości	Często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
	Niewydolność nerek	Często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Gorączka	Bardzo często	Często
	Ból	Bardzo często	Często
	Zmęczenie	Bardzo często	Nieznana
	Obrzęk	Bardzo często	Nieznana
	Ból w klatce piersiowej	Często	Często
	Dreszcze	Często	Nieznana
Badania diagnostyczne			
	Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej -AspAT	Bardzo często	Często
	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	Bardzo często	Często
	Hiperbilirubinemia	Często	Często
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi		

Kategoria	Dostępne dane wg. Charakterystyki Produktu Leczniczego					
	Zwiększenie masy ciała	<table border="1"> <tr> <td>Często</td> <td>Nieznana</td> </tr> <tr> <td>Często</td> <td>Nieznana</td> </tr> </table>	Często	Nieznana	Często	Nieznana
Często	Nieznana					
Często	Nieznana					
<p><u>Opis wybranych działań niepożądanych</u></p>						
<p>Zespół różnicowania</p>						
<p>Podczas leczenia produktem Trisenox® u 14 z 52 pacjentów biorących udział w badaniach APL w sytuacji nawrotu wystąpił co najmniej jeden objaw zespołu różnicowania APL, charakteryzującego się gorączką, dusznością, zwiększeniem masy ciała, naciekami płucnymi i obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu, z leukocytozą lub bez leukocytozy. Podczas leczenia indukującego u dwudziestu siedmiu pacjentów wystąpiła leukocytoza (WBC $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), u 4 z nich wartości przekraczały 100 000/μl. Pomiar wyjściowy liczby białych krwinek (WBC) nie korelowały z rozwojem leukocytozy podczas badania, a wartości WBC podczas leczenia konsolidującego nie były tak wysokie, jak podczas leczenia indukującego. Podczas tych badań leukocytozy nie leczono chemioterapią. Produkty lecznicze stosowane do zmniejszenia liczby białych krwinek często nasilają toksyczność związaną z leukocytozą i żadne standardowe podejście nie było skuteczne. Jeden pacjent leczony w ramach programu zezwalającego na użycie produktu leczniczego przed jego zarejestrowaniem (tzw. <i>compassionate use</i>) zmarł z powodu udaru niedokrwienego mózgu. Miało to związek z leukocytozą, która wystąpiła po leczeniu chemoterapeutycznymi produktami leczniczymi zastosowanymi w celu zmniejszenia liczby WBC. Zalecanym podejściem jest obserwacja, a interwencję stosuje się jedynie w wybranych przypadkach.</p>						
<p>Wskaźnik śmiertelności w sytuacji nawrotu w badaniach zasadniczych w związku z krwotokiem, któremu towarzyszy rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) był bardzo częsty (>10%). Było to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami o śmiertelności w piśmiennictwie.</p>						
<p>Zespół różnicowania obserwowano u 19% pacjentów, w tym 5 ciężkich przypadków, z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem. W doniesieniach porejestracyjnych, zespół różnicowania, podobnie jak zespół kwasu retynowego, występował również w leczeniu produktem Trisenox® nowotworów złośliwych innych niż ostra białaczka promielocytowa.</p>						
<p>Wydłużenie odstępu QT</p>						
<p>Trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT. Wydłużenie QT może prowadzić do arytmii komorowej typu <i>torsade de pointes</i>, która może zakończyć się śmiercią. Ryzyko <i>torsade de pointes</i> wiąże się z zakresem wydłużenia odstępu QT, jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych wydłużających odstęp QT, <i>torsade de pointes</i> w wywiadzie, istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, podawaniem diuretyków nie oszczędzających potasu lub innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokaliemii lub hipomagnezemu. U jednej pacjentki (otrzymującej kilka produktów leczniczych jednocześnie, w tym amfoterycynę B) wystąpił bezobjawowy przypadek <i>torsade de pointes</i> podczas leczenia indukującego nawrotu APL trójtlenkiem arsenu. Pacjentka przeszła do fazy leczenia konsolidującego bez dalszych objawów wydłużenia odstępu QT.</p>						
<p>Wydłużenie QTc obserwowano u 15,6% pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem. U jednego nowo zdiagnozowanego pacjenta zakończono leczenie indukujące 3. dnia ze względu na znaczne wydłużenie odstępu QTc i nieprawidłowe stężenia elektrolitów.</p>						
<p>Neuropatia obwodowa</p>						
<p>Neuropatia obwodowa charakteryzująca się parestezją/zaburzeniem czucia jest częstym i dobrze poznanym wynikiem działania arsenu obecnego w otoczeniu. Jedynie dwóch pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL wcześniej przerwało leczenie w związku z tym działaniem</p>						

Kategoria	Dostępne dane wg. Charakterystyki Produktu Leczniczego
	<p>niepożądanym, a jednemu z nich w kolejnym protokole podano dodatkowo Trisenox®. U 44% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL wystąpiły objawy, które mogły się wiązać z neuropatią. W większości objawy miały charakter łagodny do pośredniego i były odwracalne po przerwaniu leczenia produktem Trisenox®.</p> <p>Hepatotoksyczność (3.-4. stopnia)</p> <p>Podczas leczenia indukującego lub konsolidującego produktem leczniczym Trisenox® w skojarzeniu z ATRA, u 63,2% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano toksyczne działanie na wątrobę 3. lub 4. stopnia. Działanie toksyczne ustępowało jednak po tymczasowym odstawieniu produktu Trisenox® lub ATRA, lub obu.</p> <p>Toksyczność hematologiczna i działanie toksyczne na układ pokarmowy</p> <p>U nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano przypadki toksycznego działania na układ pokarmowy, neutropenii 3. lub 4. stopnia i małopłytkowości 3. lub 4. stopnia, ale występowały one 2,2 razy rzadziej u pacjentów leczonych produktem Trisenox® w skojarzeniu z ATRA niż u pacjentów leczonych ATRA i chemioterapią.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Podmiot odpowiedzialny	Teva Operations Poland Sp. z o.o., ul. Mogilska 80, 31-546 Kraków, Polska
Wnioskodawca	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/02/204/001
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego	14 listopada 2016 roku
Szczególne warunki dopuszczenia	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Podmiot odpowiedzialny przedłożył okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>
Status leku sierociego (TAK/NIE)	Nie
Status refundacyjny w Polsce	<p>Nier refundowany w I linii leczenia. Refundowany w II linii leczenia (od 1 marca 2013r).</p> <p>Ministerstwo Zdrowia w listopadzie 2016 roku nadało ponadto następującą kategorię dostępności refundacyjnej: trójtlenek arsenu stosowany w chemioterapii w populacji pacjentów poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t(15:17) i (lub) obecnością genu PML RARA-alfa [77].</p>
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach chemioterapii

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – podania ATO dożylnie (produkt leczniczy Trisenox®) w indukcji remisji i konsolidacji w ostrej białaczce promielocytowej u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą. Wzięto pod uwagę nazwę produktu, oraz nazwę substancji czynnej (trójtlenek arsenu). Odnotowano również rekomendacje we wskazaniu identycznym z obecnie obowiązującym w Polsce (w indukcji remisji i konsolidacji po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby), oraz rekomendacje dla leków o tej samej substancji czynnej i drodze podania. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.12.2016, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje, stanowiska i opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Przeszukane strony wraz z rezultatami podsumowane są w tabeli poniżej. Odnaleziono jedną rekomendację produktu Trisenox® zbieżną z wnioskowaną, oraz dodatkowo jedną rekomendację podobnego produktu w takim samym wskazaniu. W odnalezionych rekomendacjach brak jest informacji na temat stopnia ryzyka (APL z niskim lub pośrednim ryzyka).

Tabela 4. Podsumowanie rezultatów wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania interwencji ocenianej

Organizacja	Kraj	Rekomendacja	Komentarz
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT) [www.AOTMIT.gov.pl]	Polska	Nie zidentyfikowano	-
Therapeutic Goods Administration (TGA) [www.tga.gov.au]	Australia	Zidentyfikowano (2015) [55]	Analogiczny produkt – Phenasen - rekomendacja pozytywna, <u>zbieżna z wnioskowanym wskazaniem</u> (leczenie pacjentów z nawracającym APL oraz pacjentów z nowo zdiagnozowanym APL)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [www.cadth.ca]	Kanada	Zidentyfikowano (2014) [56]	Rekomendacja pozytywna, <u>zbieżna z wnioskowanym wskazaniem</u> (leczenie pacjentów z nawracającym APL oraz pacjentów z nowo zdiagnozowanym APL)
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [www.nice.org.uk]	Wielka Brytania	Nie zidentyfikowano	-
Scottish Medicines Consortium (SMC) [www.scottishmedicines.org.uk]	Szkocja	Nie zidentyfikowano	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [www.awmsg.org]	Walia	Nie zidentyfikowano	-
Haute Autorité de Santé (HAS) [www.has-sante.fr]	Francja	Zidentyfikowano (2002) [57]	Wskazanie zgodne z bieżącym wskazaniem w Polsce (leczenie APL u pacjentów po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby), lecz <u>nie z wskazaniem wnioskowanym</u>
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [www.iqwig.de]	Niemcy	Nie zidentyfikowano	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) [www.sbu.se/en]	Szwecja	Nie zidentyfikowano	-

Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę, wskazują dodatkowo, iż trójtlenek arsenu jest zarejestrowany do stosowania w I. i II. linii leczenia ostrej białaczki promielocytowej w następujących krajach europejskich: Niemcy, Austria, Belgia, Holandia, Szwajcaria, Luksemburg, Dania, Finlandia, Szwecja, Norwegia, Czechy, Słowacja, Irlandia, Wielka Brytania, Francja, Hiszpania, Portugalia, Włochy, Grecja, Chorwacja, Węgry, Czechy i Słowacja oraz Polska [76].

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przeprowadzono przegląd serwisów internetowych zawierających informacje o refundowanych lekach w poszukiwaniu danych na temat statusu produktu Trisenox®. W trakcie wyszukiwania wzięto pod uwagę – tak jak w przypadku przeglądu rekomendacji dotyczących finansowania – nazwę produktu, oraz nazwę substancji czynnej (trójtlenek arsenu). Odnotowano również refundację we wnioskowanym wskazaniu innych leków, cechujących się podobnym sposobem podania i posiadających tę samą substancję czynną. Podsumowanie odnalezionych informacji na temat refundacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Podsumowanie rezultatów wyszukiwania decyzji refundacyjnych

Organizacja/ kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji
Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) i/lub aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia [www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start oraz www.mz.gov.pl]	Nie znaleziono
Danish Medicines Agency (DMA)/ Dania [www.medicinpriser.dk]	Nie znaleziono
Medical Product Database (MPD)/ Finlandia [https://easointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication]	Brak refundacji
Open Drug Database (ODD)/ Niemcy [de.oddb.org]	Nie znaleziono
Open Drug Database (ODD)/ Szwajcaria [ch.oddb.org]	REFUNDACJA 90% - we wskazaniu zarejestrowanym w Polsce, lecz nie ze wskazaniem wnioskowanym [58]
Haute Autorité de Santé (HAS)/ Francja [www.has-sante.fr]	Nie znaleziono
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)/ Wielka Brytania [www.nice.org.uk]	Nie znaleziono
Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV) /Szwecja [www.tlv.se]	Nie znaleziono
College voor zorgverzekeringen (CVZ) /Holandia [www.medicijnkosten.nl]	REFUNDACJA 100% - we wskazaniu zarejestrowanym w Polsce, lecz nie ze wskazaniem wnioskowanym [59]
Agenzia Italiana del Farmac (AIF) /Włochy [www.agenziafarmaco.gov.it]	Nie znaleziono
Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) /Hiszpania [www.mssi.gob.es]	REFUNDACJA 15% - we wskazaniu zarejestrowanym w Polsce, lecz nie ze wskazaniem wnioskowanym [60]
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) /Nowa Zelandia [www.pharmac.health.nz]	Analogiczny produkt - REFUNDACJA 100% (specjalna kategoria leku onkologicznego), brak informacji na temat wskazań [61]
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) /Australia [www.pbs.gov.au/pbs/home]	Analogiczny produkt (Phenasen) - REFUNDACJA do ok. 95% - we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym [62]
Health Canada (HC) /Kanada [www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php]	Nie znaleziono

Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę, wskazują dodatkowo, iż trójtlenek arsenu jest objęty finansowaniem ze środków publicznych w:

- a) II. linii leczenia ostrej białaczki promielocytowej w następujących krajach europejskich: Niemcy, Austria, Belgia, Holandia, Szwajcaria, Luksemburg, Dania, Finlandia, Szwecja, Norwegia, Czechy, Słowacja, Irlandia, Wielka Brytania, Francja, Hiszpania, Portugalia, Grecja, Chorwacja, Czechy i Słowacja oraz Polska [76].
- b) I. linii leczenia ostrej białaczki promielocytowej w następujących krajach europejskich: Niemcy, Austria, Holandia, Dania, Finlandia, Norwegia, Portugalia, Włochy oraz Grecja [76].

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych

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 opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi HTA 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 [2]. 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 porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

4.2. Leczenie ostrej białaczki promielocytowej zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej - przegląd

Wytyczne praktyki klinicznej oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych, mogą także funkcjonować, jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub opinie ekspertów medycznych w danej dziedzinie i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w tych krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały. Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) w niniejszym opracowaniu wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe (ogólnoświatowe, europejskie, amerykańskie, australijskie).

Ostra białaczka promielocytowa jest stanem nagłym, zagrażającym życiu, dlatego jej leczenie rozpoczyna się natychmiast po pojawieniu się podejrzenia APL u pacjenta, a jeszcze przed potwierdzeniem diagnozy z użyciem metod molekularnych. Pacjent jest kwalifikowany, na podstawie badania morfologii krwi, do grupy ryzyka („niskiego”, „pośredniego” lub „wysokiego”) i decyzja ta przesądza o dalszym postępowaniu. W prezentacji wytycznych klinicznych w leczeniu APL przedstawionych poniżej, skupiono się na grupach *niskiego* i *pośredniego* ryzyka, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem preparatu Trisenox®, którego stosowanie proponuje się w terapii pierwszego rzutu u tych właśnie pacjentów.

Podstawą leczenia jest kwas all-trans-retynowy (ATRA), który stymuluje promielocyty, odtwarzając zahamowany w przebiegu APL sygnał zależny od retinoidów. Sygnał ten w normalnych komórkach powinien kierować promielocyty ku różnicowaniu. ATRA jako pojedynczy czynnik jednak nie wystarcza, ponieważ po jego odstawieniu prędzej czy później dochodzi do wznowienia choroby poprzez ponowne namnożenie komórek nowotworowych. Dlatego ATRA używane jest w politerapii: z cytostatykami, obecnie najczęściej antracyklinami (takimi jak idarubicyna lub daunarubicyna) lub z ATO. Razem, taka łączona terapia zapewnia, u dużego odsetka pacjentów, stabilną i długotrwałą remisję [9, 26]. Istnieje kilka protokołów farmakoterapii, obejmujących fazy: indukcji, konsolidacji i – opcjonalnie – podtrzymania. Wybrane protokoły leczenia proponowane przez organizacje lub instytucje wyznaczające standardy w leczeniu białaczek przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Zalecenia dotyczące leczenia APL

Wytyczne	Zalecenia	Ref
LeukemiaNet (Unia Europejska) - 2009	Indukcja: ATRA (45 mg/m ² /dzień) + chemioterapia antracyklinami (idarubicyna, daunorubicyna) Konsolidacja: 2-3 cykle łącznie terapii: ATRA + chemioterapia	[14]
Seftel et al. (Kanada) - 2014	Indukcja: ATRA (45 mg/m ² /dzień) + ATO (0,15 mg/kg/dzień) Konsolidacja: ATRA (7 dwutygodniowych cykli) + ATO (4 czterotygodniowe cykle)	[19]
Alberta Health Services (Kanada) - 2015	Indukcja: ATRA (45 mg/m ² /dzień) + ATO (0,15 mg/kg/dzień) Konsolidacja: 4 serie; ATRA + ATO	[63]
National Comprehensive Cancer Network (USA) - 2016	Indukcja: ATRA (45 mg/m ² /dzień) + ATO (0,15 mg/kg/dzień) Konsolidacja: ATRA (7 dwutygodniowych cykli) + ATO (4 czterotygodniowe cykle)	[17]
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (Brazylia) - 2014	Indukcja: ATRA (45 mg/m ² /dzień) + chemioterapia antracyklinami (idarubicyna, daunorubicyna) Konsolidacja: ATRA (45 mg/m ² /dzień) + chemioterapia	[18]
Pan Birmingham Cancer Network (Wielka Brytania) - 2011	Indukcja: ATRA (45 mg/m ² /dzień) + chemioterapia antracyklinami (idarubicyna, daunorubicyna) Konsolidacja: ATRA (45 mg/m ² /dzień) + chemioterapia	[64]
Anglia Cancer Network (Wielka Brytania) - 2013	Indukcja: ATRA (45 mg/m ² /dzień) + chemioterapia antracyklinami (idarubicyna, daunorubicyna) Konsolidacja: ATRA (45 mg/m ² /dzień) + chemioterapia	[65]
Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (Polska) - 2013	Indukcja: ATRA (45 mg/m²/dzień) + idarubicyna (12 mg/m²/dzień) Konsolidacja: ATRA (45 mg/m²/dzień) + idarubicyna (5 do 7 mg/m²/dzień)	[5]

4.3. Wybór komparatora – protokół LPA2005

Najlepszym bezpośrednim porównaniem dla wnioskowanej terapii jest protokół leczenia nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej oparty o badanie LPA2005 grup PETHEMA/HOVON. Za wyborem tego komparatora przemawiają następujące argumenty:

- jest powszechnie stosowany (bezpośrednio lub z modyfikacjami), w tym w Polsce, gdzie – zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych – **protokół LPA 2005 stanowi obecnie standard terapeutyczny** [5];
- zgodnie z danymi zamieszczonymi w aktualnym obwieszczeniu (na dzień 1 marca 2017 r.) wszystkie stosowane leki wchodzące w skład poszczególnych rzutów terapii: idarubicyna (IDA), kwas all-trans-retynowy (ATRA), metotreksat, mitoksantron (MIT) i 6-merkaptopuryna są objęte refundacją ze środków płatnika publicznego [4];
- jest dobrze opisany a jego efektywność kliniczna udokumentowana (pełny opis protokołu i publikacja podsumowująca wyniki badania) [66, 67];
- randomizowane badania kliniczne ATO w terapii nowo zdiagnozowanych przypadków APL porównują protokoły oparte o ATRA+ATO z indukcją i konsolidacją według schematu opartego o LPA 2005, z nieznacznymi modyfikacjami [31, 33, 34, 68] dostępne są również systematyczne metaanalizy podsumowujące wyniki tych badań [69, 70, 71].

Protokół LPA2005: schemat leczenia

Schemat leczenia przedstawiono poniżej w skróconej formie, pełny protokół zawiera bowiem liczne szczegółowe uwagi dotyczące metodologii i postępowania klinicznego (w tym terapii wspomagającej) [67].

Indukcja: Postępowanie jest tu identyczne dla wszystkich pacjentów. Podawanie ATRA (standardowa dawka 45 mg/m²/dzień) rozpoczyna się, zgodnie z LPA2005 i właściwie wszystkimi standardami postępowania klinicznego, natychmiast po zgłoszeniu się pacjenta z objawami wskazującymi na APL, jeszcze przed potwierdzeniem diagnozy poprzez badania molekularne i jest kontynuowane aż do osiągnięcia remisji. Następnie włączana jest idarubicyna w dawce 12 mg/m²/dzień co 48h, standardowo podaje się cztery dawki, pacjentom starszym, którzy mogą gorzej znosić chemioterapię, jedynie 3.

Konsolidacja: Postępowanie na tym etapie uzależnione jest od kwalifikacji pacjenta do jednej z grup ryzyka: *niskiego*, *pośredniego* bądź *wysokiego*. Leczenie w grupach ryzyka *niskiego* i *pośredniego* jest podobne, natomiast w grupie *wysokiego* ryzyka podejmuje się decyzję o włączeniu bardziej agresywnej terapii lub leczeniu według schematu dla pacjentów o *pośrednim* ryzyku. Podstawą tej decyzji jest wiek i stan pacjenta.

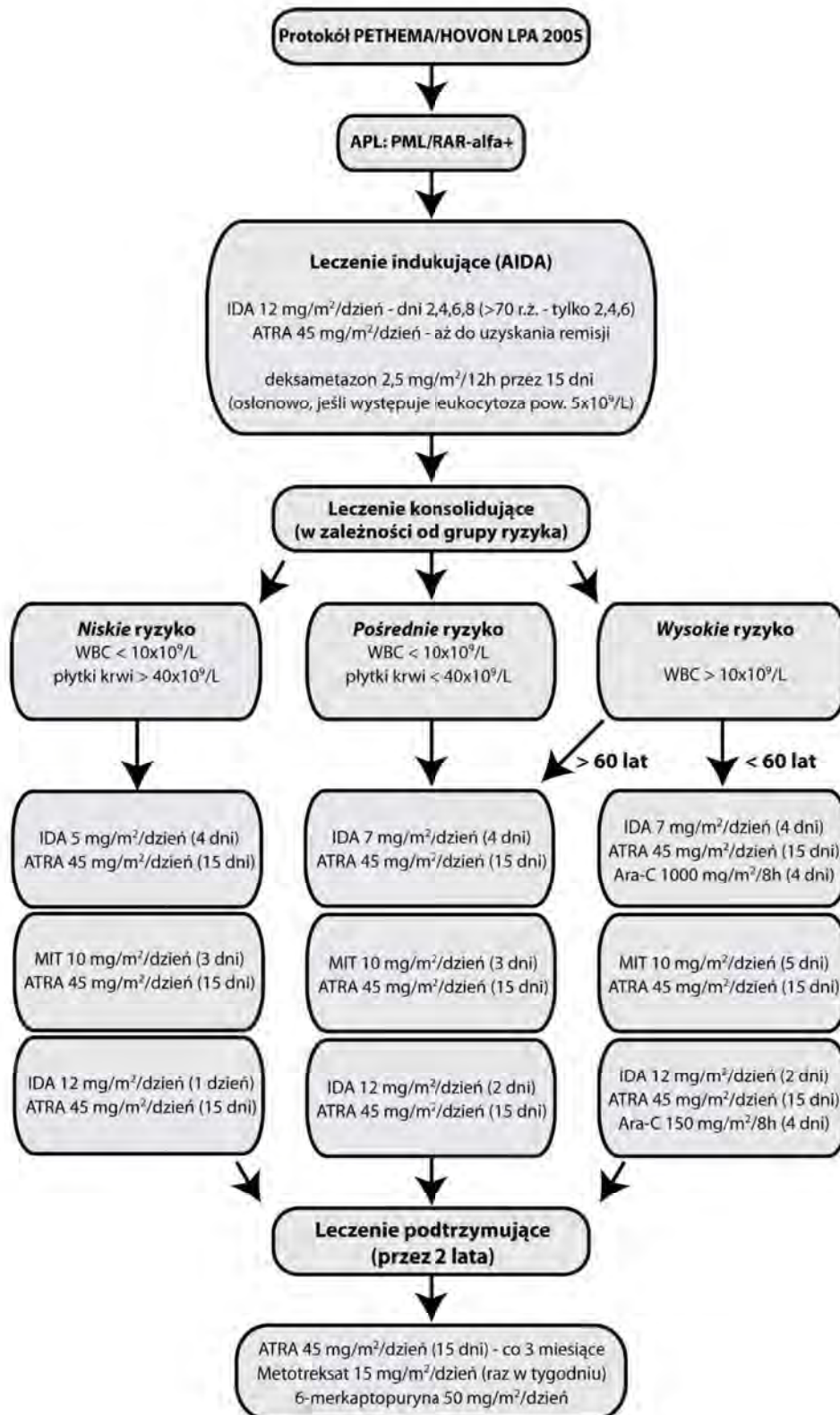
Stosuje się trzy kolejne cykle leczenia, opierające się zawsze o podawanie ATRA w standardowej dawce 45 mg/m² przez 15 dni, w połączeniu z chemioterapią, która w zależności od grupy (*niskiego* lub *pośredniego* ryzyka) wygląda następująco:

- grupa *niskiego* ryzyka: cykl 1, ATRA + idarubicyna (5 mg/m²/dzień, przez 4 dni); cykl 2, ATRA + mitoksantron (10 mg/m²/dzień, 3 dni); cykl 3, ATRA + pojedyncza dawka idarubicyny – 12 mg/m²;
- grupa *pośredniego* ryzyka: cykl 1, ATRA + idarubicyna (7 mg/m²/dzień, 4 dni); cykl 2, ATRA + mitoksantron (10 mg/m²/dzień, 3 dni); cykl 3, ATRA + idarubicyna – 12 mg/m²/dzień, przez 2 dni.

Leczenie podtrzymujące: Po zakończeniu leczenia konsolidującego stosuje się, przez okres dwóch lat, leczenie podtrzymujące, na które składa się: ATRA 45 mg/m²/dzień przez 15 dni (co 3 miesiące), metotreksat 15 mg/m²/dzień (co tydzień), 6-merkaptopuryna 50 mg/m²/dzień

Schemat decyzyjny podsumowujący w zwięzłej formie leczenie zgodnie z opisywanym protokołem przedstawia poniższy rysunek.

Rysunek 1. Schemat leczenia APL według protokołu LPA 2005. Na podstawie: Wierzbowska 2013 [5].



Użyte skróty: ATRA – kwas all-trans-retynowy, ATO – trójtlenek arsenu, IDA - idarubicyna, MIT – mitoksantron, Ara-C – cytarabina, WBC – liczba białych krwinek

4.3.1. Wybór komparatora - podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono informacje zbiorcze dotyczące uzasadnienia wyboru interwencji alternatywnej.

Tabela 7. Podsumowanie wyboru komparatora

Wytypowany komparator	Wytyczne kliniczne polskie	Wytyczne kliniczne zagraniczne	Rejestracja URPL lub EMA	Aktualna praktyka	Refundacja w Polsce	Czy uwzględnić jako komparator?
Protokół LPA2005	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak*	Tak: to porównanie będzie wymagane przez AOTMiT

* Szczegółowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanej technologii opcjonalnej (na podstawie Obwieszczenia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17.), [4]) przedstawiono w rozdz.8).

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [72], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w metodologicznych wytycznych EMA dla badań efektywności leków onkologicznych, zgromadzonych w opublikowanym w 2013 roku dokumencie wyznaczającym europejskie standardy w tej dziedzinie [73].

Zgodnie z zaleceniami, ocenie podlegać powinny: skuteczność terapii, przeżywalność pacjentów, progresja choroby. Rekomendowanymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi są odsetek wyleczeń (*cure rate*), przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) oraz czas przeżycia wolny od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*). W literaturze podobna miara funkcjonuje też często jako przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event free survival*), gdzie do „zdarzeń” zalicza się brak pożądanej remisji, nawrót choroby na poziomie molekularnym (pojawienia się produktów genu fuzyjnego PML/RAR-alfa), hematologicznym (pojawienie się blastów we krwi) czy klinicznym, wreszcie – śmierć pacjenta. Wskaźniki te uzupełniają się wzajemnie, EMA zaleca więc raportowanie ich razem, przykładowo, jeśli OS używane jest jako wskaźnik pierwszorzędowy, to EFS powinien być użyty jako wskaźnik drugorzędowy i *vice versa*.

W przypadku AML często używanymi kryteriami drugorzędowymi są również: osiągnięcie całkowitej remisji hematologicznej lub molekularnej (CR), odsetek nawrotów (*incidence of relapse, IR*; lub *cumulative incidence of relapse, CIR*). Te drugorzędne wskaźniki również pozostają w zgodzie z wytycznymi przedstawionymi przez EMA, jako biomarkery w przekonujący sposób powiązane z obciążeniem chorobą.

Dodatkowymi wskaźnikami mogą być również systematycznie zbierane od pacjentów dane odnośnie związanej ze stanem zdrowia jakości życia (*HRQoL – health-related quality of life*). Często jest też przedstawianie danych odnośnie działań niepożądanych i toksyczności, EMA prezentuje w tym względzie zalecenia odnośnie akceptowalnych zmian w toksyczności w odniesieniu do hierarchii celów terapeutycznych (przykładowo, istotny wzrost toksyczności terapii jest akceptowalny tylko w przypadku znacznego poprawienia ogólnej przeżywalności). Ocena toksyczności opiera się o ustandaryzowane metody i terminologię, przykładowo wspólne kryteria terminologiczne (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) przedstawione przez amerykański Narodowy Instytut ds. Nowotworów [74].

Podsumowując powyższe, biorąc pod uwagę standardy badawcze i specyfikę choroby oraz dostępne dane kliniczne, zdecydowano o uwzględnieniu poniższych punktów końcowych:

1) Skuteczność:

- przeżycie całkowite (OS);
- całkowita remisja (CR; hematologiczna, molekularna);
- przeżycie wolne od choroby, zdarzeń i nawrotów odpowiednio (DFS, EFS, RFS);

- odsetek lub skumulowana częstość nawrotów choroby (np. IR, CIR);
- wystąpienie nawrotu (hematologicznego, molekularnego);
- jakość życia pacjentów (QoL);

2) Bezpieczeństwo:

- 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).

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA, zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Trisenox® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Populacja dorosłych, nowo zdiagnozowanych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem
Interwencja	Indukcja remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej poprzez podawanie preparatu Trisenox® (trójtlenek arsenu) w ramach terapii łączonej z kwasem all-trans-retynowym (ATRA)
Komparatory	Indukcja remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej poprzez podawanie chemioterapii atracyklinowej w ramach terapii łączonej z kwasem all-trans-retynowym
Wyniki	<p><u>Skuteczność terapii:</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); • odsetek lub skumulowana częstość nawrotów choroby (np. IR, CIR); • wystąpienie nawrotu (hematologicznego, molekularnego); • jakość życia pacjentów (QoL); <p><u>Bezpieczeństwo terapii:</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).
Typ badań	Badania z randomizacją Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją) Przeglądy systematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania opublikowane; ➤ Publikacje pełnotekstowa (w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne); ➤ Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)

8. ZAŁĄCZNIK – INFORMACJE DOTYCZĄCE FINANSOWANIA TECHNOLOGII OPCJONALNEJ W POLSCE

Tabela 9. Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanej technologii opcjonalnej w Polsce [4]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku oraz zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Ilość substancji czynnej w opakowaniu [mg]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Kwas all-trans retynowy (ATRA)							
Tretinoinum	Vesanoid, kaps. miękkie, 10 mg, 100 szt.	5909990668311	1000	1043,28	1095,44	1095,44	bezpłatny
Idarubicyna							
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol.po 5 ml	5909990236114	5	410,40	430,92	430,92	bezpłatny
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.po 10 ml	5909990236213	10	766,80	805,14	805,14	
Merkaptopuryna							
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg, 30 szt.	5909990186112	1500	21,06	22,11	22,11	bezpłatny
Metotreskat							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	5909990333936	5000	378,00	396,90	396,90	bezpłatny
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 szt.	5909990453726	125	8,09	8,49	8,49	
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 szt.	5909990453825	250	16,18	16,99	16,99	
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 szt.	5909990453924	500	32,36	33,98	33,98	
	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 szt. (1 but.po 100 szt.)	5909990111619	250	16,19	17,00	16,99	
	Trexan, tabl., 10 mg, 100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990730346	1000	64,80	68,04	67,96	
Mitoksantron							
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909991238872	20	259,20	272,16	272,16	bezpłatny

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

Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml	5909991238889	30	388,80	408,24	408,24
Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	5909991238896	10	129,60	136,08	136,08
Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909991018269	20	405,00	425,25	272,16

9. PIŚMIENNICTWO


1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. - , sierpień 2016. 2016. Warszawa.
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.). 2016.
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. 2016.
4. Obwieszczenie z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17.).
5. Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa. In: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha, editors. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok.Gdańsk : Via Medica; 2013.
6. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Tom I, wydanie 2008. 2016.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 May 19;127(20):2391-405.
8. Monika Prochorec-Sobieszek. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwionośnego. In: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha, editors. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok.Gdańsk : Via Medica; 2013.
9. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol* 2016;27(8):1474-81.
10. Vickers M, Jackson G, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia* 2000 Apr;14(4):722-6.
11. Ablain J, de TH. Retinoic acid signaling in cancer: The parable of acute promyelocytic leukemia. *Int J Cancer* 2014 Nov 15;135(10):2262-72.
12. Grimwade D, Lo CF. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002 Oct;16(10):1959-73.
13. Lo-Coco F, Hasan SK. Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014 Mar;27(1):3-9.
14. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009 Feb 26;113(9):1875-91.
15. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol* 2016;27(8):1474-81.
16. Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012 Jan;156(1):24-36.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2016 Acute Myeloid Leukemia. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp 2016
18. Pagnano KB, Rego EM, Rohr S, Chauffaille ML, Jacomo RH, Bittencourt R, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment for acute promyelocytic leukemia: Associacao Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associacao Medica Brasileira - 2013. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014;36(1):71-92.
19. Seftel MD, Barnett MJ, Couban S, Leber B, Storrington J, Assaily W, et al. A Canadian consensus on the management of newly diagnosed and relapsed acute promyelocytic leukemia in adults. *Curr Oncol* 2014 Oct;21(5):234-50.
20. Testa U, Lo-Coco F. Prognostic factors in acute promyelocytic leukemia: strategies to define high-risk patients. *Ann Hematol* 2016 Apr;95(5):673-80.

21. Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. *Blood Cancer J* 2015 Apr 17;5:e304.
22. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayon C, Parody R, Leon A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008 Apr 1;111(7):3395-402.
23. Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, Petti MC, Diverio D, Vignetti M, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood* 2011 May 5;117(18):4716-25.
24. Paulson K, Serebrin A, Lambert P, Bergeron J, Everett J, Kew A, et al. Acute promyelocytic leukaemia is characterized by stable incidence and improved survival that is restricted to patients managed in leukaemia referral centres: a pan-Canadian epidemiological study. *Br J Haematol* 2014 Sep;166(5):660-6.
25. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, Antunovic P, Deneberg S, Mollgard L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia* 2011 Jul;25(7):1128-34.
26. Iland HJ, Wei A, Seymour JF. Have all-trans retinoic acid and arsenic trioxide replaced all-trans retinoic acid and anthracyclines in APL as standard of care. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014 Mar;27(1):39-52.
27. Jurcic JG. Monitoring PML-RARalpha in acute promyelocytic leukemia. *Curr Oncol Rep* 2003 Sep;5(5):391-8.
28. Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, Bogdanovic A, Djordjevic V, Miljic P, et al. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Research* 2015 Apr;135(4):588-93.
29. Breccia M, Avvisati G, Latagliata R, Carmosino I, Guarini A, De Propriis MS, et al. Occurrence of thrombotic events in acute promyelocytic leukemia correlates with consistent immunophenotypic and molecular features. *Leukemia* 2006 Aug 24;21(1):79-83.
30. Watts JM, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: What is the new standard of care? *Blood Rev* 2014;28(5):205-12.
31. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di BE, et al. 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. *J Clin Oncol* 2014 Oct 20;32(30):3406-12.
32. Efficace F, Mandelli F, Platzbecker U, Cottone F, Lo CF. Time to improve health-related quality of life outcomes in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2015 Nov 26;126(22):2523-4.
33. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1295-305.
34. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, 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. *J Clin Oncol* 2016 Jul 11.
35. Buckley SA, Lee SJ, Walter RB. Measuring quality of life in acute myeloid leukemia: limitations and future directions. *Expert Review of Hematology* 2016 Sep 1;9(9):821-3.
36. Maynadie M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Visser O, Allemani C, Tereanu C, et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica* 2013 Jan 31;98(2):230.
37. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De AR, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010 Nov 11;116(19):3724-34.
38. Visser O, Trama A, Maynadi+ę M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *European Journal of Cancer* 2012 Nov;48(17):3257-66.
39. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012 Jan 5;119(1):34-43.
40. Park EH, Lee H, Won YJ, Ju HY, Oh CM, Ingabire C, et al. Nationwide statistical analysis of myeloid malignancies in Korea: incidence and survival rate from 1999 to 2012. *Blood Res* 2015 Dec;50(4):204-17.
41. Roman E, Smith A, Appleton S, Crouch S, Kelly R, Kinsey S, et al. Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. *Cancer Epidemiology* 2016 Jun;42:186-98.

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

42. Rodriguez-Garcia JA, Vizquez L, Ramos F, Cuevas B, Martiñan A, Smucler A, et al. Estudio de incidencia de las neoplasias hematopoyeticas en Castilla y Leon. *Medicina Clínica* 2015 Jun 8;144(11):491-500.
43. Maynadie M, Girodon F, Manivet-Janoray I, Mounier M, Mugneret F, Bailly F, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote D'Or (Burgundy, France). *Haematologica* 2010 Dec 30;96(1):55.
44. Nennecke A, Wienecke A, Kraywinkel K. Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2014;57(1):93-102.
45. Seferynska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 5[2], 162-172. 2014.
46. European Commission. Revision of the European Standard Population — Report of Eurostat's task force. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013.
47. Holowiecka-Goral A, Hellmann A, Knopinska-Posluszny W, Jakubas B, Szmigielska A, Robak T, et al. Wieloośrodkowa, retrospektywna analiza wyników leczenia chorych na ostrą białaczkę promielocytową (APL) w Polsce w latach 1993–2005. *Acta Haematol Pol* 2016;38(4):437-46.
48. Park JH, Qiao B, Panageas KS, Schymura MJ, Jurcic JG, Rosenblat TL, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood* 2011 Aug 4;118(5):1248-54.
49. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000–2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *European Journal of Cancer* 51(15):2254-68.
50. Rashidi A, Riley M, Goldin TA, Sayedian F, Bayerl MG, Aguilera NS, et al. Delay in the administration of all-trans retinoic acid and its effects on early mortality in acute promyelocytic leukemia: Final results of a multicentric study in the United States. *Leukemia Research* 2014 Sep;38(9):1036-40.
51. Douer D, Santillana S, Ramezani L, Samanez C, Slovak ML, Lee MS, et al. Acute promyelocytic leukaemia in patients originating in Latin America is associated with an increased frequency of the bcr1 subtype of the PML/RARalpha fusion gene. *Br J Haematol* 2003 Aug;122(4):563-70.
52. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trisenox® 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji data ostatniego dostępu: 19.12.2016 (www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000388/WC500042844.pdf)
53. de The H, Chen Z. Acute promyelocytic leukaemia: novel insights into the mechanisms of cure. *Nat Rev Cancer* 2010 Nov;10(11):775-83.
54. Medical Dictionaries for Regulatory Activities (MedDRA) – data ostatniego dostępu 19.12.2016 www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_14_0_english.pdf
55. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-03542-3>. 2016.
56. CADH Canada. <https://www.cadth.ca/trisenox-acute-promyelocytic-leukemia-details>. 2016.
57. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_399661/fr/trisenox-1mg/ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-boite-de-10-ampoules-de-10-ml. 2016.
58. <http://ch.oddb.org/de/gcc/compare/ean13/7680651780013>. 2016.
59. <http://www.medicijnkosten.nl/stap5.asp?art=3686281&art2=3686281&zoek=trisenox>. 2016.
60. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Deduccionesmarzo2016.pdf>. 2016.
61. <http://www.pharmac.govt.nz/2016/12/01/HML.pdf>. 2016.
62. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10691Q-10699D-4371C-7241D>. 2016.
63. Alberta Provincial Hematology Tumour Team. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-008: ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. <http://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx>. 2015.
64. Barnish L, Lumley M, Clark F. Guidelines for the Management of Acute Myeloid Leukaemia in Adults (AML) - Pan Birmingham Cancer Network. <http://www.birminghamcancer.nhs.uk/research>. 2011.
65. Craig J. Guidelines for the diagnosis and management of Adult Acute Leukaemia within AngCN. <http://www.angcn.nhs.uk/>. 2013.

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

66. Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010 Jun 24;115(25):5137-46.
67. PETHEMA/HOVON. PETHEMA LPA 2005/HOVON 79 APL: Remission Induction with ATRA + Idarubicin. Risk-adapted consolidation with ATRA and Anthracycline-based Chemotherapy (Idarubicin/Mitoxantrone) with Addition of Ara-C for High-risk Patients. Maintenance Therapy with ATRA + Low Dose Chemotherapy (Methotrexate + Mercaptopurine). http://www.hovon.nl/trials/trials-by-type/aml.html?action=showstudie&studie_id=11&categorie_id=4 . 2006.
68. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *New Engl J Med* 2013;369(2):111-21.
69. Ma H, Yang J. Insights into the All-trans-Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Combination Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. *Acta Haematol* 2015;134(2):101-8.
70. Ma Y, Liu L, Jin J, 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;11(7).
71. Wu F, Wu D, Ren Y, Duan C, Chen S, Xu A. Bayesian network meta-analysis comparing five contemporary treatment strategies for newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. *Oncotarget* 2016;7(30):47319-31.
72. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. - , sierpień 2016. 2016. Warszawa.
73. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man . http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf . 2013.
74. National Cancer Institute NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.0. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf . 2009.
75. 
76. Zestawienie informacji o rejestracji i refundacji trójtlenku arsenu wleczeniu I i II. lini leczenia APL w krajach Europy - Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
77. Minister Zdrowia, Decyzja nr ROL/8KCH/1/31W, Warszawa, 30 listopada 2016r – Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.

1. SPIS TABEL

Tabela 1 - Grupy ryzyka w APL	9
Tabela 2. Wybrane czynniki prognostyczne w APL.....	11
Tabela 3. Informacje na temat leku Trisenox®, na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [52]	17
Tabela 4. Podsumowanie rezultatów wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania interwencji ocenianej.....	27
Tabela 5. Podsumowanie rezultatów wyszukiwania decyzji refundacyjnych	28
Tabela 6. Zalecenia dotyczące leczenia APL	30
Tabela 7. Podsumowanie wyboru komparatora	33
Tabela 8. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	37
Tabela 9. Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanej technologii opcjonalnej w Polsce [4]	38

2. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat leczenia APL według protokołu LPA 2005. Na podstawie: Wierzbowska 2013 [5]. 32