



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Trójtlenek arsenu
-leczenie indukacja remisji i konsolidacja
ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych
pacjentów, charakteryzującej się translokacją t (15;17)
i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia
– APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR alfa)
po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-7

Warszawa, styczeń 2012

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM : [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

Wszyscy eksperci przedstawili Deklarację Konflikty Interesów.

Wszyscy eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

Zastosowane skróty:

AIDA – protokół leczenia APL opracowany przez włoską grupę GIMEMA

ALT - aminotransferaza alaninowa

AML - acute myeloid leukemia (ostra białaczka szpikowa)

APL – acute promyelocytic leukemia

AST - Aminotransferaza asparaginianowa

ATO - arsenic trioxide (trójtlenek arsenu)

ATRA - All-trans retinoic acid (tretynoina, kwas retinowy)

AZS - Atopowe zapalenie skóry

CR – complete response (odpowiedź całkowita)

CTC - Common Toxicity Criteria (skala działań niepożądanych wg National Cancer Institute)

DIC - disseminated intravascular coagulation (zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego)

DMSA - kwas dimerkaptobursztynowy

FAB - French – American – British (Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska)

FISH - Fluorescence in situ hybridization (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ)

GIMEMA - Gruppo Italiano per le Malattie Ematologiche dell'Adulto

HSCT - Hematopoietic stem cell transplantation (transplantacja komórek krwiotwórczych)

PALG - Polska Grupa Białaczkowa Dorosłych

PETHEMA – Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (tu: protokół leczenia APL, opracowany przez hiszpańską grupę PETHEMA)

PML/RAR-alfa - Pro-Myelotic Leucaemia/Retinoic-Acid Receptor-alpha (białaczka promielocytowa/receptor alfa kwasu retinowego)

P.Odp. – podmiot odpowiedzialny

rAPL – relapsed acute promyelocytic leukemia

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

RT-PCR - Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	9
2.1.	Problem zdrowotny	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	11
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	13
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	13
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	16
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	17
2.3.1.	Interwencje	17
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	17
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	17
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek	17
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	18
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	18
2.3.2.	Komparatory	18
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	18
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję 18	
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	19
3.	Opinie ekspertów	20
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	21
4.1.	Rekomendacje kliniczne	21
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	23
5.	Finansowanie ze środków publicznych	24
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	24
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	24
6.	Wskazanie dowodów naukowych	25
6.1.	Analiza kliniczna	25
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	25
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	26
6.1.3.	Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych	26
6.1.4.	Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych	26
6.1.5.	Wyniki analizy klinicznej	26

6.1.5.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	26
6.1.5.1.1.	Informacje z raportu	26
6.1.5.1.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	33
6.1.5.1.3.	Inne odnalezione informacje.....	33
6.1.5.2.	Bezpieczeństwo	35
6.1.5.2.1.	Informacje z raportu	35
6.1.5.2.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	37
6.1.5.2.3.	Inne odnalezione informacje.....	37
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	40
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	40
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	42
6.2.3.	Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych).....	43
6.2.4.	Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych).....	43
6.2.5.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	43
6.2.5.1.	Informacje z raportu	43
6.2.5.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	45
6.2.5.3.	Inne odnalezione informacje.....	45
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	45
6.3.1.	Metodologia oceny	45
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	47
6.3.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM.....	48
6.3.4.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	48
6.3.4.1.	Informacje z raportu	48
6.3.4.2.	Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM	50
6.3.4.3.	Informacje z innych źródeł	50
6.3.5.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	50
7.	Podsumowanie.....	53
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	53
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	53
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	54
8.	Piśmiennictwo	55
9.	Załączniki	56

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 04.03.2011r., MZ-PL-460-8365-393/GB/11 [AW-1]

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 31.01.2012

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu leczenie indukacja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

n/d

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

n/d

Data sporządzenia wniosku

n/d

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

n/d

Wnioskowana technologia medyczna:

Trójtlenek arsenu (Trisenox[®])

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby

Wnioskodawca (pierwotny):

n/d

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Cephalon Europe, 5 Rue Charles Martigny, 94700 Maisons Alfort, Francja

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny
ATRA (kwas all-trans retinowy)	Vesanoid®	Roche Polska Sp. z o.o.
<u>Cytarabina</u>	<u>Cytosar®</u>	<u>Pfizer Europe MA EEIG</u>
	<u>Alexan®</u>	<u>Ebewe</u>
<u>Daunorubicyna*</u>	<u>Cerubidine®</u>	<u>Rhône-Poulenc Rorer Bellon</u>
<u>Idarubicyna</u>	<u>Zavedos®</u>	<u>Pfizer Europe MA EEIG</u>
	<u>Idarubicin Teva</u>	<u>Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.</u>

*decyzja o dopuszczeniu wygała wg danych Bazy leków i środków ochrony zdrowia (BLOZ) stan na dzień 17.01.2012

Źródło: OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 31 marca 2011 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. Nr 140, poz.1143, z późn.zm.) oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2011 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. Nr 111, poz. 653, z późn. zm.), zostały przedstawione pogrubioną czcionką i podkreśleniem

2. Problem decyzyjny

Ocena została zlecona w dniu 04.03.2011r., pismem, znak MZ-PL-460-8365-393/GB/11 [AW-1]

Zlecenie dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej - podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu leczenie indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i/lub obecnością genu PML/RAR-alfa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby - z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

W dniu 4 października 2011r., podmiot odpowiedzialny przedłożył następujące analizy:

- PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY. ANALIZA KLINICZNA TRÓJTLENKU ARSENU W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI PROMIELOCYTOWEJ. Wersja 0.95. HTA Consulting. Kraków, 31 sierpnia 2011 r. [AW-2]
- ANALIZA EKONOMICZNA TRÓJTLENEK ARSENU (TRISENOX®) W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI PROMIELOCYTOWEJ. Wersja 2.0. HTA Consulting. Kraków – wrzesień 2011r. [AW-3]
- ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET TRÓJTLENEK ARSENU (TRISENOX®) W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI PROMIELOCYTOWEJ. Wersja 2.0. HTA Consulting. Kraków – październik 2011 [AW-4]

Oraz 2 pliki xls zawierające kalkulatory dla analizy ekonomicznej i analizy BIA

Prezes Agencji nie wydawał dotychczas rekomendacji dla podobnej klasy interwencji/technologii/populacji.

2.1. Problem zdrowotny

Ostra białaczka promielocytowa (APL), ICD-10 92.4, podtyp ostrej białaczki szpikowej (AML)

Ostra białaczka promielocytowa (M3) z t(15;17)

Stanowi ca. 8% przypadków AML u dorosłych w Europie. Dobrze zdefiniowana cytogenetycznie i molekularnie. Istotną cechą jest wytwarzanie wadliwego receptora retinoidów, co powoduje zahamowanie dojrzewania na etapie promielocytu. W 90% przypadków występuje translokacja t(15;17) (q22;q12-21) i onkogen PML1/RAR α .

Klinicznie charakteryzuje się częstymi zaburzeniami krzepnięcia o cechach krzepnięcia wewnątrznaczyniowego. Ziarnistości z rozpadających się promielocytów mają aktywność tromboplastyczną i indukują zespół DIC z wtórną fibrynolizą. W szpiku >50% stanowią promielocyty, w których występują pałeczki Auera, często układające się w pęczki (tzw. fagoty). Rozpoznanie zwykle jest łatwe na podstawie kryteriów morfologicznych. Konieczne jest potwierdzenie rozpoznania na podstawie wykazania ww. translokacji metodą FISH lub RT-PCR.

Białaczka promielocytowa jest pierwszym nowotworem, którego rozwój można opanować przez pobudzenie zahamowania dojrzewania i indukację apoptozy – stosuje się w tym celu pochodna all-trans kwasu retinowego (ATRA), co powoduje dojrzewanie promielocytów do wielopłatowych granulocytów. Takie postępowanie zwykle umożliwia szybkie opanowanie zagrażającego życiu zespołu DIC i w 85% prowadzi do uzyskania CR. Leczenie rozpoczyna się od podawania p.o. ATRA 30-45 mg/m²/d z równoczesnym leczeniem wspomagającym zaburzenia krzepnięcia. Ze względu na nietrwałość remisji po ATRA po uzyskaniu normalizacji obrazu krwi stosuje się chemioterapię, podobnie jak w innych białaczkach szpikowych. Dobre wyniki daje leczenie indukcyjne wg schematu AIDA (ATRA 45 mg/m²/d p.o. do uzyskania CR + idarubicyna 12 mg/m² w 2, 4, 6 i 8 dniu). Po uzyskaniu CR stosuje się po kolei 3 różne cykle konsolidujące zawierające antracykliny: idarubicynę lub daunorubicynę, następnie mitoksantron i ponownie idarubicynę lub daunorubicynę. Stan remisji podtrzymuje się, stosując do 2 lat 6-merkaptopurynę w skojarzeniu z metotreksatem i powtarzającymi co 3 miesiące 2-tygodniowymi kuracjami ATRA. W przypadkach niereagujących na ATRA oraz w nawrotach po leczeniu ATRA stosuje się trójtlenek arsenu. HSCT uważa się za konieczne w przypadkach dużego ryzyka wznowy (dodatkowe zmiany cytogenetyczne i molekularne) i w CR2.

Zmiany genetyczne w odniesieniu do klasyfikacji WHO.

Klasyfikacja WHO jest pierwszym podziałem AML uwzględniającym zmiany genetyczne, zarówno chromosomowe, jak i molekularne. W ten sposób AML jest pierwszą jednostką sklasyfikowaną w oparciu o obecność bądź nie, powtarzających się nieprawidłowości genetycznych. Na przykład typ M3 AML według FAB jest teraz określany jako ostra białaczka promielocytowa (*acute promyelocytic leukemia* – APL) w oparciu o obecność albo cytogenetycznej rearanżacji t(15;17)(q22;q12), albo produktu translokacji PML/RAR α . W ten sposób klasyfikacja WHO odróżnia APL od

innych typów AML jako pierwszy etap działań diagnostycznych i daje istotną informację lekarzowi o możliwości adekwatnego leczenia.

Dwa typy cytogenetycznych nieprawidłowości są jednoznacznie związane ze specyficznymi cechami morfologicznymi: t(15;17)(q22;q12) z APL a inv(16)(p13q22) z AML z nieprawidłową eozynofilią w szpiku.

Klasyfikacja molekularna.

Badanie molekularne komórek białaczkowych z powtarzającymi się nieprawidłowościami cytogenetycznymi pozwala na wykrycie zmian w ekspresji genów, które mogą uczestniczyć w leukemogenezie. Informacje te również znalazły miejsce w klasyfikacji WHO. Na przykład t(15;17) koduje chimeryczne białko białaczki promielocytowej (Pml)/receptora α kwasu retynoinowego (*Rara), które jest produkowane w wyniku fuzji genu dla receptora dla kwasu retynoinowego α (*RAR α*) znajdującego się na chromosomie 17 i genu białaczki promielocytowej (*PML*) na chromosomie 15. Gen *RAR α* koduje receptor dla hormonu jądrowego należącego do rodziny czynników transkrypcyjnych. Po związaniu kwasu retynoinowego, *RAR α* pobudza ekspresję wielu genów. Translokacja 15;17 zestawia geny *PML* i *RAR α* w konfiguracji „głowa do ogona”, która podlega transkrypcyjnej kontroli *PML*.*

Trzy różne punkty złamań w genie *PML* dają w efekcie różne białka fuzyjne. Białko Pml-Rar α hamuje transkrypcję i blokuje różnicowanie komórkowe. Farmakologiczne dawki liganda *Rara, kwasu *all-trans*-retynoinowego (tretynoiny) przełamują blok i pobudzają różnicowanie.*

Klasyfikacja WHO

I. Ostre białaczki szpikowe z powtarzającymi się zmianami genetycznymi

Ostra białaczka szpikowa z t(8;21)(q22;q22);*RUNX1/RUNX1T1b*

Ostra białaczka szpikowa z nieprawidłową eozynofilią w szpiku [inv(16)(p13;q22) lub t(16;16)(p13;q22);(*CBFB/MYH11*)]

Ostra białaczka promielocytowa [t(15;17)(q22;q21)(*PML/RARA*) i warianty]

Ostra białaczka szpikowa z nieprawidłowościami 11q23 (*MLL*)

II. Ostre białaczki szpikowe z wieloliniową dysplazją

III. Ostre białaczki szpikowe i zespoły mielodysplastyczne spowodowane uprzednim leczeniem

IV. Ostre białaczki szpikowe, gdzie indziej niesklasyfikowane

Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB), Występowanie

M0: Ostra białaczka szpikowa minimalnie zróżnicowana, 5%

M1: Ostra białaczka szpikowa bez dojrzewania, 20%

M2: Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem, 30%

M3: Hipergranularna ostra białaczka promielocytowa, 10%

M4: Ostra białaczka szpikowa mielomonocytowa, 20%

M4Eo Wariant: Ze zwiększonym odsetkiem nieprawidłowych eozynofili w szpiku

M5: Ostra białaczka monocytowa, 10%

M6: Erytroleukemia (choroba DiGuglielmo), 4%

M7: Ostra białaczka megakarioblastyczna, 1%

Wstępna diagnostyka i działania medyczne u dorosłych chorych na ostrą białaczkę szpikową

Badanie przedmiotowe

- Stan ogólny (czynnik prognostyczny)
- Wybroczyny i sączenie krwi z cewników naczyniowych (DIC, prawdopodobieństwo ostrej białaczki promielocytowej)
- Gorączka i tachykardia (cechy infekcji)
- Obrzęk brodawki, nacieki siatkówki, uszkodzenie nerwów czaszkowych (białaczka OUN)
- Słabe użębienie, ropnie okołouzębowe
- Przerost dziąseł (nacieki białaczkowe, najczęściej w białaczkę monocytowej)
- Nacieki skórne lub guzki (nacieki białaczkowe, najczęściej w białaczkę monocytowej)
- Limfadenopatia, splenomegalia, hepatomegalia

- Bol pleców, osłabienie kończyn dolnych [mięsak granulocytowy kręgosłupa, najbardziej prawdopodobna t(8;21)]
- Znaczne krwawienie z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrz płucny lub wewnątrzczaszkowy najczęściej występują w APL.

Pacjenci z APL w indukacji otrzymują zwykle tretynoinę w połączeniu z antracykliną, w konsolidacji chemioterapię (daunorubicyna) i w podtrzymywaniu remisji tretynoinę z/lub bez chemioterapii. Znaczenie cytarabiny w indukacji i konsolidacji w APL nie jest jednoznaczne

[Fauci 2009]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

██████████	<ul style="list-style-type: none">• Przedwczesny zgon Uzasadnienie: oporność na leczenie lub nawrót APL grozi zejściem śmiertelnym
██████████	<ul style="list-style-type: none">• Przedwczesny zgon Uzasadnienie: APL wskutek zaburzeń krzepnięcia prowadzi do wcześniejszych zgonów, ale wobec wprowadzenia kwasu transretynowego i trójtlenku arsenu podawanych z cytostatykami, odsetek zgonów znacznie się zmniejszył. Jeśli będzie większa możliwość stosowania trójtlenku arsenu, wówczas nawroty będzie można łatwiej leczyć.
██████████	<ul style="list-style-type: none">• Przedwczesny zgon Uzasadnienie: Choroby nowotworowe trudne do wyleczenia

[AW-8,9,10]

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Arsenic trioxide

antineoplasticum, L01XX

Działanie: Mechanizm działania leku nie został jeszcze całkowicie poznany. In vitro trójtlenek arsenu powoduje zmiany morfologiczne i fragmentacje DNA charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej NB4. Ponadto powoduje uszkodzenie lub degradację białka fuzji białaczki promielocytowej/receptora alfa kwasu retinowego (PML/RAR-alfa). Farmakokinetyka trójwartościowego arsenu nie została scharakteryzowana. AUC arsenu zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Jego stężenia w osoczu są największe pod koniec wlewu, a następnie powoli maleją. W przypadku codziennego podawania stężenia w osoczu osiągają stan równowagi po 8-10 dniach, t_{1/2} wynosi 92 h. Arsen jest magazynowany głównie w wątrobie, nerkach, sercu, płucach, włosach i paznokciach. Trójwartościowe postacie arsenu ulegają metylacji i w większości są wydalane z moczem. In vitro trójtlenek arsenu nie działa hamująco na substraty głównych enzymów cytochromu P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1,3A4/5, 4A9/11). Po podaniu p.o. ok. 60% arsenu wydalane jest z moczem w ciągu 8 dni.

Wskazania: Indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej, charakteryzującej się translokacją t (15; 17) i/lub obecnością genu PML/RAR-alfa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych na ostrą białaczkę promielocytową (APL) z niestabilnymi objawami klinicznymi i częściej monitorować u nich stężenie elektrolitów i glikemię oraz czynność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek i parametrów krzepnięcia. U 25% leczonych występują objawy podobne do zespołu zwanego zespołem różnicowania APL (zespołem aktywacji leukocytów), zespołem kwas retinowy-ostra białaczka promielocytowa (RA-APL; gorączka, duszność, przyrost masy ciała, nacieki płucne z obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu, z leukocytozą lub bez leukocytozy, co może prowadzić do zgonu; leczenie - 10 mg deksametazonu i.v. 2 ×/d niezależnie od liczby leukocytów; leczenie należy kontynuować co najmniej przez 3 dni do zmniejszenia nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych).

Trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT i całkowity blok przedsionkowo-komorowy, co może prowadzić do zaburzeń rytmu serca typu torsade de pointes. Wcześniejsze leczenie antracyklinami może zwiększać ryzyko wydłużenia QT. Ryzyko wystąpienia torsade de pointes wiąże się z zakresem wydłużenia odstępu QT, jednoczesnym podawaniem leków wydłużających odstępn QT (np. leki przeciwartymiczne klasy Ia i III [np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid], leki przeciwpshychotyczne [np. tiorydazyna], leki przeciwdepresyjne [np. amitryptylina], niektóre makrolidy [np. erytromycyna], niektóre leki przeciwhistaminowe [np. terfenadyna, astemizol], niektóre chinolony [np. sparfloksacyna] i inne leki, o których wiadomo, że zwiększają odstępn QT [np. cisapryd]), torsade de pointes w wywiadzie, istniejącym wcześniej wydłużonym odstępnem QT, zastoinową niewydolnością serca, podawaniem diuretyków nieoszczędzających potasu, amfoterycyny B albo innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokaliemii lub hipomagnezemii. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać EKG, określić stężenie potasu, wapnia, magnezu i kreatyniny w surowicy, skorygować istniejące wcześniej nieprawidłowe stężenia elektrolitów oraz - jeśli to możliwe - przerwać podawanie leków wydłużających odstępn QT. Pacjenci z czynnikami ryzyka wydłużenia QTc lub czynnikami ryzyka torsade de pointes powinni być monitorowani w sposób ciągły (EKG). Podczas leczenia należy utrzymywać stężenie potasu >4 mEq/l, a stężenie magnezu >1,8 mg/dl. Jeśli wystąpi omdlenie, pojawi się szybka lub nieregularna czynność serca, pacjent musi być hospitalizowany i monitorowany w sposób ciągły. Należy ocenić stężenie elektrolitów w surowicy i tymczasowo - aż do skrócenia odstępu QTc <460 ms, skorygowania nieprawidłowych stężeń elektrolitów, niewystępowania omdleń i nieregularnego rytmu serca - przerwać leczenie. Podczas leczenia indukującego i konsolidującego EKG należy wykonywać 2 x/tydz., a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie - częściej. Leczenie należy przerwać, dostosować lub zakończyć przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się 3. stopień toksyczności. Można podjąć ponownie leczenie po ustąpieniu objawów toksyczności, stosując 50% wcześniejszej dawki dobowej. Podczas fazy leczenia indukującego stężenia elektrolitów i glukozy we krwi, parametry hematologiczne, czynności wątroby, nerek i krzepnięcia należy badać przynajmniej 2 x/tydz., a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie - częściej. Podczas fazy konsolidacyjnej leczenia badania takie należy wykonywać przynajmniej 1 x/tydz. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania preparatu pacjentom z niewydolnością nerek, ponieważ arsen jest wydalany z organizmu głównie przez nerki. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leku u dzieci do 5. rż. Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ istnieje u nich większe ryzyko upośledzenia czynności nerek. U niektórych pacjentów w czasie leczenia występuje hiperleukocytoza ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$); zwykle ustępuje ona podczas dalszego podawania preparatu.

Interakcje: Nie przeprowadzono oceny interakcji farmakokinetycznych. U pacjentów, którzy przyjmują lub wiadomo, że wcześniej przyjmowali leki powodujące hipokaliemię lub hipomagnezemię (np. diuretyki, amfoterycyna B), może występować większe ryzyko torsade de pointes. Zaleca się ostrożność podczas podawania preparatu z innymi lekami, które powodują wydłużenie odstępu QT/QTc (np. antybiotyki makrolidowe, tiorydazyna lub leki powodujące wystąpienie hipokaliemii albo hipomagnezemii). Wpływ preparatu na skuteczność innych leków przeciwbiałaczkowych nie jest znany.

Działania niepożądane: Działania niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC występują u 37% pacjentów. Najczęściej: hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia, zwiększenie aktywności ALT. Leukocytoza występuje u 50% pacjentów z APL. Ciężkie działania niepożądane: zespół różnicowania APL, leukocytoza, wydłużenie odstępu QT, torsade de pointes, migotanie lub trzepotanie przedsionków, hiperglikemia oraz krwotok, zakażenie, ból, biegunka, nudności. Śmiertelność w związku z krwotokiem, któremu towarzyszy DIC, przekracza 10%. Często neutropenia, małopłytkowość, hiperglikemia, hipokaliemia, parestezje, ból związany z zapaleniem opłucnej, duszność, ból kości, ból stawów, gorączka, zmęczenie, wydłużenie odstępu QT w EKG, zwiększenie aktywności ALT, AST; niezbyt często neutropenia z gorączką, leukocytoza, leukopenia, hipermagnezemia, hipernatremia, kwasica ketonowa, wysięk osierdziowy, częstoskurcz, zapalenie naczyń, krwawienia płucne, wysięk opłucnowy, niedotlenienie tkanek, biegunka, świąd, rumień, ból mięśni, ból w klatce piersiowej, ból o innej lokalizacji, hiperbilirubinemia. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano niezbyt często: posocznicę, zapalenie płuc, półpasiec, niedokrwistość, odwodnienie, zatrzymanie płynów, splątanie, drgawki, zawroty głowy, nieostre widzenie, niewydolność serca, tachykardię komorową, ekstrasystolię komorową, niedociśnienie, nietypowe zapalenia płuc, wymioty, bóle brzucha, obrzęk twarzy, osutka, niewydolność nerek, obrzęk, dreszcze, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększenie masy ciała. Objawami ostrej toksyczności arsenu są np. drgawki, osłabienie mięśni i splątanie. Należy natychmiast przerwać podawanie preparatu i rozważyć włączenie terapii chelatującej penicylamina ≤ 1 g/d. Czas leczenia penicylamina należy oszacować, biorąc pod uwagę zawartość związków arsenu w moczu w badaniach laboratoryjnych. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować leków p.o., można podawać i.m. dimerkaprol w dawce 3 mg/kg mc. co 4 h do ustąpienia toksyczności bezpośrednio zagrażającej życiu. Następnie można podać doustnie penicylamina ≤ 1 g/d. W przypadku koagulopatii zaleca się podawanie jako środka chelatującego kwasu dimerkaptobursztynowego (DMSA) 10 mg/kg mc. lub 350 mg/m² pc. co 8 h przez 5 dni, a następnie co 12 h przez 2 tyg. W przypadku pacjentów z ciężkim, ostrym przedawkowaniem arsenu należy rozważyć zastosowanie dializy.

Ciąża i laktacja: Trójtlenek arsenu wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne. Jeśli preparat jest stosowany podczas ciąży lub pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku, musi być poinformowana o potencjalnym szkodliwym działaniu na płód. Podczas leczenia mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję. Arsen przenika do pokarmu kobiecego, dlatego należy przerwać karmienie piersią.

Dawkowanie: I.v. we wlewie trwającym 1-2 h, w przypadku wystąpienia reakcji naczynioruchowych czas trwania wlewu można wydłużyć do 4 h. Nie ma konieczności zakładania cewnika do żyły centralnej. Dorośli i chorzy w podeszłym wieku. Indukcja remisji. 0,15 mg/kg mc./d codziennie do osiągnięcia remisji w obrazie szpiku kostnego (<5% blastów w komórkowym szpiku kostnym bez śladów obecności komórek białaczkowych). Jeśli nie uzyskano remisji w obrazie szpiku kostnego do 50. dnia leczenia, należy zaprzestać podawania leku. Leczenie konsolidujące. Leczenie należy rozpocząć 3-4 tyg. po zakończeniu leczenia indukującego. 0,15 mg/kg mc./d, 25 dawek przez 5 dni w tyg. z 2-dniową przerwą, powtarzanych przez 5 tyg. U dzieci 5.-16. rz. stosowano również dawkę 0,15 mg/kg mc./d; dane dotyczące stosowania u dzieci są ograniczone.

Źródło: www.indeks.mp.pl, dostęp 02.01.2012

Dotychczasowe dane dotyczące aktywności trójtlenku arsenu w odniesieniu do komórek ostrej białaczki promielocytowej sugerują 2 podstawowe mechanizmy działania: indukację apoptozy i indukację różnicowania.

W większych dawkach trójtlenek arsenu indukuje apoptozę drogą bezpośredniego lub pośredniego działania na błonę mitochondrialną, uwolnienie czynników proapoptotycznych, takich jak cytochrom C i inne.

W mniejszych dawkach trójtlenek arsenu indukuje różnicowanie drogą bezpośredniej lub pośredniej aktywacji RAR α . Odbywa się najczęściej drogą supresji PML/RAR α , co umożliwia ekspresję RAR α , który jest ważnym jądrowym czynnikiem transkrypcyjnym genów odpowiedzialnych za różnicowanie się komórek. O ile tretinoina hamuje PML/RAR α , działając głównie na część RAR α , o tyle trójtlenek arsenu głównie hamuje PML. Istotne jest również to, że oporność ostrej białaczki promielocytowej na tretinoinę i chemioterapię nie oznacza oporności na trójtlenek arsenu [Jędrzejczak 2001]

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zastosowanie wnioskowanej technologii jest związane z następującym priorytetem zdrowotnym	██████████	<ul style="list-style-type: none">Choroby nowotworowe Uzasadnienie: APL jest chorobą nowotworową
	██████████	<ul style="list-style-type: none">Choroby nowotworowe Uzasadnienie: APL jest chorobą nowotworową
	██████████	<ul style="list-style-type: none">Choroby nowotworowe Leczenie ATO + ATRA daje w przypadkach wznowy/oporności 90-90% całkowitych remisji i 50 do 70% wyleczeń ocenianych dla 3 lat. Jest to leczenie dobrze tolerowane i oparte na lekach niezaliczanych do cytostatyków. Dlatego dużą uwagę zwraca się na zastosowanie tej kombinacji do leczenia pierwszej linii

[AW-8,9,10]

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Podstawą terapii ostrej białaczki promielocytowej jest obecnie zastosowanie tretinoiny czyli kwasu transretinowego. Jest ona stosowana z reguły w skojarzeniu z cytostatykami typowo stosowanymi w leczeniu ostrych białaczek szpikowych, tj. z daunorubicyną i arabinozydem cytozyny [Jędrzejczak 2001].

Tretinoina (tretinoina, kwas retinowy, kwas transretynowy, kwas retynowy, kwas retinolowy, kwas witaminy A, ATRA)

antiacneticum, antileucaemicum

D10AD, L01XX

Działanie: Tretynoina (kwas all-trans retinowy) jest metabolitem retinolu (wit. A). Zastosowana miejscowo prawdopodobnie zapobiega gromadzeniu się zrogowaciałych komórek w przewodzie przywłosowym poprzez zmniejszanie spistości komórek gruczołów łojowych, co w efekcie udrażnia ich ujścia, hamuje tworzenie się ognisk zapalnych i zaskórników. Tretynoina powoduje również złuszczenie naskórka, przez co zapobiega nadmiernemu odkładaniu się lipidów i kwasów tłuszczowych powodujących stan zapalny w zaczopowanych gruczołach łojowych. Dodatkowo lek zwiększa aktywność komórek warstwy kolczystej (stymuluje mitozę, przyspiesza turnover), co prowadzi do pokrywania blizn prawidłowym naskórkiem. Lek stosowany miejscowo w postaci roztworów etanolowych lub w glikolu propylenowym wchłania się nieco lepiej niż w preparatach o podłożu tłuszczowym. Podana ogólnie w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na białaczkę promielocytową zwiększa czas przeżycia i zmniejsza ryzyko nawrotu; jej działanie jest prawdopodobnie związane z modyfikacją wiązania tretynoiny z jądrowym receptorem kwasu retinowego, t_{max} wynosi ok. 3 h, lek wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, $t_{1/2}$ wynosi ok. 0,7 h. Wydalanie następuje z moczem i kałem. Ciągłe podawanie leku może prowadzić do zwiększenia jego klirensu, prawdopodobnie w związku z indukacją enzymów cytochromu P-450.

Wskazania: P.o. Indukcja remisji w przebiegu ostrej białaczki promielocytowej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni, opornych na chemioterapię lub po wystąpieniu nawrotu po zastosowaniu standardowej chemioterapii.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub retinoidy, ciąża. Unikać kontaktu z oczami, jamą ustną i błonami śluzowymi. Niektóre substancje pomocnicze zawarte w poszczególnych preparatach mogą wywoływać miejscowe reakcje skórne. W postaci p.o. także okres karmienia piersią, równoległe stosowanie tetracyklin, wit. A. Miejscowo także: nabłoniak skóry w wywiadzie (także rodzinnym), ostre dermatozy (ostry wyprysk, AZS), trądzik różowaty, okołowargowe zapalenie skóry. Podczas stosowania ogólnego w białaczkę promielocytowej mogą wystąpić hiperleukocytoza, „zespół kwasu retinowego” i idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe - należy wówczas zastosować odpowiednie leczenie i rozważyć przerwanie leczenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania równoległe z lekami przeciwfibrinolitycznymi (np. kwasem traneksamowym). Podczas leczenia należy kontrolować stężenie wapnia. Podczas stosowania tretynoiny preparaty antykoncepcyjne zawierające małą dawkę progestagenów nie są odpowiednią metodą zapobiegania ciąży. Lek podawany ogólnie może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Interakcje: W przypadku stosowania p.o. nie podawać równoległe z tetracyklinami (ryzyko wzrostu ciśnienia śródczaszkowego), ani z wit. A (ryzyko hiperwitaminozy A). Tretynoina może wchodzić w interakcje z lekami wpływającymi na aktywność enzymów cytochromu P-450, jednak nie ma danych wskazujących, że są one istotne klinicznie.

Działanie niepożądane: Po podaniu p.o.: bardzo często zmniejszenie łaknienia, splątanie, lęk, depresja, bezsenność, ból głowy, zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia widzenia, zaburzenia dotyczące spojówek, osłabienie słuchu, zaburzenia rytmu serca, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy, niewydolność oddechowa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, astma, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zapalenie trzustki, zapalenie czerwieni wargowej, rumień, wysypka, świąd, łysienie, nadmierna potliwość, ból kości, ból w klatce piersiowej, dreszcze, złe samopoczucie, zwiększenie stężenia triglicerydów, kreatyniny i cholesterolu we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz. Po wprowadzeniu leku na rynek obserwowano także: martwicze zapalenie powięzi, bazofilie, trombocytemię, hiperkalcemię, incydenty naczyniowo-mózgowe, zawał serca, zakrzepicę, zapalenie naczyń, rumień guzowaty, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, zapalenie mięśni, zawał nerki, owrzodzenie narządów płciowych, zwiększenie stężenia histaminy we krwi. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić odwracalne objawy hiperwitaminozy A.

Ciąża i laktacja: Kategoria D. Nie stosować w okresie ciąży i karmienia piersią. Podczas leczenia należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Dawkowanie: P.o., indywidualnie; kaps. połykać w całości, popijając wodą. Zwykle 45 mg/m² pc./d w 2 daw. podz., do czasu uzyskania całkowitej remisji, maks. 90 dni. U dzieci można rozważyć zmniejszenie dawki, zwłaszcza jeśli występują bóle głowy nieoddające się leczeniu. U osób z niewydolnością wątroby 25 mg/m² pc./d.

Uwagi: Podczas leczenia należy unikać nasłonecznienia. Po zastosowaniu preparatu należy dokładnie umyć ręce. Pojemniki z preparatami zawsze należy szczelnie zamykać. W leczeniu białaczki promielocytowej stosować wyłącznie pod nadzorem onkologa klinicznego z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Źródło: www.indeks.mp.pl, dostęp 02.01.2012

Komentarz analityka: Powyższy opis nie uwzględnia tretynoiny podawanej miejscowo (inne wskazanie - trądzik)

Chemioterapia

- **Idarubicyna (Zavedos)**

Antracyklina o aktywności antymitotycznej i cytostatycznej, kod ATC:

L 01 DB 06.

Rejestracja

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

Mechanizm działania

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

Wskazania do stosowania

Ostra białaczka szpikowa, zaawansowany rak piersi.

- **Daunorubicyna (Cerubidine)**

Antracyklina o aktywności antymitotycznej i cytostatycznej, kod ATC: L 01 DB 02. [28]

Rejestracja

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

Mechanizm działania

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

Wskazania do stosowania

Indukcja remisji w przedbiegu ostrej białaczki limfocytowej u dorosłych i dzieci oraz ostrej białaczki nielimfocytowej u dorosłych (białaczka szpikowa, białaczka monocytowa).

- **Cytarabina (Cytosar)**

Antymetabolit pirymidyny. Analog 2-deoksycytydyny, w którym cząsteczka deoksyrybozy została zastąpiona arabinozą.

Kod ATC: L01BC

Rejestracja

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

Mechanizm działania

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

Wskazania do stosowania

Indukcja remisji i leczenie podtrzymujące w ostrych białaczkach szpikowej i limfoblastycznej oraz złośliwych chłoniakach nieziarniczych. Leczenie dużymi dawkami opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych, ostrych białaczek szpikowych i limfoblastycznych, przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej. Dokanałowo w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami w białaczce opon mózgowo-rdzeniowych.

[AW-2]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane nt. oszacowanej populacji docelowej znajdują się w Tab. 1.

Tab. 1. Oszacowanie populacji docelowej wg AOTM, ekspertów klinicznych oraz autorów przedłożonego raportu HTA.

AOTM	Eksperci	Autorzy raportu	Częstość zachorowań wg Orphanet*
<p>ICD-10 92.4. jako rozpoznanie główne lub współistniejące Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów:</p> <p>Pacjenci leczeni ATRA w 2010r. – 96, w 2011r. – 58</p> <p>Wobec braku informacji, czy była to nowo rozpoznana APL czy oporna/nawrotowa:</p> <p>Publikacja PALG 2007: odsetek nawrotów – 28%</p> <p>Stąd oszacowana populacja: 16 – 27 pacjentów rocznie.</p> <p>(obliczenia własne na podstawie danych NFZ)</p>	<p>██████████ oporna/nawrotowa APL - 4 przypadki rocznie</p> <p>██████████ oporna/nawrotowa APL - 5 przypadków rocznie</p> <p>██████████ nawrotowa APL - 50 przypadków w Polsce</p>	<p>Źródła danych: GUS, szwedzki rejestr ostrych białaczek (dane o zapadalności na APL): 6 osób w 2012 roku i tyle samo osób w 2014 roku.</p>	8 / 100 000

*Prevalence of rare diseases: Bibliographic data », Orphanet Report Series, *Rare Diseases collection*, November 2011, Number 2 : Listed in order of decreasing prevalence or number of published cases,
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf

Koszty w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa poniesione przez płatnika publicznego przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Liczba wydanych zgód oraz koszty refundacji wg ICD-10 w latach 2009-2011*

Rok wydania	Kod rozpoznania wg ICD-10	Liczba zgód	Wartość całkowita zgody [PLN]
2009	C92.4 - Ostra białaczka promielocytowa	1	108 900,00
		1	318 500,00
Suma		2	427 400,00
2010	C92.4 - Ostra białaczka promielocytowa	1	28 649,25
		1	45 000,00
Suma		2	73 649,25
2011	C92.4 - Ostra białaczka promielocytowa	1	45 000,00
Suma		1	45 000,00
Suma 2009-2011		5	546 049,25

*Przygotowano na podstawie pisma Prezesa NFZ z dnia 06.10.2011r, znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0266/W25194/JSA [AW-5]

Komentarz analityka: wg autorów Analizy BIA „zgodnie z informacjami przekazanymi przez Zamawiającego, w latach 2008–2011 ta opcja terapeutyczna sfinansowana została z budżetu płatnika publicznego dla łącznie 4 pacjentów: po 1 chorym w każdym roku. NFZ podaje natomiast informację o wydaniu 5 zgód w okresie 2009-2011.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Trisenox® (Arsenic trioxide)

antineoplasticum, L01XX

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

EMA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.03.2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.03.2007

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/02/204/001

[AW-6]

FDA

Data rejestracji: 25.09.2000

Numer aplikacji: NDA 021248

[AW-7]

Komentarz analityka: Zarówno w EMA jak i w FDA, Trisenox zarejestrowano na podstawie wyników 2 badań. Były to badania otwarte, jednoramienne, bez grupy kontrolnej (Soignet 1998, N=12 oraz Soignet 2001, n=40). Głównym kryterium oceny skuteczności była liczba pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja. Wyniki tych badań opisano w Rozdziale 6.1.5.1.3

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

EMA

TRISENOX jest wskazany u dorosłych pacjentów do indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelotic Leucaemia - APL), charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.

Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na produkt leczniczy TRISENOX.

[AW-6]

FDA

TRISENOX jest wskazany u dorosłych pacjentów do indukcji remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelotic Leucaemia - APL), charakteryzującej się translokacją t(15; 17) lub obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii.

Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na produkt leczniczy TRISENOX.

[AW-7]

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Podanie trójtlenku arsenu we wskazaniu leczenie indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelotic Leucaemia – APL/ Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby.

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

██████████	Częstość zachorowań na APL oceniana jest w piśmiennictwie na 8/100 000 mieszkańców. Liczbę przypadków opornej/nawrotowej APL w Polsce, leczonych za pomocą ATO szacuje się na ok. 4 rocznie
██████████	Obecnie wskazaniem, jak uważam, jest białaczka promielocytowa przy jej nawrocie. Orientacyjnie takich przypadków jest co najwyżej 50 w Polsce
██████████	W Polsce, pomimo usilnych starań brak jest rejestru, który obejmowałby wszystkie zachorowania. Opierając się jednak na danych Polskiej Grupy Białaczkowej Dorosłych (PALG) można się spodziewać, że liczba chorych z udokumentowanym nawrotem lub opornością w skali roku będzie rzędu 5-ciu. U pacjentów tych zaleca się następnie rozważenie leczenia z użyciem transplantacji komórek krwiotwórczych

[AW-8,9,10]

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Dotychczas, trójtlenek arsenu nie był poddawany ocenie w Agencji. Lek ten jest finansowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Trójtlenek arsenu ma w Europie status leku sierocego we wnioskowanym wskazaniu (decyzja EU/3/00/008, z dnia 18 października 2000r.), natomiast APL należy do grupy chorób rzadkich (numer Orpha: ORPHA520).

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

██████████	ATO, ewentualnie chemioterapia + ATRA
██████████	W leczeniu na początku stosuje się kwas transretynowy i antracykliny, a przy nawrocie wskazane zastosowanie trójtlenku arsenu z cytostatykami i następnie przeszczep szpiku.
██████████	W Polsce do leczenia I linii stosowana jest kombinacja ATRA + Idarubicyna (wg 1 poziom dowodowy 1B, siłą rekomendacji A). Tego zestawu leków nie można zastosować w razie oporności na to właśnie leczenie. Wtedy pacjenci byli leczeni przy użyciu ATO i ATRA w oparciu o próby kliniczne, dostęp określony przez programy „compassion need” lub z NFZ. W przypadku wznowy(nie oporności) możliwa jest próba leczenia ATRA = antracykliną. Nie jest to możliwe u chorych z przeciwwskazaniem kardiologicznym do podania antracyklin.

[AW-8,9,10]

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

██████████	brak
██████████	Przy nawrocie można też stosować z powrotem kwas transretynowy plus cytostatyki, ale lepiej dodać trójtlenek arsenu.
██████████	-

[AW-8,9,10]

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

██████████	brak
██████████	Tańsze jest przy obecnych cenach trójtlenku arsenu stosowanie kwasu transretynowego
██████████	<ol style="list-style-type: none">1. Leczenie ATRA + Idarubicyna, które można jednak stosować tylko w przypadku wznowy, bez cech oporności i bez chorób serca.2. Leczenie z arabinozydem cytozyny np. standardowe dla innych postaci białaczek DA, DAC (daunorubicyna, cytarabina +/- kladrybina); skuteczność mniejsza.3. Inne alternatywy są nawet droższe; np. kombinacja Mylotarg +/- ATRA.

[AW-8,9,10]

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

██████████	brak
██████████	Jak już wspomniałem wyżej, najpierw stosuje się kwas transretynowy z antracyklinami, niektórzy stosują na początku trójtlenek arsenu z cytostatykami („Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. MA Sanz, F Lo-Coco. J Clin Oncol 29: 495-503, 2011)
██████████	<ol style="list-style-type: none">1. Leczenie ATO + ATRA daje w przypadkach wznowy/oporności ponad 90% całkowitych remisji i 50-70% 3-letnich wyleczeń.2. Brak jest miarodajnych danych o skuteczności innych alternatyw np. z Mylotargiem – badania były oparte na małej liczbie obserwacji (9) – z resztą Mylotarg został przez FDA zawieszony

[AW-8,9,10]

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

██████████	Opieramy się na wytycznych europejskich opracowanych przez zespół ekspertów (S. Amadori, T. Buchner, A. Burnett, G. Cimino, H. Doehner, P. Fenaux, E. Lengfelder, F. Lo-Coco, B. Lowenberg, M. A. Sanz) w r. 2007. Zalecają oni stosowanie w omawianych przypadkach ATO, uznając to postępowanie za najbardziej skuteczne
██████████	Obecnie stosuje się kwas transretynowy z antracyklinami, a w nawrocie wskazane byłoby zastosowanie trójtlenku arsenu z cytostatykami. Bibliografia jw.
██████████	<ol style="list-style-type: none">1. Tylko w przypadku wznowy, bez cech oporności i bez chorób serca można próbować leczenie ATRA + Idarubicyna lub leczenia z cytarabina jak podano w pkt. 6 (2.3.2.3.)2. W przypadku oporności brak dobrych alternatyw; można próbować leczenia z kombinacjami z cytarabina jak podano w pkt. 6 (2.3.2.3.); wobec niedostępności Mylotargu (bardzo drogi) innych alternatyw brakuje.

[AW-8,9,10]

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Brak

3. Opinie ekspertów

	<p>Argumenty za</p> <p>Trójtlenek arsenu (ATO) jest uznawany za najskuteczniejszy lek w terapii nawrotu ostrej białaczki promielocytowej (APL) zarówno molekularnego jak i hematologicznego. W tych przypadkach ATO stosowany jest w leczeniu indukującym (monoterapia) oraz konsolidującym (ATO+ATRA), ewentualnie także w terapii podtrzymującej. Odsetek CR oceniany jest na ok. 80, możliwa jest długotrwała CR molekularna. Lek ten jest skuteczny także w przypadkach APL opornych na leczenie I linii.</p>	<p>Argumenty przeciw</p> <p>Możliwe jest leczenie cytostatyczne, skojarzone z ATRA</p>
	<p>Własne stanowisko</p> <p>Gorąco popieram stosowanie ATO w opornych i nawrotowych APL. Skuteczność tego leczenia, w tym możliwość uzyskania CR molekularnej, umożliwia wykonanie allo- lub auto transplantacji komórek krwiotwórczych, dających (zwłaszcza alloHSCT) szanse całkowitego wyleczenia choroby nowotworowej</p>	
	<p>Argumenty za</p> <p>Trójtlenek arsenu jest tani i przed przystąpieniem do UE stosowaliśmy w cenie kilkuset złotych, obecnie firma sprzedaje w cenie wieludziesięciu złotych, dlatego finansowanie z prywatnych pieniędzy jest niemożliwe. W związku z tym uważam, że należy finansować ze środków publicznych, ale po obniżeniu niestosownej ceny.</p>	<p>Argumenty przeciw</p>
	<p>Własne stanowisko</p> <p>Przy raku wrażliwości na transretinoidy należy zastosować leczenie trójtlenkiem arsenu, a niektórzy stosują <i>a priori</i>. Wobec wysokiej ceny należy finansować ze środków publicznych, gdyż jest to lek, który pozwala na uzyskanie kolejnej remisji choroby</p>	
	<p>Argumenty za</p> <p>Lek Trisenox (ATO) powinien być finansowany ze środków publicznych u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby, gdyż jego skuteczność w tych wskazaniach została udokumentowana i jest uznana w zaleceniach European Leukemia Net i zaleceniach NCCN. Należy dodać, że ta postać białaczki występuje w Polsce rzadko, a wyniki leczenia I linii są bardzo dobre, dlatego przewidywana częstość zastosowania leku Trisenox jest w skali kraju niska.</p>	<p>Argumenty przeciw</p> <p>-</p>
	<p>Własne stanowisko</p> <ol style="list-style-type: none"> Ocena leku oparta jest na opublikowanych badaniach klinicznych, które zgodnie z przyjętymi zasadami są wystarczająco dobre dla uzasadnienia wskazań. Moje zdanie nie różni się od stanowiska opartego na racjonalnych dowodach. Wyniki badań w nawrotach oparte są na małych grupach i dlatego poziom siły dowodowej IV i rekomendacji C nie są wyższe. Poważnym problemem jest wysoka cena leku. Jest to całkiem nieuzasadnione, jeśli weźmie się pod uwagę, że ATO jest bardzo prostym związkiem chemicznym znanym od wielu stuleci, stosowanym w I połowie XIX w. (Solutio Fowleri) i tanim jako substancja. Przed wejściem Polski do UE stosowaliśmy z powodzeniem preparat przygotowywany w aptekach szpitalnych, a potem chyba w Instytucie Leków i wtedy było to leczenie bardzo tanie. Z tego powodu w zaleceniach ELN wymienia się leczenie ATO jako opcję leczenia I linii (siła dowodowa III, i rekomendacji B) dla krajów poza UE, w których dopuszcza się nierejestrowane postacie ATO, ze względu na znacznie niższą cenę niż rekomendowana w UE terapia I-liniowa kombinacją ATRA i antracykliny (np. Vesanoïd i Idarubicyna) 	

[AW-8,9,10]

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

PUO-PTOK 2009

Leczenie białaczki promielocytowej z t(15:17), PML/RAR α +

Rozpoznanie tej postaci musi być oparte na stwierdzeniu translokacji t(15:17) i onkogenu PML/RAR α +. Badania te są potem używane do monitorowania jakości remisji. Leczenie indukujące remisję rozpoczyna się od podawania kwasu transretynowego (ATRA, *all-trans retinoic acid*), który ułatwia opanowanie zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego — DIC, stanowiącego poważne zagrożenie. Następnie dołącza się chemioterapię antracykliną: daunorubicyną lub idarubicyną (np. protokół grupy PETHEMA i protokół AIDA grupy GIMEMA). Kwas transretynowy nie jest skuteczny w niektórych rzadszych odmianach białaczki promielocytowej z t(11:17).

Leczenie indukujące remisję obejmuje podawanie:

- ATRA 45 mg/m² p.o. w dniach od 1. do 30. Czas ten może niekiedy być wydłużony nawet do 90 dni. Dawka może być zmniejszona do 25 mg/m² u pacjentów w wieku powyżej 70 lat oraz u osób wykazujących większą wrażliwość na lek;
- daunorubicyny 45 mg/m² (lub idarubicyny 12 mg/m²) w dniach 2., 4., 5., 8.

W czasie leczenia należy sprawdzać tolerancję retinoidów. Do wczesnych objawów nietolerancji należy zatrzymanie płynów, czasem wodobrzusze — trzeba wówczas zmniejszyć dawkowanie ATRA. Pomocne jest podanie steroidów.

Po stwierdzeniu objawów remisji całkowitej potwierdza się ją, oznaczając onkogen PML//RAR α . Jeżeli uzyskano remisję częściową (PR), należy kontynuować leczenie za pomocą ATRA, nawet do 90 dni. W razie utrzymywania się braku remisji zachodzi konieczność stosowania leczenia alternatywnego. Obecnie zaleca się podawanie trójtlenku arsenu w dawce 0,15 mg/kg/d. w 1–2-godzinnej kroplówce dożylniej z 5–procentowym roztworem glukozy lub soli fizjologicznej. Leczenie takie stosuje się przez 5 dni w tygodniu i jest ono kontynuowane w kolejnych 5 tygodniach (25 dawek). U osób, które uzyskały całkowitą remisję, konieczne jest zastosowanie konsolidacji.

Konsolidacja jest oparta na podaniu w kolejnych 3 miesiącach 3 następujących kursów leczenia:

- daunorubicyna 30 mg/m²/d. lub idarubicyna 5 mg/m²/d. w dniach 1.–4.;
- mitoksantron 10 mg/m²/d. w dniach 1.–5.;
- daunorubicyna 60 mg/m²/d. lub idarubicyna 12 mg/m²/d. przez 1 dzień.

W trakcie oceny są programy polegające na zastosowaniu 2 kursów leczenia antracyklinami i 2 kursów leczenia trójtlenkiem arsenu. Jeżeli udaje się uzyskać remisję molekularną (nieobecność onkogenu PML/RAR α w badaniu PCR), to można stosować leczenie podtrzymujące obejmujące 6 merkaptopurynę (6-MP) 90 mg/m²/d. p.o., metotreksat 15 mg/m² raz w tygodniu p.o., ATRA 45 mg/m²/d. p.o. przez kolejne 15 dni co 3 miesiące. Takie leczenie stosuje się przez 2 lata. Wymaga ono sprawdzania tolerancji leków i monitorowania co 3 miesiące onkogenu PML/RAR α metodą PCR. W razie leukopenii należy dostosować dawkę 6-MP i metotreksatu. Jeżeli wystąpi pierwszy nawrót lub 2–krotnie pojawi się onkogen PML/RAR α , należy rozważyć zastosowanie leczenia trójtlenkiem arsenu i następnie po uzyskaniu drugiej remisji całkowitej wykonanie transplantacji autologicznych lub allogenicznych komórek krwiotwórczych. W razie trudności z uzyskaniem CR2 zaleca się leczenie z wykorzystaniem gemtuzumabu ozogamycyny (anty-CD33), transplantację allogeniczną lub leczenie w ramach badań klinicznych.

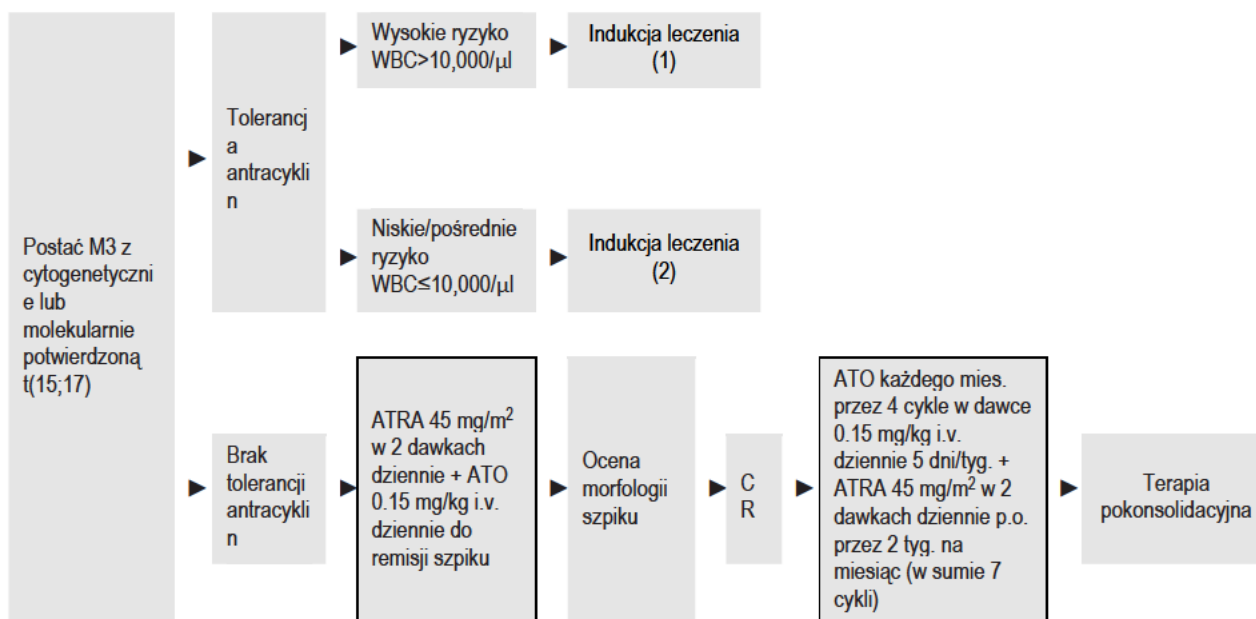
[AW-11]

Komentarz analityka: EMA odmówiła rejestracji gemtuzumabu ozogamycyny (Mylotarg®), http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000705/human_med_000915.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

W USA, lek wycofał Pfizer – producent.

Inne kraje

The National Comprehensive Cancer Network 2011



Indukcja leczenia (1): ATRA 45 mg/m² + daunorubicyna 50 mg/m² x 4 dni + cytarabina 200 mg/m² x 7 dni. Następnie **terapia konsolidacyjna:** ATO 0.15 mg/kg/dzień x 5 dni przez 5 tyg. x 2 cykle, następnie ATRA 45 mg/m² x 7 dni + daunorubicyna 50 mg/m² x 3 dni x 2 cykle.

Indukcja leczenia (2): ATRA 45 mg/m² + daunorubicyna 50 mg/m² x 4 dni + cytarabina 200 mg/m² x 7 dni. Następnie **terapia konsolidacyjna:** ATO 0.15mg/kg/dzień x 5 dni przez 5 tyg. x 2 cykle, następnie ATRA 45 mg/m² x 7 dni + daunorubicyna 50 mg/m² x 3 dni x 2 cykle.

W przypadku nawrotu: ATO 0.15 mg/kg IV /dzień w dwóch dawkach ± ATRA 45 mg/m²

[AW-12]

British Committee for Standards in Haematology 2006

W nawrotach choroby, ATRA nie powinna być stosowana jako monoterapia ze względu na znaczne prawdopodobieństwo wystąpienia oporności wtórnej. Trójtlenek arsenu (ATO) powinien być stosowany tylko u pacjentów z dodatnim APL PML-RAR-alpha.

[AW-13]

LeukemiaNet 2009

Leczenie indukcyjne

Terapia z użyciem ATO powinna być stosowana jako standardowe leczenie w krajach, w których związki arsenu o jakości farmaceutycznej, wytwarzane lokalnie, zapewniają tańsze leczenie niż terapia ATRA skojarzona z chemioterapią.

Leczenie konsolidujące

Stosowanie ATO w konsolidacji powinno zostać obecnie ograniczone do podawania w ramach badań klinicznych lub stosowane u pacjentów niekwalifikujących się do konwencjonalnej chemioterapii.

W przypadku pacjentów z opornością molekularną, którzy nie są kandydatami do allogenicznego HSCT, można rozważyć podanie ATO lub ozogamicyny gemtuzumab.

Leczenie zespołu różnicowania APL

Podawanie sterydów (10 mg deksametazonu dożylnie) należy rozpocząć jak najwcześniej, w momencie gdy istnieje podejrzenie rozpoznania klinicznego początku zespołu różnicowania APL. Gdy zespół ustąpi, można przerwać podawanie sterydów, natomiast podawanie ATO / ATRA można wznowić.

Tymczasowe przerwanie leczenia zróżnicowania (ATRA lub ATO) jest wskazane tylko w przypadku poważnego zespołu różnicowania APL.

Leczenie z wykorzystaniem ATO

Leczenie ATO powinno być ograniczone do przypadków z potwierdzonym PML / RAR- α . Leczenie ATO wymaga starannego monitorowania poziomu elektrolitów jak również odstępu QT / QTc

Leczenie nawrotu

Pomimo, że ATRA w skojarzeniu z chemioterapią może być stosowana jako leczenie ratujące (ratunkowe?), schematy na bazie ATO są obecnie uważane za pierwszą linię w leczeniu nawrotu APL. Dla pacjentów, u których nie można wykonać HSCT, dostępne opcje obejmują powtarzające się cykle ATO lub/bez ATRA z lub/bez chemioterapią. Pochodne arsenu są bardzo embriotoksyczne i są przeciwwskazane w każdym etapie ciąży.

[AW-14]

European Society for Medical Oncology 2010

W nawrotowej APL, ATO może indukować remisję, nawet wśród pacjentów, którzy uodpornili się na ATRA. Rola ATO w I linii leczenia APL nie jest jeszcze jasno zdefiniowana.

[AW-15]

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2009

Produkt: trójtlenek arsenu, roztwór do I.V. infuzji, 10 mg w 10 ml, Phenasen[®]

Sponsor: Phebra Pty Ltd

Rekomendacja: pozytywna we wskazaniu leczenie indukcyjne i konsolidacyjne nawrotów APL (obecność t(15:17) lub PML/RAR- α) u pacjentów, u których nie stosowano uprzednio ATO w indukcji.

Uzasadnienie:

PBAC zaleca wpisanie trójtlenku arsenu na listę PBS na podstawie wysokiego zapotrzebowania klinicznego i niepewnej, ale akceptowalnej opłacalności w porównaniu z ATRA i intensywną chemioterapią.

[AW-16]

Haute Autorité de Santé 2002

Produkt: TRISENOX 1mg/ml

Zgoda na umieszczenie Trisenoxu w wykazie leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i innych zakładach opieki zdrowotnej

[AW-17]

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Trójtlenek arsenu jest finansowany ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z dnia 31 sierpnia 2009 r z późn. zm.)

W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia, trójtlenek arsenu jest finansowany w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie pograny terapeutyczne, w ramach programu chemioterapii niestandardowej zgodnie z Zarządzeniem Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r.

Poniżej, opis z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (Załącznik 1h do ww Zarządzenia)

	Kod substancji czynnej PT	Nazwa substancji czynnej	Droga podania	wielkość	Jednostka	Wycena punktowa 2012 jednostki leku [pkt.]
19	5.08.04.0000000	Chemioterapia niestandardowa	-	1	b.d	b.d.

Uwaga analityka: procedura wnioskowa w jakiej jest finansowany ww. produkt leczniczy oznacza, że poszczególne wnioski o finansowanie składane są ma maksymalnie 3 cykle lub 3 miesiące terapii. Cena produktu leczniczego przedstawiana na wniosku zgodę na leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej jest indywidualna.

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Australia - refundowany

Belgia - refundowany

Czechy - refundowany

Francja - brak refundacji

Włochy - brak refundacji

[AW-18]

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analiza kliniczna „Przegląd systematyczny. Analiza Kliniczna trójtlenku arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej” [AW-2] przedłożona przez Podmiot Odpowiedzialny, została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych, zidentyfikowanych na podstawie przeglądu systematycznego.

Analizę kliniczną przeprowadzono według następującego schematu:

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

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

Populacja docelowa

- nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka promielocytowa

Oceniana interwencja

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

Komparator

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

Punkty końcowe

- ryzyko zgonu
- przeżycie całkowite
- uzyskanie remisji całkowitej
- czas do uzyskania remisji całkowitej
- uzyskanie remisji molekularnej
- ryzyko wystąpienia nawrotu
- przeżycie wolne od nawrotu choroby
- przeżycie wolne od choroby
- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (tylko dla nowo zdiagnozowanej APL)
- działania niepożądane

Metodyka badań klinicznych

Nawrotowa lub oporna na leczenie APL:

- badania kliniczne z randomizacją,
- badania kliniczne bez randomizacji (eksperymentalne i obserwacyjne),
- badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim, niemieckim i chińskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub abstraktów.

Kryteria wykluczenia

- badania porównujące dawki lub sposoby podania tego samego leku,

· choroba nowotworowa inna niż APL.

Komentarz analityka: Analizy przedłożone przez Podmiot Odpowiedzialny odnoszą się zarówno do nawrotowej/opornej postaci APL, jak również do nowo zdiagnozowanej APL. Ta druga postać nie jest przedmiotem zlecenia MZ, dlatego pominięto ją w niniejszym raporcie.

Analiza efektywności klinicznej zawiera oprócz wyników badań RCT i nRCT, wyniki badań jednoramiennych, tych ostatnich nie uwzględniono w niniejszym raporcie z uwagi na dostępność badań o wyższej wiarygodności (opisano jedynie badania jednoramienne, na podstawie których zarejestrowano trójtlenek arsenu).

Natomiast analiza bezpieczeństwa zawiera dane z wszystkich wyszukanych przez autorów badań, bez względu na ich typ.

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Kompletność dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w medycznych bazach danych (Pubmed, Embase Cochrane Library), nie odnaleziono dodatkowych badań, które należałoby uwzględnić w niniejszym raporcie [AW-30]

Ocena poziomu wiarygodności raportu (w zakresie analizy klinicznej) – 100%

Zgodność z Wytycznymi:

- w analizie nie porównano efektywności eksperymentalnej z efektywnością praktyczną
- w analizie nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień

[AW-19]

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

n/d

6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych

n/d

6.1.5. Wyniki analizy klinicznej

6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.5.1.1. Informacje z raportu

Do analizy podmiotu odpowiedzialnego włączono badania, których charakterystyka przedstawiona jest w poniższej tabeli.

Tab. 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego przez autorów raportu HTA

Badanie	Typ	Liczebność populacji i interwencji		Punkty końcowe	Okres obs. [mies.]	Ocena jakości
		Nb	Nk			
Raffoux 2003 [AW-20]	RCT	ATO 10	ATO+ATRA 10	<ul style="list-style-type: none"> • Czas do osiągnięcia całkowitej remisji • Odpowiedź molekularna • bezpieczeństwo 	2*	2 [†]
Thirugnanam 2009 [AW-21]	nRCT retrospekt.	ATO 20	ATO+ATRA±CT 13	<ul style="list-style-type: none"> • Remisja całkowita • Wznowa molekularna • Przeżycie całkowite • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń • Przeżycie wolne od choroby 	b.d.	8
Thomas 2005 [AW-22]	nRCT retrospekt., pacjenci konsekwentni	ATRA + CT lub SCT 25	b.d. 50	<ul style="list-style-type: none"> • Remisja całkowita • Remisja molekularna • Przeżycie wolne od choroby • Przeżycie całkowite • bezpieczeństwo 	b.d.	3
Wang 2004 [AW-23]	nRCT prospekt.	ATO+CT 25	ATRA+CT 28	<ul style="list-style-type: none"> • Remisja całkowita • bezpieczeństwo 	36	9
Au 2003 [AW-24]	nRCT prospekt., pacjenci konsekwentni	CT 21	CT lub BMT 19	<ul style="list-style-type: none"> • Remisja całkowita • Przeżycie wolne od choroby • Przeżycie całkowite • nawroty 	36	6
Hu 2000 [AW-25]	nRCT retrospekt.**	(I: ATO - 21; II: ATO+CT - 11)*** 32	ATRA+CT 8	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń • Przeżycie całkowite • Remisja całkowita • nawroty 	b.d.	7
Hu 1999 [AW-26]	nRCT retrospekt.	ATO±CT 32	ATRA+CT 14	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite • Śmiertelność • Uzyskanie remisji całkowitej • Nawroty • bezpieczeństwo 	40	8
Niu 1999 [AW-27]	nRCT prospekt.	ATO 31	ATO+CT 11	<ul style="list-style-type: none"> • Remisja całkowita • Przeżycie wolne od choroby • Przeżycie całkowite • bezpieczeństwo 	27,5 (7- 48)*	5

*mediana

** analizowano wszystkich pacjentów, dla których były dostępne dane

*** pacjentów przyjmujących ATO podzielono na 2 grupy, różniące się przyjmowanym schematem konsolidacji I: ATO, II: ATO + CT.

W analizie uwzględniono obydwie podgrupy

[†]Badanie Raffoux 2003 oceniono w skali Jadad (maks. punktacja - 5), pozostałe badania w skali NOS (maksymalna punktacja - 9).

Jakość badań RCT oceniono wg skali Jadad, natomiast badania bez randomizacji z grupą kontrolną zostały ocenione przy pomocy skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Formularze oceny znajdują się w załączniku [AW-28].

Analiza w odniesieniu do populacji nawrotowej dotyczyła badań obserwacyjnych, które w większości cechowały się niską jakością metodyczną (często: brak konsekwentnego doboru próby, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników, niską liczebność próby, krótki czas obserwacji lub brak danych o okresie obserwacji).

Z uwagi na znaczną heterogeniczność badań włączonych do analizy autorzy nie wykonali meta-analizy (synteza jakościowa).

Autorzy przedłożonego przeglądu systematycznego ocenili włączone badania w systemie GRADE. W zakresie ocenianych punktów końcowych (z wyjątkiem OS, gdzie nie podano poziomu), GRADE wg autorów jest na niskim poziomie.

Ze względu na małe liczebności próby oraz znaczną heterogeniczność badań do uzyskanych wyników należy podchodzić z ostrożnością.

Analizowane punkty końcowe:

- **Przeżycie całkowite (OS)**

Przeżycie całkowite (OS - *Overall Survival*) oceniano jako procent pacjentów, którzy otrzymali leczenie i pozostali żywi po upływie określonego czasu.

Tab. 4. Przeżycie całkowite w poszczególnych grupach

Badanie	Czas obserwacji [mies.]	Grupa badana		Grupa kontrolna		P
		N	OS	N	OS	
ATO vs ATO + ATRA						
Raffoux 2003	24	10	59% [35-77]	10	59% [35-77]	ns
ATO vs ATRA + CT						
Thomas 2005	24	25	77%	50	51%	IS
Au 2003	24	21	82%	19	23%	IS
Hu 2000	GB: I: 10; II: 20 GK: 8	32 (I: 21; II: 11)	I: 66% II: 62%	8	37%	p < 0,05*
Hu 1999	24	31	30% \pm 9%**	11	30% \pm 9%**	nd

*dane dla grupy I

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

Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych monoterapią ATO wynosiło od 30% do 82%. W grupach kontrolnych wynosiło od 30% do 51%. Wyniki były istotne statystycznie. W badaniu RCT, różnice nie były istotne statystycznie.

- Śmiertelność

Odsetek zgonów

Tab. 5. Odsetek zgonów w poszczególnych grupach

Badanie	Czas obserwacji [mies.]	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [CI95%]	NNT [CI95%]
ATO vs ATO + CT					
Niu 1999	bd	4/47 (9%) ^a		bd	bd
ATO vs ATRA + CT					
Au 2003	36	2/21 (9%)	12/19 (63%)	0,15 [0,04; 0,49]	1,86 [1,34; 3,99]
Hu 1999	30	23/46 (50%) ^b		bd	bd
Hu 2000	bd	5/32 (16%)	bd	bd	bd
Thomas 2005	30 ^c	2/25 (8%)	bd	bd	bd
ATO vs ATRA					
Wang 2004	36	2/25 (8%)	5/15 (33%)	0,24 [0,06; 0,95]	3,95 [1,92; 141,60]
ATO vs ATO + ATRA					
Niu 1999	bd	4/47 (9%) ^a		bd	bd
Raffoux 2003	21 ^c	10	59% [35-77]	2,00 [0,30; 14,09]	ns
Thirugnanam 2009	bd	1/23 (4%) ^d	3/14 (21%) ^e	0,20 [0,02; 1,77]	ns
Wang 2004	36	2/25 (8%)	3/28 (7%)	0,75 [0,16; 3,47]	ns

^a w badaniu podano jedynie łączną liczbę zgonów u wszystkich pacjentów (3 grupy: ATO, ATO + ATRA, ATO + CT)

^b w badaniu podano jedynie łączną liczbę zgonów u wszystkich pacjentów

^c mediana

^d dwóch pacjentów z grupy AT otrzymało ATO + ATRA + CT

^e część pacjentów stosowała dodatkowo CT, natomiast 1 otrzymał monoterapię ATO

Wyniki badań włączonych wskazują na znaczne różnice w odsetku zgonów między badaniami, których przyczyn nie udało się ustalić. W pojedynczych badaniach porównawczych wykazano istotną statystycznie redukcję śmiertelności w grupie ATO względem schematów jednoskładnikowych (ATRA lub CT). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy schematami złożonymi zawierającymi ATO a monoterapią ATO, jak również pomiędzy monoterapią ATO a schematem ATRA + CT.

- Uzyskanie remisji całkowitej (CR)

Definicja CR

Wang 2004 - brak klinicznych objawów APL; <5% promielocytów w szpiku, Hb > 100 g/l (bez transfuzji); neutrofile >1,5 x 10⁹/l; liczba płytek > 100 x 10⁹/l

Thirugnanam 2009 - brak klinicznych dowodów na ALP, ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l i liczba płytek ≥ 100x 10⁹/l, ≤5% blastów i promielocytów w szpiku.

W pozostałych badaniach brak definicji punktu końcowego.

Tab. 6. Odsetek pacjentów z remisją całkowitą

Badanie	Grupa badana	Grupa kontrolna	RB [95%CI]	NNT [95%CI]
ATO vs ATO + CT				
Niu 1999	26/31 (84%)	9/11 (82%)	1,03 [0,78; 1,63]	ns
ATO vs ATRA + CT				
Au 2003	21/21 (100%)	9/19 (47%)	2,06 [1,41; 3,58]	1,90 [1,37; 3,18]
Hu 1999	29/32 (91%)	1/14 (7,1%)	12,69 [2,86; 71,39]a	1,20 [1,07; 1,77]
Hu 2000	29/32 (91%)	2/8 (25%)	3,63 [1,51; 12,72]	1,52 [1,16; 3,45]
Thomas 2005	21/25 (84%)	45/50 (90%)	0,93 [0,72; 1,11]	ns
ATO vs ATRA				
Wang 2004	14/25 (56%)	3/15 (20%)	2,80 [1,11; 8,30]	2,78 [1,67; 24,33]
ATO vs ATO + ATRA				
Niu 1999	26/31 (84%)	5/5 (100%)	0,90 [0,72; 1,73]	ns
Raffoux 2003	8/10 (80%)	8/10 (80%)	1,00 [0,58; 1,71]	ns
Thirugnanam 2009	22/23 (95%)c	13/14 (93%)d	0,88 [0,68; 1,22]	ns
Wang 2004	14/25 (56%)	20/28 (71%)	0,78 [0,50; 1,18]b	ns

^a p < 0,0001

^b p < 0,05;

^c dwóch pacjentów z grupy ATO otrzymało ATO + ATRA + CT

^d część pacjentów stosowała dodatkowo CT, natomiast 1 otrzymał monoterapię ATO.

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

- **Czas do uzyskania całkowitej remisji [dni]**

Tab. 7. Średni czas do uzyskania całkowitej remisji

Badanie	Grupa badana	Grupa kontrolna	P
ATO vs ATO + CT			
Niu 1999	30 (17–36)	35 (25–63)	bd
ATO vs ATRA + CT			
Hu 2000	I: 30 (17–36), II: 35 (25–63)	39 (19–46)	bd
Thomas 2005	49 (b.d.)	47 (b.d.)	bd

ATO vs ATRA			
Wang 2004	43 (36–55)	32 (28–39)	<0,05
ATO vs ATO + ATRA			
Niu 1999	30 (17–36)	39 (19–46)	b.d.
Raffoux 2003	42 (14–81)	42 (28–86)	0,58
Wang 2004	43 (36–55)	33 (25–42)	ns

I – pacjenci, którzy jako konsolidację otrzymywali ATO w monoterapii; II - pacjenci, którzy jako konsolidację otrzymywali ATO + CT.

Czas do uzyskania CR u poszczególnych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL w przypadku stosowania ATO wahał się od 14 do 85 dni, przy czym wartości średnie w badaniach oscylowały w granicach od 30 do 59 dni.

W większości badań porównawczych nie wykazano różnic pomiędzy ATO a grupami kontrolnymi lub nie podano danych o istotności statystycznej. Jedynie w badaniu porównującym ATO z ATRA wykazano, że czas do uzyskania CR był znamienne krótszy w grupie ATRA.

- **Uzyskanie remisji molekularnej**

Brak definicji punktu końcowego w badaniach RCT i nRCT. We wszystkich pracach uzyskanie remisji molekularnej oceniano tylko wśród pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą

Tab. 8. Odsetek pacjentów z remisją molekularną

Badanie	Grupa badania	Grupa kontrolna	RR [95%CI]	NNT [95%CI]
ATO vs ATRA + CT				
Thomas 2005	8/21 (38%)	bd	nd	nd
ATO vs ATO + ATRA				
Raffoux 2003	2/8 (25%)	1/8 (13%)	2,00 [0,31; 13,82]	ns
Thirugnanam 2009	19/22 (86%) ^a	13/13 (100%) ^b	0,88 [0,72; 1,07]	ns

^a dwóch pacjentów z grupy ATO otrzymało ATO + ATRA + CT

^b część pacjentów stosowała dodatkowo CT, natomiast 1 otrzymał monoterapię ATO.

W badaniu Thomas 2005 wyniki podano tylko dla grupy ATO, dlatego nie ma możliwości porównania obu schematów. W pracy Raffoux 2003 remisję molekularną stwierdzono u 2 pacjentów z grupy ATO i u jednego z grupy ATO + ATRA. W badaniu Thirugnanam 2009, w którym część pacjentów w grupie ATO + ATRA stosowało również CT (antracykliny), remisję molekularną stwierdzono u wszystkich pacjentów, który uzyskali remisję w grupie ATO + ATRA oraz u 86% spośród pacjentów z remisją w grupie ATO.

- **Nawroty**

Odsetek pacjentów z nawrotami (obecność w szpiku kostnym $\leq 5\%$ blastów lub nieprawidłowych promielocytów lub pojawienie się białaczkowych leukocytów we krwi obwodowej)

Tab. 9. Odsetek pacjentów z nawrotami

Badanie	Okres obs. [mies.]	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [CI95%]	NNT [CI95%]
ATO vs ATRA + CT					
Au 2003	36	8/21 (38%)	2/9 (22%)	1,71 [0,55; 6,53]	NS
Hu 1999	30	11/30 (37%) ^a		bd	bd
Hu 2000	bd	10/32 (31%)	bd	bd	bd
Thomas 2005	30	3/25 (14%)	bd	bd	bd
ATO vs ATO + ATRA					
Raffoux 2003	21	5/16 (31%) ^a		bd	bd

^a w badaniu podano dane łączne dla obu grup pacjentów

W grupie ATO ryzyko nawrotu mieściło się w granicach od 14% do 38%. W większości prac z grupą kontrolną nie podano danych wystarczających do przeprowadzenia porównania ATO z innymi schematami. Jedynym wyjątkiem było badanie Au 2003, w którym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem ATO vs ATRA + CT.

- **Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)**

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS – *Relapse Free Survival*) oceniano jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą i u których, w określonym okresie czasu, nie nastąpił nawrót choroby.

Tab. 10. Odsetek pacjentów, u których wystąpił RFS

Badanie	Okres obs. [mies.]	Grupa badana		Grupa kontrolna		P
		N	RFS	N	RFS	
ATO vs ATRA + CT						
Hu 2000 ^a	GBI: 20; GBII: 10; GK: 8	32 (I: 21; II: 11)	I: 66% II: 46%	8	25%	bd
Thomas 2005	24	25	90%	50	47%	bd
ATO vs ATO + ATRA						
Raffoux 2003	24	10	59% [29%; 80%] ^a	10	59% [29%; 80%] ^b	ns

^a w badaniu przedstawiono osobne wyniki dla podgrup różniących się terapią konsolidującą: w grupie I stosowano ATO zaś w grupie II ATO + CT;

^b podano wynik łączny dla obydwu grup oraz informację, że nie było pomiędzy nimi różnic.

Przeżycie bez nawrotu choroby w 2-letnim horyzoncie czasowym u pacjentów otrzymujących w indukcji remisji monoterapię ATO wynosiła od 46% do 90%. Wysoki 90% RFS odnotowano w pracy Thomas 2005.

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

6.1.5.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

n/d

6.1.5.1.3. Inne odnalezione informacje

Prescrire 2004

Trójtlenek arsenu we wskazaniu ostrej białaczki promielocytowa daje zachęcające rezultaty, ale sama terapia wciąż budzi pewne wątpliwości.

- Tak jak w przypadku tretynoiny, trójtlenek arsenu może potencjalnie wywoływać poważny zespół aktywacji leukocytów.
- niezbędne dalsze oceny trójtlenku arsenu.
- lek jest opcją terapeutyczną dla pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową, którzy nie mogą otrzymać tretynoiny oraz intensywnej chemioterapii.

Prawdopodobnie pomocne w leczeniu

Ocena trójtlenku arsenu w nawrotowej i opornej ostrej białaczce promielocytowej jest ograniczona i musi być kontynuowana. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania wydaje się być podobny do tretynoiny podawanej w skojarzeniu z intensywną chemioterapią cytotoksyczną.

W praktyce: terapia wydaje się być alternatywą, ale niezbędne są dalsze oceny.

Jedynie opublikowane dane dotyczące terapii trójtlenku arsenu na oporną lub nawrotową postać ostrej białaczki promielocytowej (po tretynoiny chemioterapią) pochodzą od kilkudziesięciu pacjentów.

Pośrednie porównanie sugeruje, że trójtlenek arsenu może być równie skuteczny (w oparciu o wskaźnik remisji hematologicznych) jak tretinoina w połączeniu z wysokimi dawkami chemioterapii cytotoksycznej. Brak jest danych odnośnie wyników długoterminowych. Leczenie trójtlenkiem arsenu niesie ze sobą wysokie ryzyko, ale ryzyko jest takie samo jak w przypadku tretynoiny w połączeniu z intensywną chemioterapią. Głównymi kandydatami do terapii ATO są pacjenci, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii w połączeniu z tretinoiną.

[AW-29]

Wyniki badań rejestracyjnych: Soignet 1998 i Soignet 2001

Stosowanie TRISENOX badano na 52 pacjentach z APL, leczonych wcześniej antracykliną i retinoidami w dwóch badaniach otwartych, jednoramiennych, bez grupy kontrolnej. Jedno badanie było badaniem klinicznym prowadzonym przez pojedynczego badacza (Soignet 1998, N=12), natomiast drugie było badaniem wieloośrodkowym prowadzonym w 9 ośrodkach (Soignet 2001, N=40). Podczas pierwszego badania pacjenci otrzymywali medianę dawki wynoszącą 0,16 mg/kg/dobę produktu TRISENOX (zakres od 0,06 do 0,20 mg/kg mc./dobę), natomiast pacjenci w badaniu wieloośrodkowym otrzymywali stałą dawkę 0,15 mg/kg mc./dobę. TRISENOX podawano dożylnie przez 1 do 2 godzin, do osiągnięcia braku obecności komórek białaczkowych w szpiku kostnym, maksymalnie przez 60 dni. Leczenie konsolidujące kontynuowano u pacjentów z całkowitą remisją, podając dodatkowe 25 dawek produktu TRISENOX w ciągu 5 tygodni. Leczenie konsolidujące rozpoczęto 6 tygodni (zakres 3-8) po leczeniu indukującym w badaniu jednoośrodkowym i 4 tygodnie (zakres 3-6) po leczeniu indukującym w badaniu wieloośrodkowym. Określono, że całkowita remisja (CR) jest wtedy, gdy nie ma widocznych komórek białaczkowych w szpiku kostnym oraz wystąpiła poprawa płytek i białych krwinek we krwi obwodowej.

U pacjentów uczestniczących w badaniu jednoośrodkowym (Soignet 1998) nawroty występowały po 1-6 wcześniejszych terapiach, a u 2 pacjentów wystąpił nawrót po transplantacji komórek macierzystych. U pacjentów uczestniczących w badaniu wieloośrodkowym (Soignet 2001) nawroty występowały po 1-4 wcześniejszych terapiach, a

u 5 pacjentów wystąpił nawrót po transplantacji komórek macierzystych. Mediana wieku w badaniu jednośrodkowym wynosiła 33 lata (zakres od 9 do 75 lat). Mediana wieku w badaniu wielośrodkowym wynosiła 40 lata (zakres od 5 do 73 lat).

Wyniki zawarte są w poniższej tabeli.

Tab. 11. Wyniki badań rejestracyjnych

	Soignet 1998 (N=12)	Soignet 2001 (N=40)
Dawka leku, mg/kg mc. /doza (mediana, zakres)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Całkowita remisja (CR)	11 (92%)	34 (85%)
Czas do remisji szpiku kostnego (mediana)	32 dni	35 dni
Czas do CR remisji (mediana)	54 dni	59 dni
18- miesięczny okres przeżycia	67%	66%

Podczas kontynuacji leczenia po leczeniu konsolidującym 7 pacjentów z badania jednośrodkowego oraz 18 pacjentów z badania wielośrodkowego otrzymało leczenie podtrzymujące produktem TRISENOX. Po zakończeniu leczenia produktem TRISENOX trzem pacjentom z badania jednośrodkowego oraz 15 pacjentom z badania wielośrodkowego przeszczepiono komórki macierzyste. Średni czas całkowitej remisji (CR) wg. Kaplana-Meiera w badaniu jednośrodkowym wyniósł 14 miesięcy i nie został osiągnięty w badaniu wielośrodkowym. Podczas ostatniej kontroli 6 z 12 pacjentów w badaniu jednośrodkowym pozostawało przy życiu, przy obserwacji wynoszącej średnio 28 miesięcy (zakres od 25 do 29). W badaniu wielośrodkowym 27 z 40 pacjentów pozostawało przy życiu przy obserwacji wynoszącej średnio 16 miesięcy (zakres od 9 do 25).

[AW-6, AW-32, AW-33]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w medycznych bazach danych (Pubmed, Embase Cochrane Library), nie odnaleziono dodatkowych badań pierwotnych, które należałoby uwzględnić w niniejszej analizie. Strategie wyszukiwania znajdują się w załączniku [AW-32].

Wyniki z opracowań wtórnych

W wyniku wyszukiwania w bazach The Cochrane Library oraz CRD odnaleziono dwa opracowania wtórne:

- Xu SN, Chen JP, Liu JP, Xia Y. Arsenic trioxide in combination with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Chinese Integrative Medicine*.2009;7(11):1023-1034

Wyniki: Włączono 7 badań RCT obejmujących w sumie 392 pacjentów. 6 badań RCT zostało uznanych za badania średniej jakości, a jedno jako badanie o wysokim stopniu zakłóceń. Zastosowane interwencje: monoterapia ATO, monoterapia ATRA i chemioterapia z ATO+ATRA. Bazując na wynikach meta-analizy i analizie wrażliwości, w porównaniu do monoterapii ATO, terapia ATO+ATRA wydłużała czas do remisji całkowitej i obniżała odsetek nawrotów pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL, ale nie podwyższała odsetka remisji całkowitych, przeżycia wolnego od choroby, śmiertelności i zaburzeń wątroby u pacjentów z nawrotową APL.

W porównaniu do monoterapii ATRA, ATO+ATRA skracало czas do wystąpienia remisji całkowitej, wydłużało czas przeżycia wolny od choroby i odsetek nawrotów, ale zwiększało częstotliwość występowania odmy podczas leczenia.

W porównaniu do chemioterapii z ATO+ATRA, ATO+ATRA podwyższało odsetek remisji całkowitej, odsetek nawrotów, śmiertelność i działań niepożądanych.

Wnioski: W przypadku nawrotowej APL, ATO+ATRA nie wykazują przewagi nad monoterapią ATO, a ATO+ATRA nie jest leczeniem podtrzymującym. Wobec ograniczonej liczebności próby oraz ryzyka wystąpienia zakłóceń pochodzących z włączonych badań, efekty ATO+ATRA muszą być potwierdzone poprzez duże badania RCT wysokiej jakości.

[AW-31]

6.1.5.2. Bezpieczeństwo

6.1.5.2.1. Informacje z raportu

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

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

Wśród pozostałych często raportowanych działań niepożądanych występowały:

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

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

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

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

Najważniejsze działania niepożądane u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie APL zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 12. Najważniejsze działania niepożądane u pacjentów leczonych ATO

NDL	L. badań raportujących	N	n	%	Źródło
Hiperleukocytoza	5	131	71	54,19	Camacho 2000, Carmosino 2004, Leoni 2002, Soignet 2001, Niu 1999
Wydłużenie odstępu QT w EKG	8	129	51	39,53	Carmosino 2004, Fox 2008, Huang 1998, Leoni 2002, Shigeno 2005, Westervelt 2001, Raffoux 2003, Thomas 2005
Wysypka/zapalenie skóry	7	161	58	36,24	Fox 2008, Huang 1998, Lazo 2003, Leoni 2002, Shigeno 2005, Soignet 2001, Niu 1999
Biegunka	6	127	39	30,70	Aribi 2007, Fox 2008, Shigeno 2005, Soignet 2001, Westervelt 2001, Raffoux 2003

Krwawienie do mózgu	1	11	3	27,27	Carmosino 2004
Zespół aktywacji leukocytów	7	156	40	25,64	Alimoghaddam 2011, Camacho 2000, Carmosino 2004, Shigeno 2005, Soignet 2001, Raffoux 2003, Thomas 2005
Sepsa bakteryjna	2	15	3	20,00	Aribi 2007, Leoni 2002
Neuropatia obwodowa	8	140	26	18,57	Aribi 2007, Carmosino 2004, Fox 2008, Huang 1998, Lazo 2003, Shigeno 2005, Raffoux 2003, Niu 1999
Gorączka neutropeniczna	2	23	4	17,39	Aribi 2007, Fox 2008
Ostra niewydolność nerek	1	7	1	14,28	Huang 1998
Całkowity blok przedsionkowokomorowy	1	7	1	14,28	Huang 1998
Zapalenie płuc	4	39	5	12,82	Fox 2008, Huang 1998, Leoni 2002, Westervelt 2001
Zapalenie trzustki	2	25	2	8,00	Fox 2008, Westervelt 2001

Porównawcza analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa ATO z innymi schematami terapeutycznymi przedstawiono w 4 pracach (Niu 1999, Raffoux 2003; Thomas 2005, Wang 2004). Szczegółowe wartości liczbowe umożliwiające ocenę ilościową przedstawiono jedynie w dwóch pracach (Raffoux 2003; Thomas 2005). W badaniu Raffoux 2003 monoterapię ATO porównywano z terapią skojarzoną ATO + ATRA, natomiast w pracy Thomas 2005 z kombinacją ATRA + CT. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z monoterapią ATO było zbliżone do ryzyka w grupie leczonej schematem złożonym, z wyjątkiem infekcji, które częściej odnotowywano w grupie ATRA + CT niż w grupie ATO (RR = 0,52 [0,25; 0,95]).

W pracy Niu 1999 wystąpienie działań niepożądanych raportowano łącznie dla wszystkich grup (ATO, ATO + CT, ATO + ATRA). W badaniu podano informację, że częstość działań niepożądanych we wszystkich grupach była zbliżona. W badaniu Wang 2004 uczestniczyli zarówno pacjenci z nowo zdiagnozowaną, jak i nawrotową APL, a wyniki dotyczące bezpieczeństwa podano łącznie dla wszystkich pacjentów. Przedstawiono natomiast ogólne wnioski (bez wartości liczbowych) dotyczące populacji z nawrotami, z których wynika, że terapia ATRA wiązała się z większą częstością wysięku osierdziowego lub opłucnowego, DIC (zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), reakcjami skórnymi, bólem głowy, dusznością, bólami kostnymi, natomiast monoterapia ATO skutkowałą częstymi uszkodzeniami wątroby, kombinacja ATO z ATRA nie wiązała się ze zwiększeniem częstości działań niepożądanych w porównaniu do samego ATO. Zestawienie działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach porównawczych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tab. 13. Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie APL – porównanie ATO vs inne schematy terapeutyczne

NDL	Raffoux 2003		Thomas 2005	
	ATO	ATO+ATRA	ATO	ATRA+CT
Zwiększenie masy ciała	6/10 (60%)	6/10 (60%)	Bd	bd
Zwiększenie poziomu transaminaz	5/10 (50%)	4/10 (40%)	Bd	Bd
Hipokaliemia	4/10 (40%)	3/10 (30%)	bd	Bd
Zespół aktywacji leukocytów	3/10 (30%)	4/10 (40%)	4/25 (18%)	7/50 (14%)
Wydłużenie odstępu QT w EKG	3/10 (30%)	2/10 (20%)	3/25 (11%)	bd

Hiperglikemia	3/10 (30%)	2/10 (20%)	bd	Bd
Infekcja	b.d.	bd	7/25 (27%)a	27/50 (54%)a
Wymioty	2/10 (20%)	3/10 (30%)	bd	Bd
Zakrzepica żył głębokich	2/10 (20%)	0/10 (0%)	Bd	Bd
Ból głowy	1/10 (10%)	5/10 (50%)	Bd	Bd
Biegunka	1/10 (10%)	3/10 (30%)	Bd	Bd
Neuropatia obwodowa	0/10 (0%)	2/10 (20%)	Bd	bd

6.1.5.2.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

n/d

6.1.5.2.3. Inne odnalezione informacje

Informacje o bezpieczeństwie pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Trisenox®

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu TRISENOX u dzieci w wieku do 17 lat. Aktualne dane dotyczące dzieci w wieku od 5 do 16 lat przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ograniczone badania wpływu toksyczności trójtlenku arsenu na układ rozrodczy u zwierząt wskazują na działanie embriotoksyczne i teratogenne (uszkodzenia cewy nerwowej, wrodzony brak oczu i mikroftalmia) po podawaniu 1-10 krotnej zalecanej dawki klinicznej (mg/m² pc.). Nie prowadzono badań płodności z udziałem produktu TRISENOX. Związki arsenu wywołują zaburzenia chromosomów i transformacje morfologiczne komórek ssaków w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań działania rakotwórczego trójtlenku arsenu. Niemniej jednak trójtlenek arsenu i inne nieorganiczne związki arsenu uważa się za rakotwórcze dla człowieka.

Działania niepożądane

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

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

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

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

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

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

	Wszystkie stopnie	Stopień ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Półpasiec (<i>Herpes zoster</i>)	Często	Nieznana
Posocznica	Nieznana	Nieznana
Zapalenie płuc	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia z gorączką	Często	Często
Leukocytoza	Często	Często
Neutropenia	Często	Często
Pancytopenia	Często	Często
Trombocytopenia	Często	Często
Niedokrwistość	Często	Nieznana
Leukopenia	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hiperglikemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipokaliemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Bardzo często	Często
Hipernatremia	Często	Często
Kwasica ketonowa	Często	Często
Hipermagnezemia	Często	Nieznana
Odwodnienie	Nieznana	Nieznana
Zatrzymanie płynów	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia psychiczne		
Stan splątania	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Parestezje	Bardzo często	Często
Zawroty głowy	Bardzo często	Nieznana
Drgawki	Często	Nieznana
Zaburzenia oka		
Nieostre widzenie	Często	Nie znana
Zaburzenia serca		
Tachykardia	Bardzo często	Często
Wysiłek osierdziowy	Często	Często
Ekstrasystolia komorowa	Często	Nieznana
Niewydolność serca	Nieznana	Nieznana
Tachykardia komorowa	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe		
Zapalenie naczyń	Często	Często
Niedociśnienie	Często	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zespół różnicowania	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Często
Niedotlenienie tkanek	Często	Często
Wysiłek 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	Nie znana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	Bardzo często	Często
Ból	Bardzo często	Często
Zmęczenie	Bardzo często	Nieznana
Obrzęk	Bardzo często	Nieznana
Ból w klatce piersiowej	Często	Często
Dreszcze	Często	Nieznana
Badania diagnostyczne		
Zwiększenie aktywności ALAT	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej -AspAT	Bardzo często	Często
Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	Bardzo często	Często
Hiperbilirubinemia	Często	Często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	Nieznana
Zwiększenie masy ciała	Często	Nieznana

Podczas leczenia produktem TRISENOX u 14 z 52 pacjentów biorących udział w badaniach APL wystąpił co najmniej jeden objaw zespołu różnicowania APL, charakteryzującego się gorączką, dusznością, zwiększeniem masy ciała, naciekami płucnymi i obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu, z leukocytozą lub bez leukocytozy. Podczas leczenia indukującego u dwudziestu siedmiu pacjentów wystąpiła leukocytoza (WBC $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), u 4 z nich wartości przekraczały $100\ 000/\mu\text{l}$. 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. Leki stosowane do zmniejszenia liczby białych krwinek często nasilają toksyczność związaną z leukocytozą i żadne standardowe podejście nie było skuteczne. Jeden pacjent leczony w ramach programu zezwalającego na użycie leku przed jego zarejestrowaniem (tzw. compassionate use) zmarł z powodu udaru niedokrwiennego mózgu. Miało to związek z leukocytozą, która wystąpiła po leczeniu lekami chemoterapeutycznymi zastosowanymi w celu zmniejszenia liczby WBC. Zalecanym podejściem jest obserwacja, a interwencję stosuje się jedynie w wybranych przypadkach.

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

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

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

W doniesieniach porejestacyjnych, zespół różnicowania (*ang. differentiation syndrome*), podobnie jak zespół kwasu retinowego, występował również w leczeniu produktem TRISENOX nowotworów złośliwych innych niż ostra białaczka promielocytowa.

[AW-6]

6.2. Analiza ekonomiczna

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ceny substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów uzyskano z katalogu stanowiącego załącznik do Zarządzenia Nr 38/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lipca 2011 r.

Kod procedury	Jednostka oraz nazwa leku	Wycena punktowa	Wartość punktu	Cena jednostkowa
5.08.03.0000364	Cytarabinum – i.v. – 1 mg	0,0098	10 PLN	0,10 zł
██████████	██████████	██████████	█	██████████
5.08.03.0000382	Idarubicin – i.v. – 1 mg	9,2436	10 PLN	92,44 zł
██████████	██████████	██████████	█	██████████
5.08.03.0000420	Tretinoinum – p.o. – 1 mg	0,1120	10 PLN	1,12 zł

Koszt podania leków ustalono zgodnie z zasadami rozliczania kosztów świadczeń zdrowotnych obowiązujących w 2011 roku (Zarządzenie Nr 33/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 lipca 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne)

JGP	Nazwa JGP	Jednostka rozliczeniowa	Liczba punktów za jednostkę	Koszt 1 punktu NFZ [PLN]	Koszt NFZ za Świadczenie [PLN]
S01	Intensywne leczenie ostrych białaczek >17 r. ż.	Hospitalizacja maks. do 45 dni	550	51	28 050
		Osobodzień ponad ryczałt finansowany grupą	12	51	612
S03	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	Hospitalizacja maks. do 10 dni	190	51	2 499
S04	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego <2 dni	Hospitalizacja <2 dni	15	51	765
-	Dot. S03	Osobodzień ponad ryczałt finansowany grupą	15	51	765



Komentarz analityka: jak piszą Autorzy Analizy „koszty terapii ATO porównano z kosztami indukcji i konsolidacji remisji przeprowadzonej zgodnie z protokołami stosowanymi w pierwszej linii leczenia APL: European APL Group oraz PETHEMA, które jednak w świetle wytycznych nie stanowią bezpośredniej alternatywy dla ATO”.

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Kompletność dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w farmakoekonomicznych bazach danych (CRD, Cochrane Library), nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które należałoby uwzględnić w niniejszym raporcie [AW-30]

Ocena poziomu wiarygodności raportu (w zakresie analizy klinicznej) – 100%

Zgodność z Wytycznymi:

- nie przyjęto horyzontu czasowego obejmującego czas do zgonu (w przypadku przedmiotowej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego a porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność)
- nie wykonano zestawienia kosztów i konsekwencji
- w analizie nie wyróżniono odpowiednich kategorii kosztów zgodnie z pkt. 4.7.1 Wytycznych
- nie zidentyfikowano zużytych zasobów, odpowiednich dla badanego problemu
- nie przedstawiono wyników analizy ekonomicznej w postaci całkowitych wyników klinicznych i odrębnie całkowitych kosztów porównywanych technologii
- nie wykonano analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności (pomimo różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi)

[AW-19]

Komentarz analityka: autorzy Analizy wskazują na „ograniczenia metodyczne związane z badaniami nierandomizowanymi, które nie pozwalają na przeprowadzenie klasycznej analizy kosztów-efektywności (czy też kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów).

6.2.3. Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych)

n/d

6.2.4. Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych)

n/d

6.2.5. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.5.1. Informacje z raportu



Tab. 14. Koszt terapii ATO oraz średnie, minimalne i maksymalne koszty CT/CT + ATRA. Koszty w PLN.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.2.5.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

n/d

6.2.5.3. Inne odnalezione informacje

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania własnego w bazach CRD i Cochrane Library, nie odnaleziono badań ekonomicznych w których analizowano rozpatrywany problem decyzyjny [AW-30].

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.1. Metodologia oceny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 16. Schemat dawkowania trójtlenku arsenu

Étap leczenia	Droga podania	Dawka dobowa	Liczba podań
Indukcja	dożylnie	0,15 mg/kg	do osiągnięcia remisji, max. 50 dni
Konsolidacja	dożylnie	0,15 mg/kg	25 (5 tygodni)


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



The table content is almost entirely obscured by large black redaction boxes. Only a few small, dark rectangular fragments are visible, which appear to be remnants of text or data points from the original table. The fragments are scattered across the table's grid, but no legible information can be extracted.

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Ocena poziomu wiarygodności raportu (w zakresie analizy klinicznej) – 100%

Zgodność z Wytycznymi:

- nie oszacowano pozycji rynkowej danej technologii w poszczególnych wskazaniach

[AW-19]

Komentarz analityka: Autorzy nie rozpatrują w Analizie przypadku, w którym lek zostaje usunięty z wykazu świadczeń gwarantowanych. Dlatego w tym zakresie, Analiza jest niezgodna z problemem decyzyjnym

6.3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM

n/d

6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.4.1. Informacje z raportu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Komentarz analityka: Analiza przedłożona przez P. Odp. została opracowana przy założeniu, że trójtlenek arsenu będzie finansowany w ramach katalogu chemioterapii począwszy od 1 stycznia 2012 roku. Natomiast problem decyzyjny odnosi się do usunięcia świadczenia z listy świadczeń gwarantowanych. W analizie autorzy nie przewidzieli takiego scenariusza, a tym samym potencjalnych oszczędności płynących z wprowadzenia takiego scenariusza.

[REDACTED]

6.3.4.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM

n/d

6.3.4.3. Informacje z innych źródeł

Brak

6.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych wg autorów analizy:

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku stosowania trójtlenku arsenu w leczeniu rAPL, monitorowania terapii, premedykacji oraz leczenia działań niepożądanych są analogiczne jak w przypadku stosowania alternatywnych schematów terapii (chemioterapie). Stosowanie trójtlenku arsenu nie wymaga żadnych dodatkowych środków ostrożności. W związku z tym ośrodki aktualnie prowadzące leczenie pacjentów z rAPL, będą w stanie prowadzić również terapię trójtlenkiem arsenu.

Aspekty etyczne i społeczne

Oporna/nawrotowa APL jest chorobą rzadką, a trójtlenek arsenu posiada status leku sierocego. W ocenie zasadności finansowania technologii sierocych szczególnie istotne wydają się być aspekty społeczne. Świadomość, wiedza i doświadczenia w terapii chorób rzadkich są na znacznie niższym poziomie w porównaniu z chorobami populacyjnymi, co stawia pacjentów z chorobami rzadkimi na gorszej pozycji już w momencie diagnozy. Terapia chorób rzadkich wymaga wysokich nakładów finansowych, które znacznie przekraczają możliwości przeciętnego pacjenta. W takim przypadku brak finansowania ze środków publicznych przeważnie oznacza brak dostępu do terapii.

Dostęp do leków finansowanych w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej jest ograniczony przez szereg barier o charakterze formalnym. Konieczność uzyskania indywidualnej zgody na leczenie powoduje wydłużenie czasu do rozpoczęcia terapii, co może niekorzystnie wpłynąć na stan zdrowia pacjenta. Finansowanie ATO w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej lub katalogu chemioterapii może powodować ograniczenia w dostępie do tego świadczenia w związku z różnymi priorytetami podziału środków finansowych szpitali z kontraktów z NFZ. Alternatywnym rozwiązaniem może być wprowadzenie terapeutycznego programu zdrowotnego dla pacjentów z rAPL, co pozwoliłoby na pozyskanie funduszy na nowoczesne terapie z innych, niezwiązanych z kontraktem danego szpitala, źródeł.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu trójtlenku arsenu poprawiłoby dostęp do jedynej zalecanej opcji terapeutycznej rAPL. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie trójtlenku arsenu w populacji pacjentów z rAPL.

[AW-4]

Tab. 22. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej finansowaniu trójtlenku arsenu u pacjentów z rAPL ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie efektywności klinicznej odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane porównujące ATO z ATO + ATRA. Nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących ATO z CT lub CT + ATRA. Wyniki badań nierandomizowanych wskazują jednak, że ATO istotnie częściej pozwalała osiągnąć remisję całkowitą w porównaniu do CT \pm ATRA, a także wydłużała przeżycie całkowite.
Czy występują grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	Najprawdopodobniej nie
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie trójtlenku arsenu pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Wprowadzenie technologii pozwoli poszerzyć liczbę opcji terapeutycznych dla pacjentów
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w odpowiednich rozporządzeniach Ministra Zdrowia
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej daje pacjentom i lekarzom dostęp do jedynej zalecanej opcji terapeutycznej rAPL.
Ryzyko niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie, gdyż technologia ta pod względem sposobu dawkowania, monitorowania jest zbliżona do alternatywnych opcji terapeutycznych
Możliwość powodowania lub zmiany stygmatyzacji	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Możliwość wywoływania lęku	Nazwa międzynarodowa leku może budzić u pacjentów lęk ze względu na obecność arsenu
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie ATO	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu ATO	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia

Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do opcjonalnych metod leczenia

[AW-4]

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

[Redacted text block]

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Analiza kliniczna

U pacjentów przyjmujących ATO w indukacji remisji ryzyko zgonu było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z ATRA. W jednym badaniu odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych kombinacją ARTA + CT był większy niż w grupie pacjentów leczonych ATO, ale w pozostałych pracach analiza porównawcza nie była możliwa. Śmiertelność w grupach ATO wynosiła średnio 28%. Wykazano również, że pacjenci leczeni ATO wykazują lepsze przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentami leczonymi ATRA + CT. Odsetek pacjentów uzyskujących CR wynosił średnio 79% w przypadku stosowania ATO w monoterapii. Schematy zawierające ATO istotnie statystycznie zwiększają odsetek pacjentów z CR w porównaniu ze schematami ATRA, ATRA + CT). Różnic nie zaobserwowano natomiast pomiędzy monoterapią ATO a schematami zawierającymi, oprócz ATO, również CT lub ATRA.

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8. Piśmiennictwo

1. Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Jahani M, et al. Treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia by arsenic trioxide in Iran. *Archives of Iranian Medicine*. 2011;a; 14(3):167-169
2. Aribi A, Kantarjian HM, Estey EH et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and gemtuzumab ozogamicin in recurrent acute promyelocytic leukemia. *Cancer*. 2007 Apr 1; 109(7):1355-9.
3. Camacho LH, Soignet SL, Chanel S et al. Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol*. 2000 Jul; 18 (13):2620-5.
4. Carmosino I, Latagliata R, Avvisati G et al. Arsenic trioxide in the treatment of advanced acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2004 May; 89 (5):615-7.
5. Fauci A, E. Braunwald, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson, J. Loscalzo. *Interna Harrisona*. Czelej 2009.
6. Fox E, Razzouk BI, Widemann BC, Xiao S et al. Phase 1 trial and pharmacokinetic study of arsenic trioxide in children and adolescents with refractory or relapsed acute leukemia, including acute promyelocytic leukemia or lymphoma. *Blood*. 2008 Jan 15; 111 (2):566-73. Epub 2007 Oct 24.
7. Huang SY, Chang CS, Tang JL et al. Acute and chronic arsenic poisoning associated with treatment of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1998 Dec; 103 (4):1092-5.
8. Jędrzejczak WW. Trójtlenek arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. *Współczesna Onkologia* (2001) vol. 5; 4 (145–146)
9. Leoni F, Gianfaldoni G, Annunziata M et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: a bridge to transplantation. *Haematologica*. 2002 May; 87 (5):485-9.
10. Shigeno K, Naito K, Sahara N et al. Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int J Hematol*. 2005 Oct; 82 (3):224-9.
11. Soignet SL, Frankel SR, Douer D et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15; 19 (18):3852-60.
12. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Medycyna Praktyczna 2005.
13. Westervelt P, Brown RA, Adkins DR et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood*. 2001 Jul 15; 98 (2):266-71.

9. Załączniki

AW-1. Pismo MZ z dnia 04.03.2011r , znak MZ-PL-460-8365-393/GB/11

[REDACTED]

AW-5. Pismo Prezesa NFZ z dnia 06.10.2011r, znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0266/W25194/JSA

AW-6. Charakterystyka produktu Leczniczego Trisenox®

AW-7. Rejestracja FDA

[REDACTED]

AW-11. PUO-PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009. Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego. Ostre białaczki szpikowe. Hołowiecki J. (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG).

AW-12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2011.

AW-13. Milligan DW, D. Grimwade, J. O. Cullis, L. Bond, D. Swirsky, C. Craddock, J. Kell, J. Homewood, K. Campbell, S. McGinley, K. Wheatley and G. Jackson. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British Journal of Haematology, 135, 450–474

AW-14. Miguel A. Sanz, David Grimwade, Martin S. Tallman, Bob Lowenberg, Pierre Fenaux, Elihu H. Estey, Tomoki Naoe, Eva Lengfelder, Thomas Büchner, Hartmut Döhner, Alan K. Burnett, and Francesco Lo-Coco. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2009 113:1875-1891

AW-15. Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v158–v161, 2010

AW-16. PBAC

AW-17. HAS

AW-18. Refundacja w innych krajach

AW-19. Checklista zgodności z Wytocznymi

AW-20. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2003 Jun 15; 21 (12):2326-34

AW-21. Thirugnanam R, George B, Chendamarai E, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with relapsed acute promyelocytic leukemia induced with arsenic trioxide and consolidated with either an autologous stem cell transplant or an arsenic trioxide-based regimen. Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2009;c; 15(11):1479-1484

AW-22. Thomas X, Pigneux A, Raffoux E et al. Superiority of an arsenic trioxide-based regimen over a historic control combining all-trans retinoic acid plus intensive chemotherapy in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia. Haematologica. 2006 Jul;91(7):996-7. Epub 2006 Jun 1.

AW-23. Wang G, Li W, Cui J et al. An efficient therapeutic approach to patients with acute promyelocytic leukemia using a combination of arsenic trioxide with low-dose all-trans retinoic acid. Hematol Oncol. 2004 Jun;22(2):63-71.

AW-24. Au WY, Lie AK, Chim CS et al. Arsenic trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed acute promyelocytic leukaemia. Ann Oncol. 2003 May;14(5):752-7.

-
- AW-25. Hu J, Shen Z, Sun H et al. Long-term survey of outcome in acute promyelocytic leukemia. *Chin Med J (Engl)*. 2000 Feb;113(2):107-10.
- AW-26. Hu J, Shen ZX, Sun GL et al. Long-term survival and prognostic study in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, chemotherapy, and As₂O₃: an experience of 120 patients at a single institution. *Int J Hematol*. 1999 Dec;70(4):248-60.
- AW-27. Niu C, Yan H, Yu T et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood*. 1999 Nov 15;94(10):3315-24.
- AW-28. Ocena badań w skalach Jadad i Newcastle-Ottawa Scale
- AW-29. Arsenic trioxide. Acute promyelocytic leukaemia: encouraging results but persistent doubts. *Prescrire International* 2004, 13 (72): 135-137
- AW-30. Strategie wyszukiwania w bazach medycznych
- AW-31. Xu SN, Chen JP, Liu JP, Xia Y. [Arsenic trioxide in combination with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2009; 7(11):1024-1034.
- AW-32. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med*. 1998 Nov 5;339(19):1341-8.
- AW-33. Soignet SL, Frankel SR, Douer D et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3852-60
- AW-34. Schematy leczenia.