



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Erwinase (*Erwinia* L-asparaginaza)
proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji
we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczną,
kod ICD-10 C.91.0
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-28/2013

Warszawa, 17 październik 2013

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Zastosowane skróty:

6-MP	- 6-merkaptopuryna
ALL	- ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
AOTM	- Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASP	- asparaginaza
B-ALL	- ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa (ang. Acute B Lymphoblastic Leukemia)
ChPL	- Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPM	- cyklofosfamid
CR	- odpowiedź całkowita (ang. complete response)
DFS	- przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)
DNR	- daunorubicyna
<i>E.coil</i>-ASP	- L-asparaginaza otrzymywana z <i>Escherichia coli</i>
EFS	- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival rate)
<i>Erwinia</i>-ASP	- L-asparaginaza izolowana z <i>Erwinia chryzantemii</i>
FDA	- ang. Food and Drug Administration
HSCT	- przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych)
IFO	- ifosfamid
L-ASP	- L-asparaginaza
MRD	- minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease)
MTX	- metotreksat
MZ	- Ministerstwo Zdrowia
NCCN	- ang. National Comprehensive Cancer Network
NCI	- ang. National Cancer Institute
NFZ	- Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	- iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	- całkowite przeżycie (ang. overall survival)
OUN	- ośrodkowy układ nerwowy
PBCRN	- ang. Pan Birmingham Cancer Research Network
PEG-ASP	- pegylowana postać L-asparaginazy natywnej, otrzymywanej z <i>Escherichia coli</i>
PRED	- prednizon
PUO	- Polska Unia Onkologii
RCT	- badanie kontrolowane z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
RTC	- badanie kontrolowane z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
T-ALL	- ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa (ang. Acute T Lymphoblastic Leukemia)
URPL	- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VCR	- winkrystyna
WHO	- Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	5
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny.....	7
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	10
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	10
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	11
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	17
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	17
2.3.1.	Interwencje	17
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne.....	18
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	18
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	19
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	19
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	19
2.3.2.	Komparatory	19
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu.....	19
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	19
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.4.	Najsukuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	20
3.	Opinie ekspertów.....	21
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	22
4.1.	Rekomendacje kliniczne	22
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
5.	Finansowanie ze środków publicznych	23
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	23
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	24
6.1.	Analiza kliniczna.....	24
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	24
6.1.2.	Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych	25
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	28
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	28
6.1.3.1.1.	Inne odnalezione informacje	29

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

6.1.3.2. Bezpieczeństwo	30
6.1.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	32
7. Podsumowanie	34
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	34
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	34
8. Załączniki.....	38
8.1. Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych.....	38
8.2. Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań	40
9. Piśmiennictwo.....	41

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2013-08-09 Znak pisma: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/1

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2013-10-31

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Lek Erwinase w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C91.0

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

(usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

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

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Erwinase

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

C91.0 – ostra białaczka limfoblastyczna

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

EUSA Pharma SAS
Les Jardins d'Eole
3 Allée des Séquoias
69760 Limonest
Francja

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Erwinase (*Erwinia* asparaginaza) 10 000 jednostek/fiolkę, liofilizat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 8 sierpnia 2013 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: leku Erwinase we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna, wraz z określeniem maksymalnego poziomu finansowania produktu leczniczego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 28.08.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13.

[Źródło: korespondencja MZ]

2.1. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: C91 - Białaczka limfatyczna

C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej nie ma jednoznacznej definicji rozdziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%. Postacie wyróżnione przez WHO, takie jak postać Burkitta i ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, są zdefiniowane indywidualnie.

Wznowa ALL, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30-40 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć zarówno w jamie szpikowej (wznowa szpikowa), jak i w narządach pozaszpikowych - ośrodkowym układzie nerwowym, jądrach (wznowa pozaszpikowa). Wznowę mieszaną rozpoznaje się, jeżeli komórki nowotworowe pojawią się zarówno w szpiku, jak i poza nim. Wznowa szpikowa wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej. We wznowie pozaszpikowej stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków. Istotnym czynnikiem rokowniczym jest również czas wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu. Wznowy rozpoznawane wcześniej niż 18 miesięcy od daty rozpoznania pierwszego rzutu (bardzo wczesne) lub w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu (wczesne) oznaczają znaczną lekooporność komórek nowotworowych, wznowy późne (powyżej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu) wiążą się z większą szansą na przełamanie lekooporności komórek nowotworowych. U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy. Należy pamiętać, że

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

transplantację wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii.

Epidemiologia

ALL występują często u dzieci, stanowiąc ok. 25% wszystkich nowotworów w wieku do 15 lat i ok. 75% wszystkich białaczek w tej grupie wiekowej.

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/1 mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/1 mln dzieci. Szczyt zachorowań na ALL występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia. We wszystkich grupach wiekowych utrzymuje się przewaga płci męskiej. Pośród wszystkich zachorowań na ALL, około 80% stanowią rozrosty z komórek B. Wśród dzieci przewaga ALL z komórek B jest większa, stanowiąc 88% wszystkich białaczek limfoblastycznych. Na przestrzeni ostatnich lat stwierdza się wydłużenie czasu przeżycia chorych na ALL.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. W roku 2010 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił 3,3/100 000 w populacji chłopców w wieku do 19 lat i 2,2/100 000 u dziewczynek w wieku do 19 lat. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W 2010 roku w Polsce zarejestrowano 904 nowych przypadków białaczki limfatycznej w populacji męskiej oraz 710 w populacji żeńskiej (łącznie 1 614 przypadków). Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce w 2010 r. wyniósł odpowiednio 0,6/100 000 (24 przypadki) oraz 0,4/100 000 (17 przypadków).

Etiologia i patogeneza

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

Klasyfikacja

Tabela 1. Klasyfikacja białaczek wywodzących się z limfopoezy według WHO.

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych	białaczka/ chłoniak limfoblastyczna/y z prekursorów komórek B, inaczej nieokreślona/y, białaczka/chłoniak limfoblastyczna/y z komórek B z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi,
Nowotwór z prekursorowych komórek T	chłoniak/białaczka limfoblastyczny/a z prekursorowych komórek T (ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek T),
Nowotwory z dojrzałych komórek B	przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów wywodzące się z komórek B, białaczka prolimfocytowa z komórek B, chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej z komórek B (± z kosmkowych limfocytów), białaczka włochatokomórkowa, chłoniak limfoplazmocytoidalny, choroby łańcuchów ciężkich, szpiczak plazmocytowy, odosobniony plazmocytoma kości, plazmocytoma pozakostny, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B typu MALT, węzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B, chłoniak grudkowy, pierwotny skórny chłoniak centrum grudki, chłoniak z komórek płaszczka, chłoniak rozlany z dużych komórek B, inaczej nieokreślony, chłoniak rozlany z dużych komórek B, bogaty w komórki T i histiocyty, pierwotny chłoniak rozlany ośrodkowego układu nerwowego, pierwotny skórny chłoniak rozlany typu nożnego, chłoniak rozlany skojarzony z przewlekłym zapaleniem, ziarnikowatość chłoniakowata (<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>) pierwotny śródpiersiowy (grasiczy) chłoniak z dużych komórek B, wewnętrzznacznikowy chłoniak z dużych komórek B, ALK-dodatni chłoniak z dużych komórek B, chłoniak plazmoblastyczny, chłoniak z dużych komórek B rozwijający się w wieloośrodkowej, chorobie Castlemana skojarzonej z

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

	HHV8, pierwotny chłoniak wysiękowy, chłoniak Burkitta, chłoniak B–komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B a chłoniakiem Burkitta, chłoniak B–komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B i klasycznym chłoniakiem Hodgkina,
Nowotwory z dojrzałych komórek T i komórek NK*	białaczka prolimfocytowa z komórek T, białaczka limfocytowa z komórek T posiadających ziarnistości, agresywna białaczka z komórek NK, uogólniona dziecięca choroba limfoproliferacyjna z EBV–dodatnich komórek T, chłoniak podobny do Hydroa vacciniforme, chłoniak/białaczka z komórek T dorosłych (HTLV1+), pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T, typ nosowy, chłoniak z komórek T, typ jelitowy, chłoniak wątrobowo–śledzionowy z komórek T z receptorem gamma–delta, chłoniak z komórek T podobny do zapalenia tkanki podskórnej, ziarniniak grzybiasty, zespół Sezary’ego, pierwotne choroby limfoproliferacyjne skóry z komórek T CD30+, pierwotny chłoniak skóry z komórek T z receptorem gamma–delta, chłoniak z obwodowych komórek T bez dodatkowej charakterystyki, chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T, ALK–dodatnich,
Chłoniak Hodgkina	węzłowy z przewagą limfocytów ± rozrost rozlany (NLPHL, nodular lymphocyte predominant HL), klasyczny chłoniak ziarniczny: ze stwardnieniem guzkowym (stopnie 1 i 2) (NSHL, nodular sclerosis HL) bogaty w limfocyty (LRCHL, lymphocyte rich classic HL) mieszanokomórkowy (MCHL, mixed cellularity HL) zubożony w limfocyty (LDHL, lymphocyte depleted HL)

*Nowotwory z komórek B i T/NK są zgrupowane stosownie do dominującego obrazu klinicznego (przeważnie rozsiany/białaczkowy, przeważnie węzłowy, pierwotnie pozawęzłowy);

Objaśnienia skrótów: **HTLV1+** - wirus ludzkiej białaczki z komórek T (ang. *human T–cell leukemia/lymphoma virus*); **MALT**- tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową (ang. *mucosa–associated lymphatic tissue*); **NK**- limfocyt naturalnie zabijający (ang. *natural killer*); **PDGFRA** - receptor A płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet–derived growth factor receptor A*); **PDGFRB** - receptor B płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet–derived growth factor receptor B*); **FGFR1** - receptor 1 czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor 1*);

Obraz kliniczny

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku;
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia;
- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, bledność, pocenie się;
- Krwawienie: wybroczyny, krwawienie z dróg rodnych i nosa, broczenie z dziąseł, z odbytu, krwawienie do siatkówki;
- Objawy leukostazy: niedotlenienie, krwawienie do tęczówki, rozlane zaciemnienie płuc w RTG;
- Zajęcie śródpiersia: u 15% chorych; może powodować zablokowanie SVC;
- Zajęcie OUN: u 6% chorych na początku choroby; może powodować porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu VII twarzowego, zaburzenia czucia i zapalenie opon mózgowych;
- Inne objawy: rozlana limfadenopatia (49%), hepatomegalia (45%) i orchidomegalia.

Diagnostyka

W celu określenia wyjściowego stanu pacjenta oraz pozaszpikowych objawów choroby w każdym przypadku konieczne jest wykonanie następujących badań diagnostycznych:

- dokładny wywiad;
- badanie przedmiotowe obejmujące miejsca zajętych lub podejrzanych węzłów chłonnych, wielkość wątroby, śledziony i jąder;
- punkcja łądźwiowa przed rozpoczęciem terapii cytoredukującej;
- zdjęcia klatki piersiowej (RTG) w dwóch rzutach: przednio–tylnym (P–A) i bocznym. Należy ocenić maksymalną średnicę śródpiersia na wysokości piątego kręgu piersiowego;
- rezonans magnetyczny (MR) lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (KT) - konieczne w przypadku, gdy wyniki są niejasne;
- prześwietlenie lewej ręki - rzut grzbietowo–dłoniowy;
- prześwietlenie łądźwiowego kręgosłupa - boczne;
- badania ultrasonograficzne (USG) szyi, śródpiersia, brzucha (i jąder, jeśli będzie to konieczne);

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

- tomografia magnetycznego rezonansu jądrowego (MR) czaszki - jeśli badania nie można wykonać, wskazana jest KT czaszki;
- EKG i echokardiografia;
- badanie neurologiczne i EEG;
- oftalmoskopia.

W zależności od indywidualnych wskazań może być konieczne przeprowadzenie dodatkowych badań według uznania zespołu leczącego pacjenta.

Leczenie i cele leczenia

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

Wszystkie nowoczesne protokoły lecznicze zawierają 4 fazy: indukcji remisji, wczesnej konsolidacji, późnej intensyfikacji remisji, postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki ośrodkowego układu nerwowego i postępowania podtrzymującego remisję. Całkowity czas trwania leczenia od rozpoczęcia indukcji do zakończenia leczenia podtrzymującego jest jednakowy dla wszystkich pacjentów leczonych w ten sposób i wynosi 104 tygodnie (24 miesiące). Ponieważ intensywne leczenie, wliczając okresy przerwy na odnowę hematopoezy, różni się nieco czasem trwania w poszczególnych ramionach i opcjach, czas trwania leczenia podtrzymującego również będzie się różnił.

Dzieci z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej leczy się według protokołu stosowanego w większości krajów europejskich - BFM ALL REZ 2002. Zgodnie z jego zaleceniami pacjentów z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej kwalifikuje się do jednej z czterech grup ryzyka w zależności od czasu wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu (bardzo wczesna, wczesna, późna); lokalizacji wznowy (szpikowa, pozaszpikowa, mieszana); immunofenotypu wznowy (T-komórkowa, nie-T-komórkowa); kariotypu wznowy (obecność lub brak rearanżacji genów bcr/abl w komórkach nowotworowych).

Przebieg naturalny i rokowanie

W fazie początkowej mogą występować tylko nieprawidłowości w badaniach krwi. W okresie zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne, czasem związane z lokalizacją nacieków w OUN, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do śmierci w ciągu kilku tygodni.

Występuje zależność rokowania od typu ALL:

1. wywodzące się z linii T – częstość remisji duża, ale obserwuje się wczesne nawroty, jeżeli leczenie nie jest dostatecznie intensywne. Konsekwentne leczenie z użyciem cyklofosfamidu i Ara-C przyczyniło się do poprawienia rokowania, jednak podtypy pre-T i z dojrzałych komórek T są nadal zaliczane do źle rokujących i stanowią wskazanie do HSCT;
2. wywodzące się z linii B – częstość całkowitej remisji jest duża, ale mimo dobrej odpowiedzi na leczenie mogą występować późne nawroty choroby (nawet po >2 latach);
3. obecność chromosomu Ph wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem co do trwania całkowitej remisji i czasu przeżycia i stanowi wskazanie do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (np. imatynibem, dasatynibem, nilotinibem) i do wczesnego ało-HSCT;
4. pre-B – przy standardowym leczeniu rokowanie jest złe; kwalifikuje się do wczesnego HSCT.

[Źródło: Hołowiecki 2010, Provan 2008, Kowalczyk 2009, Seferyńska 2005, Chybicka 2009, Jędrzejczak 2009, Raport na podstawie danych Centrum Onkologii w Warszawie: <http://85.128.14.124/krm/>.]

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Ocenianą substancją leczniczą jest erwinia asparaginaza (produkt leczniczy Erwinase), liofilizat do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0.

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Wyżej opisane świadczenie finansowane jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dodatkowe informacje o produkcie leczniczym oraz zagadnienia rejestracyjne opisane są w rozdziale 2.3.1.

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o polskie oraz zagraniczne rekomendacje kliniczne (Polskiej Unii Onkologii, Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz NCCN), jak również na podstawie opinii eksperta klinicznego, do którego z prośbą o opinię zwrócił się AOTM.

Zgodnie z opinią powyższego eksperta L-asparaginaza stanowi jeden z podstawowych leków w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Jest ona bowiem istotnym składnikiem protokołów polichemioterapii indukującej i konsolidującej u dzieci i dorosłych z ALL, a wg aktualnie rekomendowanych protokołów terapeutycznych stosowane są 3 typy L-asparaginazy (natywna postać otrzymywana z *E.coli*, forma pegylowana tejże asparaginazy oraz enzym izolowany z *Erwinia chrysantemii*).

[Źródło: *Opinia eksperta, Piątkowska -Jakubas 2008.*]

Wg Polskiej Unii Onkologii protokoły leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej składają się z 5 faz: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji oraz postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki OUN, reindukcji i postępowania podtrzymującego remisję, a najczęściej stosowanym protokołem leczenia jest program leczenia ALL IC BFM 2009. Zgodnie z tym schematem prowadzenia terapii L-asparaginazę stosuje się w fazie indukcji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji u pacjentów z wysokim ryzykiem oraz w fazie reindukcji.

W dokumencie WHO wymieniono listę leków rekomendowanych do stosowania w leczeniu ALL u dzieci i młodzieży. Obejmuje ona następujące produkty lecznicze: L-asparaginazę, busulfan, cyklofosfamid, cyklosporyna, arabinozyd cytozyny, daunorubicyna, deksametazon, doksorubicyna, etopozyd, hydrokortyzon, imatynib, leucovorin, merkaptopuryna, metotreksat, metyloprednizolon, prednizon, tioguanina oraz winkrystyna.

Zgodnie z powyższym dokumentem L-asparaginaza w podaniu i.m. jest rekomendowana do stosowania w leczeniu ALL w terapii początkowej, wspólnej dla wszystkich pacjentów (ang. steps 1), oraz w przypadku konieczności intensyfikacji dawki, bądź zapotrzebowania na alternatywne formy leku w kroku 1 i 2 (ang. steps 2 – określa dodatkowe leczenie pacjentów o wysokim ryzyku).

Dokładny opis wszystkich odnalezionych polskich oraz zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia ALL przedstawiono w **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Dodatkowo zgodnie z danymi NFZ (przekazanymi w korespondencji do AOTM), jako leki najczęściej wykazywane, jako refundowane w 2013 roku w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C.91.0 stosowano m.in. acidum levofolinicum; **asparaginasum**; calcii folinas; chlorambucilum; ciclosporinum; cladribinum; clofarabinum; cyclophosphamidum; cytarabinum; cytarabinum depocyte; darbepoetin alfa; doxorubicinum; epirubicini hydrochloridum; etoposidum; filgrastimum; fludarabini phosphas; hydroxycarbamidum; idarubicini hydrochloridum; ifosfamidum; lenograstimum; melphalanum; merkaptopurinum; mesnum; methotrexatum; octreotidum; ondansetronu; pegasparagasum; pegfilgrastim; rasburicasum; rituximabum; tioguaninum; vinblastini sulfas.

Komentarz analityków AOTM: Wyżej wymienione substancje czynne stosowane są w wielu protokołach leczenia białaczki limfoblastycznej, jak również w leczeniu wspomagającym (acidum levofolinicum; calcii folinas, lenograstimum; pegfilgrastim; rasburicasum). Jednakże świadczeniami alternatywnymi do wnioskowanego leku zgodnie z przytoczoną opinią oraz wytycznymi są inne formy asparaginazy: natywna oraz pegylowana postać L-asparaginazy otrzymywanej z *Escherichia coli*.

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Tabela 2
Opis świadczeń alternatywnych na podstawie światowych oraz polskich wytycznych dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)

Region	Organizacja, rok	Opis
USA	NCI (<i>National Cancer Institute</i>), 2013	<p>Schemat leczenia dzieci z ALL jest podzielony na następujące etapy:</p> <ol style="list-style-type: none"> terapię indukcyjną, mającą na celu uzyskanie remisji choroby, trwa ona zwykle 4 tyg., a stosuje się w czasie jej trwania chemioterapię złożoną z winkrystyny, kortykosteroidów (prednizonu lub deksametazonu), L-asparaginazy (L-ASP) oraz antracyklin, najczęściej dokсорubicyny lub daunorubicyny, przy czym zgodnie z protokołami The Children's Oncology Group (COG) nie podaje się ich w terapii indukcyjnej u chorych o standardowym ryzyku z ALL dotyczącą limfocytów B. W opinii COG czterolekowa terapia jest zarezerwowana dla chorych na ALL z wysokim ryzykiem z prekursorowych limfocytów B oraz T-ALL. <p>Wytyczne te wymieniają 3 formy L-asparaginazy, które są obecnie stosowane w leczeniu dzieci chorych na ALL:</p> <ul style="list-style-type: none"> PEG L-asparaginazę – <i>E. coli</i> L-ASP związaną kowalencyjnie z glikolem polietylenowym, stosowana najczęściej w terapii indukcyjnej oraz postindukcyjnej u nowo zdiagnozowanych pacjentów. Może być ona podawana i.m. bądź i.v., ponadto charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania w surowicy niż natywna <i>E. coli</i> L-ASP, co powoduje, że jej efekt terapeutyczny utrzymuje się przez dłuższy okres po wstrzyknięciu. <i>Erwinia</i> L-asparaginazę – jest ona standardowo stosowana u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną <i>E. coli</i> L-ASP bądź PEG-L-ASP. Jej okres półtrwania w surowicy jest znacznie krótszy niż PEG L-ASP, czy natywnej L-ASP, co wiąże się z koniecznością zwiększenia częstości jej podawania w celu podtrzymania uzyskanego efektu terapeutycznego. Udowodniono, iż zwiększona częstość stosowania tej formy L-ASP nie miało negatywnego wpływu na chorych. Natywną <i>E. coli</i> L-asparaginazę. <p>Jedynie dwie pierwsze formy L-ASP są dostępne w stanach, natomiast natywna L-ASP jest dostępna w innych dniach.</p> <ol style="list-style-type: none"> terapię postindukcyjną (po osiągnięciu całkowitej remisji choroby), na którą składa się terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna terapia oraz terapia podtrzymująca lub kontynuacja terapii. <ul style="list-style-type: none"> terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna opiera się ona głównie na chemioterapii, której intensywność zależy od grupy ryzyka. Najczęściej stosowany jest schemat programu leczenia ALL BFM, na który składają się następujące fazy: <ul style="list-style-type: none"> wczesnej konsolidacji (określanej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja), stosuje się tu cyklofosamid, cytarabinę (niskie dawki) oraz tiopuryny (merkaptopurynę lub tioguaninę); fazę śródczasowej terapii podtrzymującej (ang. <i>interim maintenance phase</i>), obejmującą wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m²) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin bądź zwiększoną dawką metotreksatu (rozpoczynając od dawki 100 mg/m²) bez stosowania ratunkowej dawki leku Leucovorin; fazę reindukcji (bądź opóźnionej intensyfikacji), która zazwyczaj opiera się na tych samych lekach co terapia indukcyjna, bądź faza wczesnej konsolidacji. <p>Schemat leczenia BFM został przyjęty przez wiele organizacji (w tym COG), przy czym zastosowano następujące zmiany:</p> <ul style="list-style-type: none"> intensyfikację leczenia dla chorych o wysokim ryzyku, poprzez dodanie dodatkowej śródczasowej terapii podtrzymującej i/lub fazę reindukcji oraz poszerzenie spektrum produktów leczniczych, stosowanych w poszczególnych fazach (dołączenie winkrystyny oraz L-asparaginazy do śródczasowej terapii podtrzymującej); eliminację lub skrócenie niektórych faz u chorych z niższym ryzykiem w celu minimalizacji ostrej oraz długoterminowej toksyczności. <p>Ponadto wiele innych grup stosuje innych schemat terapii postindukcyjnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> POG (ang. <i>Pediatric Oncology Group</i>): zakłada intensyfikację leczenia poprzez terapię wysokimi dawkami antymetabolitów (np.: wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m²) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin), bez zastosowania fazy reindukcji/opóźnionej intensyfikacji; DFCI: zakłada leczenie L-ASP przez 20-30 tyg. począwszy od 7 tyg. leczenia, podawanej w połączeniu z terapią podtrzymującą (winkrystyna/deksametazon, niskie dawki metotreksatu, merkaptopuryny, podawanej nocą), natomiast nie obejmuje opóźnionej fazy intensyfikacyjnej, jednakże zalecają podawanie dodatkowych dawek dokсорubicyny (zamiast metotreksatu) w czasie fazy intensyfikacji u chorych z wysokim ryzykiem. <ol style="list-style-type: none"> terapię podtrzymującą, w przebiegu której większość protokołów zawiera codzienne stosowanie merkaptopuryny (6-MP) oraz cotygodniowe doustne lub pozajelitowe podawanie metotreksatu (MTX).
USA	NCCN (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>), 2013	<p>NCCN zaleca stosowanie następujących schematów poszczególnych etapów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia indukcyjna – składa się na nią kombinacja winkrystyny, antracyklin (daunorubicyny, dokсорubicyny), kortykosteroidów (np.: prednizonu, deksametazonu) z lub bez L-asparaginazy i/lub cyklofosfamidu. Ponadto często w celu profilaktyki zdarzeń niepożądanych w obrębie CNS stosuje się dodatkowo antymetabolity, tj.: metotreksatu, cytarabinę i/lub merkaptopuryny. Stosuje się schematy czterolekowe (BFM/COG), złożone z winkrystyny, antracyklin, kortykosteroidu i L-asparaginazy. Ponadto w schemacie CALGB do powyższych 4 produktów leczniczych dołącza się jeszcze cyklofosamid; terapia konsolidacyjna – stosuje się w niej wysokie dawki metotreksatu, cytarabiny, merkaptopuryny, L-asparaginazy (stosowane jako część fazy konsolidacji bądź intensyfikacji u dzieci);

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Region	Organizacja, rok	Opis
		<ul style="list-style-type: none"> • terapia podtrzymująca – w czasie której zaleca się stosowanie metotreksatu (zazwyczaj w połączeniu z okresową winkrystyną i kortykosteroidami) przez 2 lata u dorosłych i 2-3 lata u dzieci; • terapia celowana – zalecana jest do stosowania jako część terapii indukcyjnej, konsolidacyjnej i/lub podtrzymującej w leczeniu nowo rozpoznanej ALL oraz nawracającej lub odpornej ALL m.in. u chorych na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia (selektywne inhibitory kinazy tyrozynowej), czy też u chorych na B- ALL (ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa) z ekspresją CD-20, szczególnie dojrzałą B-cell ALL (przeciwciała monoklonalne przeciwko CD20 np. rytuksymab), a także nawracającej odpornej T-ALL (ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa) (nelarabina). <p>NCCN zaleca stosowanie PEG L-ASP w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia w wieku 15-39 r.ż. (AYA, ang. <i>Teenage and Young Adults</i> – nastolatki i młodzi dorośli), jako element protokołu COG AALL-0031- jako element terapii indukcyjnej; • wszystkich chorych z nieobecnością chromosomu Filadelfia, jako element terapii indukcyjnej, w większości z protokołów leczenia; • ratunkowym w nawracającej lub odpornej ALL z nieobecnością chromosomu Filadelfia, zgodnie z protokołem Augmented hyper-CVAD. <p>Wytyczne NCCN rekomendują zaprzestanie stosowania L-ASP, w przypadku stwierdzenia reakcji toksyczności dotyczących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólnoustrojowych reakcji alergicznych (w dowolnych stopniu nasilenia), bądź anafilaksji – wówczas zalecają zaprzestanie stosowania PEG L-ASP oraz zamianę na Erwinia L-ASP; • zapalenia trzustki w 3 i 4 stopniu nasilenia – rekomendują ostateczne zaprzestanie podawania wszystkich form L-ASP; • transferasemii wątroby w 3 i 4 stopniu nasilenia, przy zwiększeniu się poziomu aminotransferazy alaninowej lub glutaminowej > 20,0 x GGN (górna granica normy, ULN, ang. <i>upper limit of normal</i>), lub gdy zmniejszenia stopnia toksyczności poniżej 2 stopnia zajmie dłużej niż 1 tyg.; • zakrzepicy oraz krwotoku w CNS – zaleca się definitywne zaprzestanie stosowania wszystkich form L-ASP.
Wielka Brytania	PBCRN (ang. <i>Pan Birmingham Cancer Research Network</i>), 2011	<p>Zgodnie z wytycznymi u <u>chorych w wieku 25-65 lat na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nieobecnością chromosomu Filadelfia</u> rekomenduje się stosowanie chemioterapii indukcyjnej, oraz po przebyciu intensywnego leczenia zakwalifikowanie go do allogenicznego przeszczepu. Natomiast w przypadku, gdy stan pacjenta uniemożliwia przebiecie intensywnej terapii indukcyjnej (z powodu stanu sprawności, wieku > 65 r.ż., chorób współistniejących) wytyczne te zalecają stosowanie najlepszego leczenia podtrzymującego w tym transfuzji, bądź też zmniejszenie intensywności chemioterapii.</p> <p><u>Natomiast u chorych w wieku 16-24 r.ż. z nieobecnością chromosomu Filadelfia</u>, konieczne jest stosowanie dostosowanego do wieku protokołu pediatrycznego oraz włączanie tych chorych do badań klinicznych.</p> <p><u>Chorym na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia</u> opisywane wytyczne zalecają stosowanie imatynibu w dawce 600 mg/d. począwszy, jak najszybciej jest to możliwe, od chwili potwierdzenia statusu BCR-ABL Ph +, i kontynuować je do momentu przeszczepu, bądź progresji choroby. Przerwanie leczenia należy też rozważyć, jeżeli nie stwierdzi się remisji choroby po 2 cyklach chemioterapii w połączeniu z imatynibem. Inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji (dasatynib i nilotinib) wykazały w badaniach klinicznych skuteczność w leczeniu ratunkowym dla chorych z nawracającą oporną ALL, jednak nie są one zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi. Ponadto, jeżeli tylko jest to możliwe zaleca rekomenduje się przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu.</p> <p>Wytyczne te zalecają również stosowanie leczenia wspomagającego (tj. allopurinol, rasbirykaza) u wszystkich chorych na ALL.</p>
Polska	PUO (Polska Unia Onkologii), 2011	<p>Protokoły leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej składają się z 5 faz: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji oraz postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki OUN, reindukcji i postępowania podtrzymującego remisję. W Polsce stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2009, w którym to plan leczenia jest uzależniony od grupy ryzyka, do której zakwalifikuje się chorego. Poniżej opisano poszczególne etapy leczenia ALL, oraz przedstawiono schemat programu leczenia ALL IC BFM 2009</p>

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Region	Organizacja, rok	Opis
		<p>Schemat programu ostrej białaczki limfoblastycznej IC BFM 2009; SR (ang. <i>standard risk</i>) - standardowe ryzyko; IR (ang. <i>intermediate risk</i>) - pośrednie ryzyko; HR (ang. <i>high risk</i>) - wysokie ryzyko; Aug IB- protokół IB Augmented; SCT (ang. <i>stem cell transplantation</i>) - transplantacja komórek krwiotwórczych; 6-MP - 6-merkaptopuryna; MTX - metotreksat</p> <p>Terapia indukcyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • protokół IA – stosowany u wszystkich innych chorych: z grupy standardowego ryzyka z prekursorowych limfocytów T/ z grupy pośredniego ryzyka/z grupy wysokiego ryzyka (SR-T/IR/HR ALL), a w jego przebiegu stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> ○ prednizon (PRED) p.o./i.v. 60 mg/m²/d., dzień 1.–36.; ○ winkrystyna (VCR) i.v. 1,5 mg/m²/d., dzień 8., 15., 22., 29 (maks. 2 mg); ○ daunorubicyna (DNR) p.i. (1 h) (4 dawki) po 30 mg/m²/d., dzień 8., 15., 22., 29.; ○ L-asparaginaza (L-ASP) (E. coli - MEDAC/KYOWA) p.i. (1 h) 5000 j./m²/d., dzień 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30., 33.; ○ metotreksat (MTX IT dzień 1., 15., (18.), (26.), 34. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg); • protokół IA' – stosowany u chorych z ALL z grupy standardowego ryzyka (SR) z prekursorowych limfocytów B (BCP-ALL), a w jego przebiegu stosuje się tylko 2 dawki (DNR) po 30 mg/m², poza tym jego przebieg jest identyczny z protokołem IA. <p>Wczesna intensyfikacja (stosowana u wszystkich pacjentów):</p>

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Region	Organizacja, rok	Opis
		<ul style="list-style-type: none"> • protokół IB – będący standardowym postępowaniem u pacjentów ze wszystkich grup (SR, IR, HR), ma on następujący przebieg: <ul style="list-style-type: none"> ○ cyklofosfamid (CPM) p.i. (1 h) 1000 mg/m²/d., dzień 36., 64.; ○ (+ MESNA) 400 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8; ○ cytarabina (ARA-C) i.v. 75 mg/m²/d., dzień 38.–41., 45.–48., 52.–55., 59.–62.; ○ 6-merkaptopuryna (6-MP) p.o. (28 d.) 60 mg/m²/d., dzień 36.–63.; ○ MTX IT dzień 45., 59. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg); • protokół IB Augmented – może być stosowany w grupie chorych IR oraz HR: <ul style="list-style-type: none"> ○ CPM p.i. (1 h) 1000 mg/m²/d., dzień 36., 64.; ○ (+ MESNA) 400 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8; ○ ARA-C i.v. 75 mg/m²/d., dzień 37.–40., 44.–47., 65.–68., 72.–75.; ○ 6-MP p.o. (28 d.) 60 mg/m²/d., dzień 36.–49. i 64. – 77.; ○ MTX IT dzień 37., 44., 51., 58. (dawka MTX uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg); ○ VCR i.v. 1,5 mg/m²/d., i.v. (dsm: 2 mg), dzień 50., 57., 78., 85.; ○ L-ASP (E. coli L-asparaginase) 5000 j./m²/d., p.i., ponad 1 h, dzień 50., 52., 54., 57., 59., 61., 78., 80., 82., 85., 87., 89. (12 dawek). <p>Konsolidacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • protokół M – stosuje się go u chorych w grupie SR/IR, T-ALL oraz może być podawany chorym z grupy IR preB ALL w przypadku randomizacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ 6-MP p.o. 25 mg/m²/d., dzień 1.-56.; ○ MTX p.i. (24 h) 10% w 0,5 h 5000 mg/m² 90% w 23,5 h, dzień 8., 22., 36., 50.; ○ LCV - Rescue 15 mg/m² i.v. x 3 o godz. +42, +48, +54; ○ MTX IT dzień 8., 22., 36., 50. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg); • protokół mM – stosuje się go u chorych na białaczkę preB z grupy SR i IR, a od protokołu M różni się jedynie dawką MTX wynoszącą 2 g/m². <p>Konsolidacja (grupa HR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • blok HR-1' – rozpoczyna się po 2 tyg. przerwy po zakończeniu etapu indukcji, natomiast pomiędzy kolejnymi blokami stosuje się 2 tyg. przerwy licząc od 6. dnia każdego bloku (w celu poprawy stanu ogólnego chorego): <ul style="list-style-type: none"> ○ deksametazon (DEXA) p.o./i.v. 20 mg/m²/d., dzień 1.–5.; ○ VCR i.v. 1,5 mg/m²/d. (maks. 2 mg), dzień 1. i 6.; ○ HD ARA-C (ang. <i>high-dose ARA-C</i>) p.i. (3 h) 2 g/m² x 2, dzień 5.; ○ HD MTX p.i. (24 h) 5 g/m², dzień 1.; ○ LCV-rescue (Leucovorin) 15 mg/m² i.v. x 3 o godz. +42, +48, +54; ○ CPM p.i. (1 h) 200 mg/m² x 5, dzień 2.–4.; ○ (+ MESNA) 70 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8; ○ L-ASP p.i. (natywna E. Coli ASP) (2 h) 25 000 jm./m², dzień 6. ○ MTX/ARA-C/PRED IT 1 h przed rozpoczęciem podawania HD MTX (dawka w zależności od wieku: 12/30/10 mg ≥ 3. r.ż., 10/26/8 mg ≥ 2. < 3. r.ż., 8/20/6 mg ≥ 1. < 2. r.ż., 6/16/4 mg < 1. r.ż.); • blok HR-2': <ul style="list-style-type: none"> ○ DEXA p.o./i.v. jak w bloku HR-1'; ○ VDS (Vindesine) i.v. 3 mg/m²/d. (maks. 5 mg), x 2, dzień 1. i 6.; ○ DNR p.i. (24 h) 30 mg/m²; ○ HD-MTX p.i. (24 h) jak w bloku HR-1'; ○ LCV Rescue i.v. jak w bloku HR-1'; ○ ifosfamid (IFO) p.i. (1 h) 800 mg/m² x 5, dzień 2.–4.; ○ (+ MESNA i.v.) 300 mg/m² x 3 o godz. 0, +4, +8; ○ L-ASP p.i. jak w bloku HR-1'; ○ DNR p.i. (24 h) 30 mg/m², dzień 5.; ○ MTX/ARA-C/PRED IT jak w bloku HR-1'; • Blok HR-3'

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Region	Organizacja, rok	Opis
		<ul style="list-style-type: none"> ○ DEXA p.o./i.v. jak w bloku HR-1¹; ○ HD-ARA-C p.i. (3 h) 2000 mg/m² x 4, dzień 1. i 2. (q 12 godz.); ○ L-ASP p.i. jak w bloku HR-1¹; ○ etopozyd (VP-16) p.i. 100 mg/m², dzień 3.–5.; ○ MTX/ARA-C/PRED. IT. jak w bloku HR-1¹. <p>Terapia reindukcyjna (stosowana u chorych z grupy SR, IR, HR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>protokół II:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ DEXA p.o./i.v. 10 mg/m²/d., dzień 1.–21.; ○ VCR i.v. 1,5 mg/m²/d., dzień 8., 15., 22., 29. (maks. 2 mg); ○ DOX p.i. (1 h) 30 mg/m²/d., dzień 8., 15., 22., 29.; ○ L-ASP (natywne E. coli ASP) p.i. (1 h) 10 000 jm./m²/d., dzień 8., 11., 15., 18.; ○ CPM p.i. (1 h) 1000 mg/m²/d., dzień 36.; ○ (+ MESNA) 400 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8; ○ ARA-C i.v. 75 mg/m²/d., dzień 38.–41., 45.–48.; ○ 6-tioguanina (6-TG) p.o. 60 mg/m²/d., dzień 36.–49.; ○ MTX IT dzień (1.), (18.), 38., 45. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg). <p>Leczenie podtrzymujące (stosowane u chorych z grupy SR/IR/HR): Po 2 tyg. od zakończenia ostatnich intensywnych etapów leczenia pacjenci z ALL, z wyjątkiem chorych z grupy HR zakwalifikowanych do allogenicznego przeszczepu szpiku (allo-SCT, ang. <i>allogenic stem cell transplantation</i>), muszą otrzymywać doustne leczenie podtrzymujące (MT, ang. <i>maintaining treatment</i>) z codziennymi dawkami 6-MP i 1x/tydz. MTX. Całkowity czas leczenia od rozpoczęcia indukcji do zakończenia MT jest jednakowy dla wszystkich pacjentów i wynosi 104 tygodnie (24 miesiące). Ponieważ intensywne leczenie, wliczając okresy przerwy na odnowę hematopoezy, różni się w pewnym stopniu czasem trwania w poszczególnych ramionach i opcjach, okres MT również będzie się różnił.</p>
Świat	WHO (World Health Organisation), 2011	<p>Zgodnie z dokumentem WHO L-asparaginaza w podaniu i.m. jest rekomendowana do stosowania w leczeniu ALL w terapii początkowej, wspólnej dla wszystkich pacjentów (ang. <i>steps 1</i>), oraz w przypadku konieczności intensyfikacji dawki, bądź zapotrzebowania na alternatywne formy leku w kroku 1 i 2 (ang. <i>steps 2</i> – określa dodatkowe leczenie pacjentów o wysokim ryzyku).</p> <p>Ponadto lista rekomendowanych do stosowania leków w leczeniu ALL u dzieci i młodzieży obejmuje następujące produkty lecznicze: busulfan, cyklofosfamid, cyklosporyna, arabinozyd cytozyny, daunorubicyna, deksametazon, doksorubicyna, etopozyd, hydrokortyzon, imatynib, leucovorin, merkaptopuryna, metotreksat, metyloprednizolon, prednizon, tioguanina oraz winkrystyna.</p>

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckich

Ekspert	Stanowisko
Prof. J. Kowalczyk - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	W Polsce odnotowuje się ok. 200 nowych zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną, a wskazania do zastosowania Erwinia asparaginazy mogą zachodzić u 50-60 pacjentów rocznie.

Z danych otrzymanych z NFZ wynika, że w latach 2010 – 2013 wydano 64 zgody na leczenie asparaginazą w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Wg danych przekazanych przez Prezesa NFZ wynika, iż w 2010 roku było to 16 pacjentów na łączną kwotę 503671,89 zł, w 2011 roku 17 pacjentów na kwotę 331427,66 zł w 2012 roku 18 pacjentów wartość zgód oszacowano na 837015,44 zł oraz wg danych z pisma datowanego na 30 września 2013 roku wydano zgody dla 13 pacjentów na kwotę 698509,50 zł.

Komentarz analityka AOTM: W zestawieniu przekazanym przez NFZ nie wskazano nazwy handlowej produktu leczniczego, a jedynie ogólną nazwę substancji czynnej jako „asparaginase”. Taki sposób przedstawienia danych uniemożliwia powiązanie nazwy substancji czynnej z nazwą produktu handlowego.

Ponadto należy pamiętać, iż substancja czynna asparaginaza jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Szczegółowe zestawienie przedstawiono w podrozdziale 5.1.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Erwinase.

Tabela 4 Opis wnioskowanej interwencji [źródło: ChPL Erwinase]

Nazwa produktu leczniczego	Erwinase (asparaginaza izolowana z <i>Erwinia chrysanthemi</i> ; <i>Erwinia</i> L-asparaginaza)
Zarejestrowane dawki i postać	10,000 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do iniekcji
Wskazania do stosowania	Erwinase jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z <i>Escherichia coli</i> u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzym mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem Erwinase jako enzymem immunologicznie odrębnym.
Dawkowanie i sposób podawania	Erwinase może być podawana dożylnie, domięśniowo lub podskórnie. W odniesieniu do aktualnych uznanych protokołów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej należy uzyskać informacje na temat dawki, droga i częstość podawania leku.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Specjalne ostrzeżenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erwinase powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy hematologów/onkologów z z zastosowaniem odpowiednich urządzeń laboratoryjnych w zakresie monitorowania jego stosowania. - L-asparaginaza jest białkiem bakteryjnym i wielokrotne stosowanie może więc prowadzić do reakcji uczulających <p>Specjalne ostrzeżenia przed podaniem</p> <p>Erwinase powinna być podana bez przerwy. Jeśli jednak przerwania nie można uniknąć, leczenie należy wznowić od niskiej dawki, 300 jednostek/m²/dzień (10 jednostek / kg / dzień) a następnie stopniowo zwiększać do pełnej dawki w ciągu pięciu dni, jeśli leczenie jest tolerowane.</p> <p>Dla L-asparaginazy, w doświadczeniach na zwierzętach odnotowano działanie immunosupresyjne. W związku z powyższym, przed stosowaniem tego leku należy rozważyć ryzyko ewentualnego wystąpienia infekcji.</p> <p>Konieczne jest monitorowanie przed i w trakcie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziomu amylazy, lipazy w surowicy krwi i/lub poziomu insuliny – powinny być one monitorowane w celu wykluczenia hiperglikemii i ciężkiego zapalenia trzustki. Hiperglikemia może być leczona insuliną, w

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

	<p>razie potrzeby</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rutynowe badania krzepnięcia mogą być wykonywane przed rozpoczęciem leczenia . Jeśli występuję (znaczną) koagulopatia objawowa należy wstrzymać leczenie z zastosowaniem L –asparaginazy do chwili jej wyleczenia, a następnie kontynuować zgodnie z protokołem. -Testy czynności wątroby należy regularnie wykonywać w trakcie leczenia. - Należy kontrolować badania czynności nerek oraz stężenie kwasu moczowego w surowicy
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - Wcześniejsza reakcja alergiczna na <i>Erwinia</i> asparaginazę - Poprzedni epizod ostrego zapalenia trzustki związanego z terapią L-asparaginazą. - Ciąża i karmienie piersią
Interakcje z innymi produktami	<ul style="list-style-type: none"> - L-asparaginazy nie wolno mieszać z innymi lekami przed podaniem. - Jednoczesne stosowanie L-asparaginazy i leków wpływających na czynność wątroby może zwiększać ryzyko zmiany parametrów czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności AspAT, ALAT, bilirubina). - L-asparaginazy może zmniejszyć lub znieść wpływ metotreksatu jest na komórkach nowotworowych, efekt ten utrzymuje się tak długo, jak w osoczu poziom asparaginy w osoczu jest obniżony. Nie należy stosować metotreksatu z, lub po stosowaniu L-asparaginazy, w czasie gdy poziom asparaginy jest poniżej normy. - Jednoczesne stosowanie prednizonu i L-asparaginazy może zwiększać ryzyko zmiany parametrów krzepnięcia (spadek np. poziomu fibrynogenu i ATIII). - Podawanie winkrystyny równocześnie z lub bezpośrednio przed leczeniem L-asparaginazy może być związana ze zwiększoną toksycznością i zwiększonym ryzykiem anafilaksji.

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt leczniczy Erwinase nie jest obecnie zarejestrowany na terenie Polski. Ponadto nie jest on dopuszczony do obrotu w Europie na drodze procedury centralnej [Źródło: strony internetowe: URPL, EMA (data dostępu 17.10.2013r.)].

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji rządowych w innych państwach stwierdzono, iż oceniany lek Erwinase w dawce 10 000 IU/fiolkę jest dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu na terenie:

- Holandii (numer dopuszczenia do obrotu: RVG 16986, data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 16 września 1997 r.) [Źródło: strona internetowa MEB (data dostępu: 17.10.2013 r.)];
- Irlandii (numer dopuszczenia do obrotu: PA1020/002/001, data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 18 września 1998 r.; data przedłużenia pozwolenia: 18 września 2008 r.) [Źródło: ChPL Erwinase, strona internetowa IMB (data dostępu: 17.10.2013 r.)];
- USA (nazwa handlowa: Erwinaze; numer dopuszczenia do obrotu: (BLA) 125359; data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 18 listopada 2011 r.; rejestracja jako lek sierocy, we wskazaniu: leczenie chorych na ALL, u których rozwinęła się reakcja nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazę) [Źródło: strona internetowa FDA (data dostępu: 17.10.2013 r.)].

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z dokumentem Charakterystyka Produktu Leczniczego Erwinase¹ wskazania do stosowania obejmują:

- Erwinase jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.
- Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z *Escherichia coli* u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzym mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem Erwinase jako enzymem immunologicznie odrębnym.

¹ Summary of Product Characteristics Erwinase 10,00 Units Powder for solution for injection Date printed 28/05/2012 CRN2103398

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniossek

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia ocenianym wskazaniem jest leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10 C91.0).

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela 5 Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie - wg eksperta

Ekspert	Stanowisko
Prof. J. Kowalczyk - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Ponadto <i>Erwinia</i> L-asparaginasa może być stosowana u pacjentów z niektórymi postaciami niezłośliwego chłoniaka (T-komórkowy i preB-komórkowy) – ok. 20 pacjentów rocznie poniżej 18 r.ż oraz chorzy poniżej 18 r.ż leczeni z powodu nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej – ok. 10 rocznie

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Erwinase (*Erwinia* asparaginaza) nie była wcześniej oceniana przez AOTM.

[Źródło: strona internetowa AOTM: <http://www.aotm.gov.pl/index.php>]

2.3.2. Komparatory

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

Tabela 6 Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu - wg eksperta

Ekspert	Stanowisko
Prof. J. Kowalczyk - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	W I linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, niezłośliwego chłoniaka T- lub preB-komórkowego oraz w nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej stosuje się natywną postać L-asparaginazy <i>E.coli</i> – u 100% dzieci. Natomiast w przypadku wystąpienia alergii u ok. 40% dzieci podaje się PEG-Asparaginazę (Oncaspar). W przypadku uczulenia na Oncaspar stosuje się <i>Erwinia</i> asparaginazę (ok. 20-30% dzieci).

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

Tabela 7 Interwencje które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję - wg eksperta

Ekspert	Stanowisko
Prof. J. Kowalczyk - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	AOTM: Ekspert kliniczny nie odniósł się do pytania.

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

Tabela 8 Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce- wg eksperta

Ekspert	Stanowisko
Prof. J. Kowalczyk - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	AOTM: Ekspert kliniczny nie odniósł się do pytania.

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

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

Tabela 9 Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce - wg eksperta

Ekspert	Stanowisko
Prof. J. Kowalczyk - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	AOTM: Ekspert kliniczny nie odniósł się do pytania.

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

Tabela 10 Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce - wg eksperta

Ekspert	Stanowisko
Prof. J. Kowalczyk - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Protokół ALL IC BFM 2009 rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej Protokół EURO-LB-02 rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej w leczeniu niezłazmicznego chłoniaka T- i preB-komórkowego Protokół IntReAll 2010 rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej w leczeniu nawroty ostrej białaczki limfoblastycznej

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

Nie dotyczy. W AOTM nie procedowano wniosków, które wiązałyby się merytorycznie z niniejszą oceną.

3. Opinie ekspertów

Tabela 11. Opinia eksperta

Ekspert	Stanowisko
<p>Prof. J. Kowalczyk - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</p> <p>L-asparaginaza jest podstawowym lekiem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Wg aktualnie rekomendowanych protokołów terapeutycznych stosowane są 3 typy L-asparaginazy: natywna postać otrzymywana z <i>Escherichia coli</i>, forma pegylowana natywnej asparaginazy <i>E-coli</i> oraz enzym izolowany z <i>Erwinia chryzantemii</i> określana jako Erwinia asparaginaza. W pierwszej linii leczenia stosuje się natywne postaci L-asparaginazy <i>E-coli</i>. Ponieważ u ok. 30% pacjentów leczonych asparaginazą <i>E-coli</i> dochodzi do powstawania przeciwciał, które powodują reakcje nadwrażliwości (do wstrząsu anafilaktycznego włącznie) oraz tzw. „niemą inaktywację”, u pacjentów wykazujących cechy nadwrażliwości konieczne jest przejście na inny produkt, aby zachować skuteczność terapeutyczną enzymu. W Polsce w przypadku nadwrażliwości na natywną postać <i>E-coli</i> asparaginazy, w drugiej linii stosujemy pegylowaną postać, a w przypadku wystąpienia również i na nią uczulenia zalecane jest stosowanie <i>Erwinia</i> asparaginazy. Brak dostępności Erwinia asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej.</p> <p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</p> <p>Nie mam argumentów przeciw finansowaniu teku ze środków publicznych.</p> <p>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych</p> <p>Moim zdaniem, aby utrzymać obecne wyniki leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, konieczne jest umożliwienie stosowania w określonych przypadkach <i>Erwinia</i> asparaginazy finansowanej ze środków publicznych. Przy braku finansowania prawdopodobnie część dzieci z alergią na natywne postaci leku nie będzie miała kontynuacji leczenia L-asparaginazą.</p>

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych zostało przeprowadzone:

- w bazach bibliograficznych:
 - MEDLINE (przez PubMed);
 - Embase (przez platformę Ovid);
- na stronach baz wytycznych: TRIP Database (www.tripdatabase.com), National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) oraz Guidelines International Network (www.g-i-n.net);
- zasobach internetowych towarzystw medycznych.

W wyniku powyższego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych zagranicznych i polskich organizacji, w tym wytyczne Polskiej Unii Onkologii dotyczące leczenia ALL. W 4 z nich (w tym wytycznych PUO z 2011 r.) L-asparaginaza była rekomendowana do stosowania w większości faz leczenia ALL, przy czym jedynie wytyczne NCCN oraz NCI z 2013 roku odnosiły się bezpośrednio do ocenianego produktu leczniczego (leku Erwinase) i zalecały jego stosowanie w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości (zgodnie z treścią wytycznych NCCN: uogólnionych reakcji alergicznych lub anafilaksji) na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z *E.coli*.

Dodatkowo wytyczne NCI z 2013 r. podkreślają, iż przy zmianie stosowanej formy L-asparaginazy (natywnej czy pegylowanej postaci) na *Erwinia* L-asparaginazę konieczne jest zwiększenie częstości jej dawkowania w celu podtrzymania uzyskanego efekty terapeutycznego, z uwagi na krótszy okres półtrwania w surowicy krwi *Erwinia* L-asparaginazy. Udowodniono ponadto, iż zwiększona częstość stosowania tej formy L-ASP nie miała negatywnego wpływu na chorych.

Natomiast w wytycznych PUO z 2011 roku nie przedstawiono rekomendacji odnoszących bezpośrednio do podawania ocenianego leku. Jednakże zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce lek Erwinase jest podawany w przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej na PEG-Asparaginazę, która jest stosowana z kolei w przypadku wystąpienia alergii na natywną postać L-asparaginazy, otrzymanej z *E.coli*.

Dokładny opis odnalezionych wytycznych znajduje się w Tabeli 2, w podrozdziale 2.2.2.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 15 października 2013 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Przeszukano strony następujących instytucji:

- HAS - Haute Autorité de Santé;
- SMC - Scottish Medicines Consortium;
- Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence;

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania Erwinase (*Erwinia* L-asparaginase) w ocenianym wskazaniu.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Asparaginasa we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna, zaklasyfikowana wg ICD-10 do kodu C91.0 jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Wg danych przekazanych przez Prezesa NFZ w latach 2010 - 2013 (dane przekazane pismem znak NFZ/CF/DGL/2013/073/0304/W/26931/TC w dniu 30.09.2013 r.) wskazują, że wydano 64 zgody na leczenie asparaginazą w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Wg danych przekazanych przez Prezesa NFZ wynika, iż w roku 2010 było to - 16 pacjentów na łączną kwotę 503671,89 zł, w roku 2011 - 17 pacjentów na kwotę 331427,66 zł w roku 2012 - 18 pacjentów wartość zgód oszacowano na 837015,44 zł oraz wg danych z pisma datowanego na 30 września 2013 roku wydano zgody dla - 13 pacjentów na kwotę 698509,5 zł.

Ponadto liczba wniosków na leczenie asparaginazą w ramach ww. wynosiła w roku 2010 - 32 wnioski, w roku 2011-27 wniosków, w roku 2012 55 wniosków oraz wg danych pisma NFZ datowanego na 30.09.2013 w 2013 roku – 29 wniosków.

Komentarz analityka AOTM: W zestawieniu przekazanym przez NFZ nie wskazano nazwy handlowej produktu leczniczego, a jedynie ogólną nazwę substancji czynnej jako asparaginase. Taki sposób przedstawienia danych uniemożliwia powiązanie nazwy substancji czynnej z nazwą produktu handlowego.

Ponadto należy pamiętać, iż substancja czynna asparaginase jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W tabeli poniżej przedstawiono produkty handlowe zawierające w składzie asparaginazę i asparaginazę pegylowaną, które są finansowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wskazania wg ICD-10 do finansowania ze środków publicznych:

- asparaginazy obejmują kody: C82, C83; C84;C85;C88;**C91**;C92.
- pegasparaginasy obejmują kody: C82, C83; C84;C85;C88;**C91**;C92

Tabela 12. Zestawienie informacji o refundacji asparaginasum i pegasparaginasum

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność
Grupa limitowa 1001.0, Asparaginasum							
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.s.subs.	5909990945528	1933,2	2049,19	2049,19	bezpłatne
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.s.subs.	5909990945429	1393,2	1476,79	1476,79	bezpłatne
Grupa limitowa 1033.0, Pegasparagasum							
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	5909990950812	5238	5552,28	5552,28	bezpłatne

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

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

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania Erwinase we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna ze środków publicznych w innych krajach.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań dotyczących stosowanie leku Erwinase w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, wykonano wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed);
- EMBASE (poprzez platformę Ovid);
- The Cochrane Library.

Strategie wyszukiwania zamieszczono w rozdziale. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** natomiast przebieg przeprowadzonej selekcji badań przedstawiono na schemacie PRISMA (rozdział. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**)

Do analizy klinicznej włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności: w pierwszej kolejności metaanalizy oraz przeglądy systematyczne, a w przypadku ich braku - badania pierwotne.

Tabela 13

Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego (opracowanie własne)

PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (niezależnie od wieku chorych)	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia.
Interwencja	Lek Erwinase	Inna niż produkt leczniczy Erwinase.
Komparator	Inna forma L-asparaginazy	Inny niż określono w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	Nie określono	Nie określono
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> • metaanalizy, przeglądy systematyczne; • w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych, badania eksperymentalne (RTC). 	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy niesystematyczne; • artykuły poglądowe, opinie; • badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii; • badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim oraz francuskim; • badania na ludziach. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia; • badania publikowane w formie abstraktu lub posteru; • badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, in vitro, bądź liniach komórkowych.

W wyniku przeprowadzonego przez analityków AOTM przeglądu systematycznego nie odnaleziono metaanaliz oraz przeglądów systematycznych, natomiast przyjęte kryteria włączenia spełniały 2 badania randomizowane (3 publikacje), zaprojektowane w celu m.in.: bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *Erwinia* asparaginazy względem *E.coli*-asparaginazy. Są to: badanie *Moghrabi 2007* oraz badanie 58881 (publikacje: *Duval 2002* i *Vilmer 2000*).

Dodatkowo do oceny bezpieczeństwa stosowania leku Erwinase włączono badanie *Eden 1990*, w którym oceniany produkt leczniczy podawano chorym, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na *E.coli*-ASP oraz dokonano porównania toksyczność stosowania *Erwinia*-ASP względem *E.coli*-ASP.

Ponadto w analizie klinicznej opisano wyniki oraz wnioski z 3 publikacji, przytoczonych przez eksperta klinicznego w jego opinii. Są to 2 badania nierandomizowane: *Vrooman 2010* oraz *Kwok 2006*, jak również 1 opracowanie wtórne: *Pieters 2011*.

Ograniczenia analizy:

- brak przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących ocenianego leku w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej;

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

- mała liczba randomizowanych badań pierwotnych porównujących stosowanie *Erwinia*-ASP względem *E.coli*-ASP;
- brak szczegółowego opisu metodyki włączonych badań, umożliwiającego określenie przyjętej hipotezy badawczej, czy też zastosowanych metod randomizacji pacjentów;
- odnalezione badania zostały przeprowadzone na populacji chorych do 18 r.ż.

6.1.2. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych (zawierających bądź nie metaanalizę wyników) odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego Erwinase u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL). W związku z powyższym analizę kliniczną opracowano w oparciu o wyniki odnalezionych badań pierwotnych, spełniających kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego.

Metodykę włączonych do niniejszego przeglądu badań pierwotnych opisano w poniższej tabeli.

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Tabela 14

Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy efektywności klinicznej leku Erwinase w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej ICD-10 C.91.0.

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Moghrabi 2007</p> <p>Źródło finansowania: grant PO1 CA 68484, finansowany przez <i>National Cancer Institute of the National Institutes of Health</i></p>	<p>Badanie: randomizowane (ze względu na różne elementy terapii)*; przeprowadzone w 9 ośrodkach; Mediana okresu leczenia: 5,7 lat, przy czym dla chorych zrandomizowanych pod względem form ASP mediana okresu obserwacji wynosiła 6,5 roku.</p>	<p>Chorzy otrzymywali leczenie zgodne z protokołem 95-01, poniżej opisano jedynie dawkowanie dotyczące form asparaginazy (chorych zrandomizowano do 2 grup: 1 Asparaginaza <i>Erwinia</i>; 2. Asparaginaza <i>E.coli</i>). Dawkowanie było identyczne w obu zrandomizowanych grupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Faza indukcji: Asparaginaza 25 000 IU/m² x 1 dawka, dnia 4; Faza intensyfikacji: Asparaginaza: 25 000 IU/m² i.m. co tydzień przez 20 tyg. <p>W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej na podawaną formę asparaginazy w fazie intensyfikacji chorym z grupy 1. dalsze leczenie prowadzono za pomocą ASP <i>E.coli</i> w dawce 25 000 IU/m² co tydz., natomiast u chorych z grupy 2. leczenie zmieniano na ASP <i>Erwinia</i> 25 000 IU/m² 2x/tydz.</p> <p>Jeżeli u chorych ponownie wystąpiła reakcja alergiczna dalsze leczenie prowadzono za pomocą PEG asparaginazy (2500 IU/m²/dawkę).</p> <p>Terapię asparaginazą kontynuowano do chwili wystąpienia łagodnego zapalenia trzustki bądź zakrzepicy żył głębokich, a ostatecznie ją przerywano w przypadku stwierdzenia ciężkiego zapalenia trzustki (ból brzucha przez co najmniej 72 godz. z podwyższonymi enzymami trzustkowymi), bądź alergii na wszystkie trzy preparaty ASP.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 0-18 r.ż.; nowo zdiagnozowana ALL; <p><u>Charakterystyka:</u></p> <p>Chorych podzielono w momencie diagnozy w zależności od grupy ryzyka na:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorych ze standardowym ryzykiem (SR, n=272); chorych z wysokim ryzykiem (HR, n=219) <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Liczba wszystkich chorych włączonych do badania: N=491</p> <p>Liczba chorych zrandomizowanych pod względem rodzaju ASP <i>Erwinia</i> vs. ASP <i>E.coli</i>, odpowiednio n₁=139, n₂=147</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nawrót choroby (ogółem, w obrębie szpiku kostnego, związany z ośrodkowym układem nerwowym (CNS)); 5-letni EFS (ang. <i>event-free survival rate</i> – 5- cio letni czas przeżycia bez nawrotów choroby). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Toksyczność związana z asparaginazą</p>
<p>Badanie 58881 (publikacje: Duval 2002 i Vilmer 2000)</p> <p>Źródło finansowania: grant 5U10-CA11488-20 przez 5U10-CA11488-30 finansowany przez the</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> randomizowane (randomizacja centralna, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek, chorobę; białaczka vs. chłoniak, czynniki ryzyka: <0,8 vs. 0,8-1,19 vs. ≥1,2, immunofenotyp: linia B vs. linia T – dla białaczki oraz stopnia wg. Murphego: I-II vs. III-IV – dla chorych z 	<p>Chorzy otrzymywali leczenie zbliżone do protokołu BFM-90.</p> <p>Chorych zrandomizowano między innymi pod względem rodzaju otrzymywanej asparaginazy:</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Erwinia</i>- asparaginaza (Erwinase) <i>E.coli</i>- asparaginaza 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek < 18 r.ż.; nowo zdiagnozowana ALL w stopniu L1 lub L2 zgodnie z francusko-amerykańsko-brytyjską klasyfikacją ostrych białaczek lub limfoblastyczny chłoniak 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolny od nawrotów choroby (EFS) – określany jako czas od całkowitej odpowiedzi (CR) do chwili pierwszego nawrotu lub zgonu. Dla chorych, którzy nie

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
National Cancer Institute oraz przez Ipsen.	<p>chłoniakiem);</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzone w 28 ośrodkach; • z analizą ITT. • mediana okresu obserwacji : 6,9 lat (4,8-9,0) 	<p><u>Dawkowanie (jednakowe dla obu rodzajów ASP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Faza indukcji: Asparaginaza i.v. 10 000 IU/m² x 1 dawka, 2x/tydz.: dnia 12, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 35; • Faza reindukcji: Asparaginaza: 10 000 IU/m² i.v., 2x/tydz.: dnia 8, 11, 15, 18. <p>W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej w co najmniej 1. stopniu zmieniano rodzaj podawanej asparaginazy na innych.</p> <p>Zaprzestawano podawania asparaginazy w przypadku zapalenia trzustki lub zakrzepicy.</p>	<p>nieziarnicy (ang. <i>lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma</i>);</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dłużej niż 7 dni wcześniejsze przyjmowanie kortykosteroidów. <p><u>Charakterystyka:</u></p> <p>Chorych podzielono w zależności od grupy ryzyka na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych z niskim ryzykiem; • chorych z wysokim ryzykiem <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>N= 702 (653 (93%) chorych na ALL), w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Erwinia</i>- asparaginaza: N₁= 346; 2. <i>E.coli</i>- asparaginaza: N₂= 354 	<p>osiągnęli CR do końca protokołu I, za chwilę niepowodzenia terapii został uznany czas t=0.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • współczynnik całkowitych odpowiedzi (CR) po fazie indukcji i konsolidacji; • czas przeżycia wolny od choroby (czas od CR do nawrotu choroby lub zgonu); • przeżycie (czas od randomizacji do śmierci, niezależnie od jej przyczyny). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Toksyczność</p>

* w poniższej analizie klinicznej przedstawiono i opisano jedynie wyniki odnoszące się do porównania *Erwinia* L-asparaginazy z *E.coli* L-asparaginazą.

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej stosowanie leku Erwinase w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej przeprowadzono w oparciu o wyniki 2 badań (3 publikacji) włączonych w wyniku przeglądu systematycznego. Ponadto w podrozdziale 6.1.3.1.1 przedstawiono również ogólne wnioskowanie dotyczące skuteczności produktu leczniczego Erwinase w terapii chorych na ALL na podstawie badań przytoczonych przez eksperta klinicznego.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki, pochodzące z włączonych badań pierwotnych.

Tabela 15

Wyniki z badań pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu

Punkty końcowe		Moghrabi 2007			58881 (publikacja Duval 2002*, Vilmer 2000)		
		<i>E.coli</i> -ASP n ₂ =147	<i>Erwinia</i> - ASP n ₁ =139	Wynik analizy	<i>E.coli</i> -ASP n ₂ =334	<i>Erwinia</i> - ASP n ₁ =319	Wynik analizy OR (95%CI), p
Nawrót choroby, n(%)	ogółem	10%	19%	p=0,02	77 (23,1)	110 (34,5)	-
	w obrębie szpiku kostnego	7%	11%	p=0,41	45 (13,5)	64 (20,1)	-
	izolowany do OUN	-	-	-	12 (3,6)	18 (5,6)	-
	w połączeniu z OUN	1%	6%	p<0,01	13 (3,9)	15 (4,7)	-
	inne izolowane	-	-	-	3 (0,9)	5 (1,6)	-
	inne złożone	-	-	-	4 (1,2)	8 (2,5)	-
5-letni odsetek nawrotów choroby [^] , [%]		-	-	-	23,6	35,0	-
5-letni EFS, [%] (SE)		89 (3)	78 (4)	p=0,01	74,0 (2,4)	61,1 (2,7)	p=0,0006
6-letni EFS ^{**} , [%] (SE)		-	-	-	73,4 (2,4)	59,8 (2,6)	p=0,0004
5-letni OS [^] , [%] (SE)		-	-	-	83,2 (2,0)	76,8 (2,4)	-
6-letni OS ^{**} , [%] (SE)		-	-	-	83,9 (2,0)	75,1 (2,3)	p=0,002
Całkowita odpowiedź (CR), nie osiągnięta po fazie indukcji, n (%)		-	-	-	12 (3,6)	21 (6,6)	1,89 (0,87;4,29) p=0,107
Nieosiągnięcie remisji ^{***} , n (%)		-	-	-	4 (1,2)	12 (3,8)	3,23 (0,96; 13,84) p=0,042
Całkowita odpowiedź (CR), n (%)		-	-	-	330 (98,8)	307 (96,2)	-
Ciągła CR, n (%)		-	-	-	242 (72,5)	190 (59,6)	-
Zgon, u chorych, którzy osiągnęli CR, n (%)		-	-	-	11 (3,3)	7 (2,2)	-

*W badaniu tym wyniki podawano łącznie dla wszystkich włączonych do grup pacjentów chorych na ALL jako i chłoniaka limfoblastycznego. Chorzy na ALL stanowili 94% (334) pacjentów w grupie ASP *E.coli*, natomiast w grupie ASP *Erwinia* 92% (319) włączonych do niej chorych, w tabeli przedstawiono wyniki w populacji chorych na ALL.

** dane podane dla wszystkich chorych włączonych do poszczególnych ramion (z uwzględnieniem chorych na chłoniaka): n₁=346, n₂=354.

*** nieosiągnięcie remisji definiowane jako niepowodzenie uzyskania remisji choroby u chorego określanego po zakończeniu fazy indukcji-konsolidacji.

[^] dane pochodzą z publikacji Vilmer 2000.

Na podstawie wyników odnalezionych 2 randomizowanych badań porównujących *Erwinia*-asparaginazę z *E.coli* asparaginazą, wykazano, iż chorzy na ALL otrzymujący leczenie zgodne z przyjętym protokołem terapii z zastosowaniem *E.coli*-asparaginazy wykazywali lepszą odpowiedź na leczenie (CR występowała u nich częściej niż w grupie chorych stosujących *Erwinia* asparaginazę, odpowiednio 98,8% vs. 96,2%), a ponadto uzyskana odpowiedź utrzymywała się w tej grupie u większego odsetka chorych w czasie trwania okresu obserwacji (72,5% vs. 59,6%). Dodatkowo w obu włączonych badaniach stwierdzono, iż większy odsetek chorych, którzy osiągnęli 5-letni EFS (a w badaniu 58881 również 6-letni EFS) występował również w grupie chorych przyjmujących *E.coli* asparaginazę. W publikacji Duval 2002, podano również wartość

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

hazardu względnego dla niepowodzenia uzyskania remisji, bądź nawrotu choroby lub zgonu wynoszący HR=1,59 (95% CI: 1,23;2,06). Większy odsetek chorych, którzy osiągnęli 5/6-letnie przeżycie całkowite, w badaniu 58881 zaobserwowano także w grupie chorych przyjmujących *E.coli*-ASP względem chorych otrzymujących *Erwinia*-ASP (83,2/83,9% vs. 76,8/75,1%), natomiast hazard względny dla ryzyka zgonu wynosił 1,66 (95 CI%: 1,20;2,23).

Na podstawie wyników obu włączonych badań wykazano również, iż w grupie przyjmującej *Erwinia* asparaginazę częściej obserwowano nawrót choroby niż w grupie chorych otrzymujących *E.coli* asparaginazę (odpowiednio – badanie *Moghrabi 2007*:10 vs.19%; badanie 58881: 34,5vs. 23,1 %). Jedynie w przypadku liczby zgonów, wśród chorych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź, była mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących *Erwinia* asparaginazę względem chorych otrzymujących *E.coli* asparaginazę (odpowiednio: 2,2 vs. 3,3%).

6.1.3.1.1. Inne odnalezione informacje

W swojej opinii ekspert kliniczny wskazał badania kliniczne, będące dowodami naukowymi, uzasadniającymi stosowanie Erwinase w leczeniu ALL. W poniższej tabeli przedstawiono ogólne wnioski i wyniki przedstawione w trzech, podanych przez eksperta publikacjach: 2 badaniach pierwotnych: *Vrooman 2010*, *Kwok 2006* oraz 1 przeglądzie niesystematycznym dostępnej literatury: *Pieters 2011*. Ponadto należy zaznaczyć, iż badanie *Vrooman 2010* było podstawą zatwierdzenia przez FDA w kwietniu 2012 roku stosowanie leku Erwinase (*Erwinia* asparaginaza) w politerapii z innymi chemioterapeutykami ostrej białaczki limfoblastycznej, u chorych, u których wystąpiła reakcja alergiczna na *E.coli* asparaginazę.

Tabela 16

Opis oraz wnioski dotyczące skuteczności stosowania leku Erwinase w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, pochodzące z badań wymienionych przez eksperta praktyki klinicznej

Badanie	Opis
Pieters 2011	<p>Na podstawie dostępnych dowodów naukowych (badań pierwotnych oraz wytycznych) autorzy publikacji podali rekomendacje dotyczące optymalnego stosowania <i>Erwinia</i>-ASP w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Poniżej przedstawiono zestawienie tych rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Erwinia</i>-ASP powinna być podawana jako II lub III linia leczenia ALL (w zależności od wymogów regulacyjnych) u chorych, u których rozwinęła się nadwrażliwość na preparaty zawierające <i>E.coli</i>-ASP; • <i>Erwinia</i>-ASP powinna być przepisana jako II linia leczenia ALL, jeżeli wcześniejsze leczenie było prowadzone przy pomocy PEG-ASP; • <i>Erwinia</i>-ASP powinna być podawana w dawce co najmniej 20 000 IU/m² kilka razy w tygodniu (np. 3x/tydz.); • zaleca się wydłużenie stosowania fazy intensyfikacji z zastosowaniem asparaginazy w celu optymalizacji korzyści z przeżycia; • nie zaleca się stosowania konkretnej drogi podania, jednakże w Europie obecnie częściej stosuje się podanie i.v., natomiast w północnej Ameryce częściej <i>Erwinia</i>-ASP podaje się i.m.; • zaleca się monitorowanie poziomu asparaginazy w surowicy krwi zamiast poziomu asparaginy w celu określenia skuteczności leczenia oraz wykrycia inaktywacji leku bez objawów klinicznych (ang. „<i>silent inactivation</i>”).
Vrooman 2010	<p>Charakterystyka: Spośród 215 chorych dzieci, z nowo zdiagnozowaną ALL, włączonych do badania, którzy w fazie intensyfikacji otrzymywali <i>E.coli</i>-ASP (30 co tygodniowych dawek), 45 (21%) doświadczyło reakcji alergicznej na tę postać asparaginazy [mediana czasu rozwoju reakcji alergicznej: 5 tyg. (zakres: 1- 24tyg.)]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u 17 chorych rozwinęła się miejscowa reakcja alergiczna na <i>E.coli</i>-ASP; • u 27 chorych rozwinęła się uogólniona reakcja alergiczna; • u 1 chorego rozwinęła się reakcja alergiczna o nieznanym nasileniu. <p>Spośród tych chorych 42 przeszło na leczenie <i>Erwinia</i>-ASP (2x/tydz.). W przypadku rozwoju reakcji alergicznej na <i>Erwinia</i>-ASP, dalszą terapię prowadzono przy użyciu PEG-ASP i.m. (1x/tydz.)</p> <p>Wyniki: Toksyczność (N=42):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 (33%) chorych doświadczyło reakcji nadwrażliwości na <i>Erwinia</i>-ASP, w tym: u 5 pacjentów reakcja ta była ograniczona do miejsca podania, a u 9 uogólniona (obejmowała uogólnioną pokrzywkę). Mediana czasu rozwoju reakcji alergicznej na <i>Erwinia</i>-ASP: 8 tyg. (zakres: 2-15,5 tyg.) (po zmianie na tę formę asparaginazy). • 2 (5%) chorych doświadczyło ciężkiego zapalenia trzustki – skutkowało to zakończeniem podawania jakiegokolwiek formy asparaginazy. • 1 (2%) chorych miał łagodne zapalenie trzustki; • u 1 (2%) chorego zaobserwowano hiperglikemię, wymagającą leczenia insuliną. <p>5,4-letni EFS [%] (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Erwinia</i>-ASP (N=42): 86% (5%); <i>E.coli</i>-ASP (N=170): 81% (3%). <p>NSAA (ang. <i>Nadir Serum Asparaginase Activity</i>), wartość referencyjna NSAA\geq 0,1 IU/ml (N=38)</p> <ul style="list-style-type: none"> • u 34 (89%) chorych zaobserwowano co najmniej 1 wynik NSAA\geq 0,1 IU/ml (poziom asparaginazy w

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Badanie	Opis																																																													
	<p>surowicy krwi, oznaczający jego skuteczne działanie) po rozpoczęciu leczenia <i>Erwinia</i>-ASP.</p> <p>Wnioski autorów badania: <i>Erwinia</i>-ASP podawana 2x/tydz. z uwagi na dobrą tolerancję i osiągnięcie terapeutycznego poziomu NSAA oraz niezaobserwowanie negatywnego wpływu na czas przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) powinna być rozważona jako opcja terapeutyczna u chorych z reakcją alergiczną na <i>E.coli</i>-ASP.</p>																																																													
Kwok 2006	<p>Charakterystyka: Analizowano wyniki chorych włączonych do dwóch badań NUH (N=51) oraz MA-SPORE (N=65), dodatkowo na podstawie otrzymanych wartości MRD (ang. <i>minimal residual disease</i> – minimalna choroba resztkowa) wykonano porównanie <i>Erwinia</i>-ASP względem <i>E.coli</i>-ASP (podawanych w tych samych dawkach), stosowanych podczas fazy indukcji terapii ALL u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 22 chorym podawano <i>Erwinia</i>-ASP; • 90 chorym podawano <i>E.coli</i>-ASP; • u 4 chorych wystąpiła reakcja nadwrażliwości na <i>E.coli</i>-ASP i rozpoczęto podawanie im <i>Erwinia</i>-ASP. <p>Wyniki Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRD$\geq 10^{-2}$: <i>Erwinia</i>-ASP (n=16): 4 (25,0%); <i>E.coli</i>-ASP (n=74): 6 (8,1%), p=0,031 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #00A0C0; color: white;">Punkt końcowy</th> <th rowspan="2" style="background-color: #00A0C0; color: white;"><i>Erwinia</i>-ASP (n=22)</th> <th colspan="2" style="background-color: #00A0C0; color: white;"><i>E.coli</i>-ASP</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #00A0C0; color: white;">NUH (n=25)</th> <th style="background-color: #00A0C0; color: white;">MA-SPORE (n=65)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6-letni DFS [%] (SE)</td> <td>59,1 (10,5)</td> <td>64,0 (9,6)</td> <td>96,9</td> </tr> <tr> <td>Brak remisji ALL po fazie indukcji, n(%)</td> <td>1 (4,5)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Zgon w fazie indukcji, n(%)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (1,5)</td> </tr> <tr> <td>Nawrót w obrębie szpiku, n(%)</td> <td>7 (31,8)</td> <td>6 (24,0)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Nawrót poza szpikowy, n(%)</td> <td>1 (4,5)</td> <td>0 (0)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Nawrót w obrębie szpiku i poza nim, n(%)</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (12,0)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Zgon po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi, n(%)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (1,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Toksyczność:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #00A0C0; color: white;">Zdarzenie niepożądane</th> <th style="background-color: #00A0C0; color: white;"><i>Erwinia</i>-ASP (n=21)</th> <th style="background-color: #00A0C0; color: white;"><i>E.coli</i>-ASP (n=91)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Toksyczność w 3-5 st. nasilenia, n(%)</td> <td>4 (19,0)</td> <td>23 (25,3)</td> </tr> <tr> <td>Zakażenia w 3-5 st. nasilenia, n(%)</td> <td>4 (19,0)</td> <td>11 (12,1)</td> </tr> <tr> <td>Hepatotoksyczność w 3-5 st. nasilenia, n(%)</td> <td>0 (0)</td> <td>5 (5,5)</td> </tr> <tr> <td>Cukrzyca, n(%)</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (3,3)</td> </tr> <tr> <td>Neurotoksyczność w OUN w 3-5 st. nasilenia, n(%)</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (3,3)</td> </tr> <tr> <td>Neurotoksyczność obwodowa w 3-5 st. nasilenia, n(%)</td> <td>0 (0)</td> <td>4 (4,4)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia krzepnięcia (zakrzepica, udar, krwawienie, n(%)</td> <td>0 (0)</td> <td>4 (4,4)</td> </tr> <tr> <td>Zgon w fazie indukcji*, n(%)</td> <td>1 (4,8)</td> <td>2 (2,2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* tyko 1 zgon w grupie <i>E.coli</i>-ASP był związany z przyjmowaniem asparaginazy (z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego).</p> <p>Wnioski autorów badania: <i>E.coli</i>-ASP wykazuje lepszą skuteczność niż <i>Erwinia</i>-ASP w fazie indukcyjnej leczenia ALL u dzieci, co równoważy nawet gorszy profil bezpieczeństwa stosowania tej formy asparaginazy.</p>	Punkt końcowy	<i>Erwinia</i> -ASP (n=22)	<i>E.coli</i> -ASP		NUH (n=25)	MA-SPORE (n=65)	6-letni DFS [%] (SE)	59,1 (10,5)	64,0 (9,6)	96,9	Brak remisji ALL po fazie indukcji, n(%)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	Zgon w fazie indukcji, n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	Nawrót w obrębie szpiku, n(%)	7 (31,8)	6 (24,0)	bd	Nawrót poza szpikowy, n(%)	1 (4,5)	0 (0)	bd	Nawrót w obrębie szpiku i poza nim, n(%)	0 (0)	3 (12,0)	bd	Zgon po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi, n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	Zdarzenie niepożądane	<i>Erwinia</i> -ASP (n=21)	<i>E.coli</i> -ASP (n=91)	Toksyczność w 3-5 st. nasilenia, n(%)	4 (19,0)	23 (25,3)	Zakażenia w 3-5 st. nasilenia, n(%)	4 (19,0)	11 (12,1)	Hepatotoksyczność w 3-5 st. nasilenia, n(%)	0 (0)	5 (5,5)	Cukrzyca, n(%)	0 (0)	3 (3,3)	Neurotoksyczność w OUN w 3-5 st. nasilenia, n(%)	0 (0)	3 (3,3)	Neurotoksyczność obwodowa w 3-5 st. nasilenia, n(%)	0 (0)	4 (4,4)	Zaburzenia krzepnięcia (zakrzepica, udar, krwawienie, n(%)	0 (0)	4 (4,4)	Zgon w fazie indukcji*, n(%)	1 (4,8)	2 (2,2)
Punkt końcowy	<i>Erwinia</i> -ASP (n=22)			<i>E.coli</i> -ASP																																																										
		NUH (n=25)	MA-SPORE (n=65)																																																											
6-letni DFS [%] (SE)	59,1 (10,5)	64,0 (9,6)	96,9																																																											
Brak remisji ALL po fazie indukcji, n(%)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)																																																											
Zgon w fazie indukcji, n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)																																																											
Nawrót w obrębie szpiku, n(%)	7 (31,8)	6 (24,0)	bd																																																											
Nawrót poza szpikowy, n(%)	1 (4,5)	0 (0)	bd																																																											
Nawrót w obrębie szpiku i poza nim, n(%)	0 (0)	3 (12,0)	bd																																																											
Zgon po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi, n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)																																																											
Zdarzenie niepożądane	<i>Erwinia</i> -ASP (n=21)	<i>E.coli</i> -ASP (n=91)																																																												
Toksyczność w 3-5 st. nasilenia, n(%)	4 (19,0)	23 (25,3)																																																												
Zakażenia w 3-5 st. nasilenia, n(%)	4 (19,0)	11 (12,1)																																																												
Hepatotoksyczność w 3-5 st. nasilenia, n(%)	0 (0)	5 (5,5)																																																												
Cukrzyca, n(%)	0 (0)	3 (3,3)																																																												
Neurotoksyczność w OUN w 3-5 st. nasilenia, n(%)	0 (0)	3 (3,3)																																																												
Neurotoksyczność obwodowa w 3-5 st. nasilenia, n(%)	0 (0)	4 (4,4)																																																												
Zaburzenia krzepnięcia (zakrzepica, udar, krwawienie, n(%)	0 (0)	4 (4,4)																																																												
Zgon w fazie indukcji*, n(%)	1 (4,8)	2 (2,2)																																																												

Przedstawione powyżej wyniki oraz wnioski potwierdzają wyniki badań randomizowanych, włączonych w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, z których wynika, iż *Erwinia*-ASP, charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa przy jednoczesnej mniejszej skuteczności w przypadku podawania jej w tej samej dawce względem *E.coli*-ASP. Jednakże należy zauważyć, iż zgodnie z rekomendacją, zawartą opracowaniu wtórnym *Pieters 2011* oraz wnioskami z badania *Vrooman 2010* (będącego podstawą zatwierdzenia przez FDA w dniu 18 listopada 2011 r. stosowania leku Erwinaze w leczeniu ALL, u chorych z reakcją nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazę) oceniany lek jest zalecany do stosowania u chorych na ALL z nadwrażliwością na *E.coli*-ASP. Jest to zgodne z przytoczoną w rozdziale 3. niniejszego raportu opinią eksperta klinicznego.

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Erwinase wykonano w oparciu o wyniki 2 randomizowanych badań, włączonych w wyniku przeglądu systematycznego (badanie *Moghrabi 2007*, publikację *Duval 2002* do badania 58881), jak również jedno nierandomizowane badanie, niespełniające kryteriów włączenia i wykluczenia, jednak opisujące toksyczność ocenianego leku (*Eden 1990*). W badaniu

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

tym *Erwinia* ASP podawano chorym w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej na *E.coli* ASP. Przy czym badanie to nie zostało zaprojektowane w celu porównania bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku do innych form asparaginazy, jednakże liczbę zaobserwowanych przypadków poszczególnych zdarzeń niepożądanych estymowano w taki sposób, aby to bezpośrednie porównanie pomiędzy ocenianą interwencją, a *E.coli* asparaginazą było możliwe. W Tabeli 18 przedstawiono jedynie liczbę oraz odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane.

Ponadto przedstawiono również ogólne wnioskowanie odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania leku Erwinase pochodzące z badań podanych przez eksperta klinicznego.

Tabela 17

Wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych w wyniku przeglądu systematycznego

Punkty końcowe, n(%)	Moghrabi 2007**			58881 (publikacja Duval 2002*)		
	<i>E.coli</i> -ASP n ₂ =147	<i>Erwinia</i> -ASP n ₁ =139	p	<i>E.coli</i> -ASP n ₂ =354	<i>Erwinia</i> -ASP n ₁ =346	p
Toksyczność	35 (24%)	14 (10%)	<0,01	-	-	-
Alergia	21 (14%)	8 (6%)	0,03	9 (2,5)	9 (2,6)	-
Zapalenie trzustki	9 (6%)	3 (2%)	0,14	1 (0,3)	3 (0,9)	-
Zakrzepica	7 (5%)	1 (1%)	0,17	-	-	-
Zaburzenia krzepnięcia	-	-	-	107 (30,2)	41 (11,8)	p<0,0001
Neurotoksyczność (WHO 3-4)	-	-	-	9 (2,5)	5 (1,4)	-
Drgawki	-	-	-	6 (1,7)	1 (0,3)	-
Cukrzyca wymagająca podania insuliny	-	-	-	5 (1,4)	2 (0,6)	-
Toksyczność wątroby (WHO 3-4)	-	-	-	16 (4,5)	13 (3,8)	-
Zakażenia (WHO 3-4)	-	-	-	18 (5,1)	16 (4,6)	-
Zgon	-	-	-	1 (0,3)	2 (0,6)	-

* przedstawione wyniki z badania Duval 2002 dotyczą wszystkich chorych włączonych do poszczególnych ramion, czyli chorych na ALL jak i limfoblastycznego chłoniaka niezajrniczego, w czasie protokołu 1A. Dla alergii, neurotoksyczności, toksyczności w obrębie wątroby, zakażeń podano liczbę chorych, u których te zdarzenia wystąpiły w 3-4 stopniu nasilenia wg. skali WHO.

** wartości n obliczone przez analityka AOTM na podstawie wartości odsetków podanych w badaniu.

W obu włączonych w przeglądzie systematycznym badaniach w grupie chorych przyjmujących *Erwinia*-asparaginazę ogólnie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane względem *E.coli* asparaginazy. Otóż w badaniu Moghrabi 2007 w grupie chorych otrzymujących *Erwinia*-asparaginazę względem grupy *E.coli*-asparaginazę rzadziej obserwowano objawy toksyczności (ogółem), alergię, zapalenie trzustki oraz zakrzepicę (kolejno: 10% vs. 24%; 6% vs. 14%; 2% vs. 6%; 1% vs. 5%), natomiast w badaniu 58881 rzadziej w tej grupie względem *E.coli* asparaginazy raportowano zaburzenia krzepnięcia krwi (11,8% vs. 30,2%), neurotoksyczność (w 3-4 stopniu nasilenia wg WHO) (1,4% vs. 2,5%), drgawki (0,3% vs. 1,7%), przypadki cukrzycy wymagające podania insuliny (0,6% vs. 1,4%) oraz w odniesieniu do toksyczności w obrębie wątroby i zakażenia w 3-4 stopniach nasilenia wg skali WHO (odpowiednio: 3,8% vs. 4,5%; 4,6% vs. 5,1%).

Poza wynikami przedstawionymi w Tabeli 17, w badaniu Moghrabi 2007 przedstawiono analizę toksyczności związanej ze stosowaniem asparaginazy (nie zależnie od jej rodzaju). Wykazała ona, że objawy toksyczności związanej z przyjmowaniem asparaginazy występowały u 21% ze wszystkich 491 chorych włączonych do badania, przy czym najczęściej raportowano:

- reakcje alergiczne (13%);
- zapalenie trzustki (5%);
- zakrzepica poza OUN (3%).

Ponadto stwierdzono, iż chorzy powyżej 10 r.ż. są bardziej narażeni na reakcje toksyczności, związane z asparaginazą (w odniesieniu do częstości występowania zapalenia trzustki oraz zakrzepicy, jednak nie reakcji alergicznych).

Również wyniki badania włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku, potwierdzają lepszy profil bezpieczeństwa stosowania *Erwinia* asparaginazy względem *E.coli* asparaginazy. Rzadziej w grupie przyjmującej *Erwinia* asparaginazę obserwowano: śpiączkę i drgawki, niedobór fibrynogenu we krwi, ostre zapalenia trzustki, cukrzycę, jak również zgony z powodu toksyczności.

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki z badania *Eden 1990*.

Tabela 18
Wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Punkty końcowe, n (%)	Eden 1990	
	<i>E.coli</i> -ASP n ₂ =275	<i>Erwinia</i> -ASP n ₁ =483
Śpiączki + drgawki	12 (4,4)	10 (2,1)
Jawne krwawienie podczas sepsy	12 (4,4)	16 (3,3)
Hypofibrinogenemia	6 (2,2)	2 (0,4)
Ostre zapalenie trzustki	5 (1,8)	0 (0,0)
Anafilaksja	1 (0,4)	1 (0,2)
Cukrzyca	4 (1,5)	1 (0,2)
Powiększenie wątroby	3 (1,1)	3 (0,6)
Zgon z powodu toksyczności	10 (3,6)	9 (1,9)
Ciężka sepsa odnotowane w fazie indukcji	56 (20,4)	87 (18,0)

6.1.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Erwinase, przeszukano strony internetowe następujących organizacji i wydawnictw:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- *Food and Drug Administration* (FDA);
- *European Medicine Agency* (EMA);
- *La Revue Prescrire* (wersje francuskojęzyczną oraz angielskojęzyczną).

Jednakże w wyniku powyższego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych raportów, komunikatów, ani artykułów odnoszących się do działań niepożądanych, związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Erwinase. W związku z powyższym poniżej przedstawiono jedynie dane o bezpieczeństwie pochodzące z ChPL Erwinase.

Dane o bezpieczeństwie z ChPL Erwinase

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Erwinase zalicza się:

- nadwrażliwość, włączając pokrzywkę, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, a nawet szok anafilaktyczny (w przypadku ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości leczenie powinno zostać natychmiast ostatecznie przerwane);
- zaburzenia krzepnięcia krwi (np. zakrzepica), z powodu upośledzenia syntezy białek.

Raportowano zakrzepicę naczyń obwodowych, płucnych oraz w obrębie OUN, które jest potencjalnie śmiertelna, bądź może mieć opóźnione skutki w zależności od miejsca powstania. Do zaburzeń krzepnięcia przyczynia się również sama choroba (białaczka), równoczesna terapia sterydami oraz centralne cewniki żyłne. Obserwowane działania niepożądane są zazwyczaj odwracalne.

W poniższej tabeli zabrano działania niepożądane zgłaszane spontanicznie oraz w literaturze, które wystąpiły u chorych leczonych L-asparaginazą, jaką częścią złożonego schematu chemioterapii. Przedstawiono je w podziale zgodnym z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $\geq 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznaną.

Tabela 19
Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko: zakażenia, zagrażająca życiu sepsa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: koagulopatie (zaburzenia czynnika krzepliwości krwi, zmniejszenie stężenie antytrombiny III, białka C, białka S lub fibrynogenu we krwi ¹); Często: koagulopatie związane z krwawieniami lub powikłaniami zakrzepowymi, stan

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
	zmniejszonej krzepliwości krwi, bezobjawowe koagulopatie; Bardzo rzadko: neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia; Nieznana: zahamowanie czynności szpiku kostnego, anemia, leukopenia.
Zaburzenia układu immunologicznego	Często: nadwrażliwość; Niezbędnie często: reakcje anafilaktyczne.
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Często: podwyższony poziom amylazy lub lipazy; Niezbędnie często: hiperlipidemia ¹ , hiperglikemia; Rzadko: cukrzycowa kwasica ketonowa; Nieznana: hiperamonemia ³ .
Zaburzenia układu nerwowego	Często: stan letargu, senność, stany splątania, zawroty głowy, neurotoksyczność, drgawki typu grand mal ² , napady częściowe ² , ból głowy; Rzadko: afazja, niedowład, encefalopatia ³ , zaburzenia świadomości, śpiączka.
Zaburzenia serca	Rzadko: zawał serca – wtórnie do innych działań niepożądanych (tj. zakrzepica, czy zapalenie trzustki)
Zaburzenia naczyniowe	Często: zatorowość, zakrzepica żylna lub naczyń mózgowych, błądź; Nieznana: krwotok, nadciśnienie, uderzenia gorąca ⁴ , niedociśnienie ⁴ .
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: bezdech ⁴ ; Niezbędnie często: obrzęk krtani ⁴ , zatrzymanie oddechu, hipoksja, zapalenie błony śluzowej nosa, skurcz oskrzeli ⁴ .
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka, ostre zapalenie trzustki; Bardzo rzadko: krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki, zaburzenia połykania; Nieznana: nudności, wymioty, ból brzucha.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: zwiększenie stężenia: bilirubiny we krwi, ALT, AST, fosfatazy a kalicznej we krwi lub poziom cholesterolu we krwi, hepatotoksyczność; Rzadko: niewydolność wątroby; Nieznana: powiększenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, hipoalbuminemia, stłuszczenie wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: wysypka, pokrzywka, świąd, rumień, obrzęk twarzy, obrzęk warg ⁴ .
Zaburzenia mięśniowo—szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko: bóle mięśni, reaktywne zapalenie stawów; Nieznana: bóle kończyn.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana: niewydolność nerek.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: gorączka, dreszcze, obrzęk obwodowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień, krwiak lub obrzęk), ból.

¹ jako konsekwencja zahamowania syntezy białek;² drgawki mogą być związane z przypadkami zakrzepicy lub encefalopatii metabolicznej;³ w wyniku nadmiernej produkcji amoniaku wywołanej działaniem L-asparaginazy na endogennej asparaginy i glutaminy;⁴ objawy te są powszechnie związane z reakcjami nadwrażliwości.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W opinii eksperta klinicznego prof. J. Kowalczyka (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „aby utrzymać obecne wyniki leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfo blastyczną, konieczne jest umożliwienie stosowania w określonych przypadkach Erwinia asparaginazy finansowanej ze środków publicznych. Przy braku finansowania prawdopodobnie część dzieci z alergią na natywne postacie leku nie będzie miała kontynuacji leczenia L-asparaginazą.”

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Erwinase (*Erwinia* asparaginaza) 10 000 jednostek/fiolkę, liofilizat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 8 sierpnia 2013 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: leku Erwinase we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna, wraz z określeniem maksymalnego poziomu finansowania produktu leczniczego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 28.08.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13.

Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: C91 - Białaczka limfatyczna

C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej nie ma jednoznacznej definicji rozdziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%. Postacie wyróżnione przez WHO, takie jak postać Burkitta i ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, są zdefiniowane indywidualnie.

Wznowa ALL, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30-40 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć zarówno w jamie szpikowej (wznowa szpikowa), jak i w narządach pozaszpikowych - ośrodkowym układzie nerwowym, jądrach (wznowa pozaszpikowa). Wznowę mieszaną rozpoznaje się, jeżeli komórki nowotworowe pojawią się zarówno w szpiku, jak i poza nim. Wznowa szpikowa wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

pierwszego rzutu do jamy szpikowej. We wznowie pozaszpikowej stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków. Istotnym czynnikiem rokowniczym jest również czas wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu. Wznowy rozpoznawane wcześniej niż 18 miesięcy od daty rozpoznania pierwszego rzutu (bardzo wczesne) lub w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu (wczesne) oznaczają znaczną lekooporność komórek nowotworowych, wznowy późne (powyżej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu) wiążą się z większą szansą na przełamanie lekooporności komórek nowotworowych. U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy. Należy pamiętać, że transplantację wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii.

Epidemiologia

ALL występują często u dzieci, stanowiąc ok. 25% wszystkich nowotworów w wieku do 15 lat i ok. 75% wszystkich białaczek w tej grupie wiekowej.

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/1 mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/1 mln dzieci. Szczyt zachorowań na ALL występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia. We wszystkich grupach wiekowych utrzymuje się przewaga płci męskiej. Pośród wszystkich zachorowań na ALL, około 80% stanowią rozrosty z komórek B. Wśród dzieci przewaga ALL z komórek B jest większa, stanowiąc 88% wszystkich białaczek limfoblastycznych. Na przestrzeni ostatnich lat stwierdza się wydłużenie czasu przeżycia chorych na ALL.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. W roku 2010 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił 3,3/100 000 w populacji chłopców w wieku do 19 lat i 2,2/100 000 u dziewczynek w wieku do 19 lat. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W 2010 roku w Polsce zarejestrowano 904 nowych przypadków białaczki limfatycznej w populacji męskiej oraz 710 w populacji żeńskiej (łącznie 1 614 przypadków). Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce w 2010 r. wyniósł odpowiednio 0,6/100 000 (24 przypadki) oraz 0,4/100 000 (17 przypadków).

Etiologia i patogeneza

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

Leczenie i cele leczenia

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

Wszystkie nowoczesne protokoły lecznicze zawierają 4 fazy: indukcji remisji, wczesnej konsolidacji, późnej intensyfikacji remisji, postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki ośrodkowego układu nerwowego i postępowania podtrzymującego remisję. Całkowity czas trwania leczenia od rozpoczęcia indukcji do zakończenia leczenia podtrzymującego jest jednakowy dla wszystkich pacjentów leczonych w ten sposób i wynosi 104 tygodnie (24 miesiące). Ponieważ intensywne leczenie, wliczając okresy przerwy na odnowę hematopoezy, różni się nieco czasem trwania w poszczególnych ramionach i opcjach, czas trwania leczenia podtrzymującego również będzie się różnił.

Dzieci z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej leczy się według protokołu stosowanego w większości krajów europejskich - BFM ALL REZ 2002. Zgodnie z jego zaleceniami pacjentów z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej kwalifikuje się do jednej z czterech grup ryzyka w zależności od czasu wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu (bardzo wczesna, wczesna, późna); lokalizacji wznowy (szpikowa, pozaszpikowa, mieszana); immunofenotypu wznowy (T-komórkowa, nie-T-komórkowa); kariotypu wznowy (obecność lub brak rearanżacji genów bcr/abl w komórkach nowotworowych).

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, opisanych metod leczenia oraz opinii eksperta klinicznego i aktualnych danych NFZ można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi stosowanymi obecnie w Polsce we wskazanym wskazaniu, jako część złożonego protokołu terapii, są inne formy L-asparaginazy: natywna postać L-asparaginazy, otrzymywana z *Escherichia coli* oraz forma pegylowana natywnej L-asparaginazy *E.coli* (PEG-asparaginaza).

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy wyników), spełniających przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia. Włączono natomiast 2 badania randomizowane (3 publikacje) zaprojektowane w celu bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *Erwinia* asparaginazy względem *E.coli* asparaginazy w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (w wieku 0-18 lat): badanie *Moghrabi 2007* oraz badanie 58881 (publikacje: *Duval 2002* i *Vilmer 2000*).

Ponadto w analizie klinicznej opisano wyniki oraz wnioski z 3 publikacji, przytoczonych przez eksperta klinicznego w jego opinii. Są to 2 badania nierandomizowane: *Vrooman 2010* oraz *Kwok 2006*, jak również 1 opracowanie wtórne: *Pieters 2011*.

W badaniu *Moghrabi 2007* wykazano, iż 5-letni EFS w grupach chorych, przyjmujących *Erwinia*-ASP osiągnęło istotnie statystycznie mniej chorych względem grupy przyjmującej *E.coli*-ASP (odpowiednio: 78% ± 4% vs. 89% ± 3%, p=0,01). Również istotnie statystycznie częściej w tej grupie obserwowano nawrót choroby (*E.coli*-ASP: 10% vs. *Erwinia*-ASP: 19%, p=0,02).

Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu 58881 (na podstawie publikacji *Duval 2002*), gdzie 6-letni EFS w grupie chorych otrzymujących oceniany lek osiągnęło 59,8% ± 2,6% chorych, względem 73,4% ± 2,4% chorych, przyjmujących *E.coli*-asparaginazę (p=0,0004). Również 6-letnie przeżycie całkowite w grupie chorych przyjmujących lek Erwinase osiągnął mniejszy odsetek chorych względem grupy przyjmującej *E.coli*-asparaginazę (odpowiednio: 75,1% ± 2,3% vs. 83,9% ± 2,0%). Ponadto w grupie chorych leczonych ocenianą formą asparaginazy częściej występował nawrót choroby względem chorych, otrzymujących *E.coli*-asparaginazę (odpowiednio 110 (34,5%) vs. 77 (23,1%)). Również w grupie przyjmującej *Erwinia*-asparaginazę w porównaniu do L-asparaginazy wyizolowanej z *E.coli* u większego odsetka chorych nie nastąpiła remisja choroby oraz nie wystąpiła całkowita odpowiedź po zakończeniu fazy indukcji leczenia (kolejno: 12 (3,8%) vs. 4 (1,2%); 21 (6,6%) vs. 12 (3,6%)).

Bezpieczeństwo stosowania

Analizę profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Erwinase wykonano w oparciu o wyniki 2 randomizowanych badań, włączonych w wyniku przeglądu systematycznego (badanie *Moghrabi 2007*, publikację *Duval 2002* do badania 58881), jak również jedno nierandomizowane badanie, niespełniające kryteriów włączenia i wykluczenia, jednak opisujące toksyczność ocenianego leku w porównaniu do *E.coli* L-asparaginazy (*Eden 1990*).

W obu włączonych w przeglądzie systematycznym badaniach w grupie chorych przyjmujących *Erwinia*-asparaginazę ogólnie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane względem *E.coli* asparaginazy. Otóż w badaniu *Moghrabi 2007* w grupie chorych otrzymujących *Erwinia*-asparaginazę względem grupy *E.coli*-asparaginazę rzadziej obserwowano objawy toksyczności (ogółem), alergie, zapalenia trzustki oraz zakrzepicę (kolejno: 10% vs. 24%; 6% vs. 14%; 2% vs. 6%; 1% vs. 5%), natomiast w badaniu 58881 rzadziej w tej grupie względem *E.coli* asparaginazy raportowano zaburzenia krzepnięcia krwi (11,8% vs. 30,2%), neurotoksyczność (w 3-4 stopniu nasilenia wg WHO) (1,4% vs. 2,5%), drgawki (0,3% vs. 1,7%), przypadki cukrzycy wymagające podania insuliny (0,6% vs. 1,4%) oraz w odniesieniu do toksyczności w obrębie wątroby i zakażenia w 3-4 stopniach nasilenia wg skali WHO (odpowiednio: 3,8% vs. 4,5%; 4,6% vs. 5,1%).

Również wyniki badania *Eden 1990*, włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania leku Erwinase, potwierdzają lepszy profil bezpieczeństwa *Erwinia* asparaginazy względem *E.coli* asparaginazy. Bowiem w grupie przyjmującej *Erwinia* asparaginazę rzadziej obserwowano: śpiączkę i drgawki, niedobór fibrynogenu we krwi, ostre zapalenia trzustki, cukrzycę, jak również zgon z powodu toksyczności.

Zaobserwowane w opisanych badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane są zgodne z działaniami niepożądanymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Erwinase, według której do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianego leku należą: reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, szok anafilaktyczny) oraz zaburzenia krzepnięcia krwi (np. zakrzepica).

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Przedstawione powyżej wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Erwinase są zgodne z wynikami oraz wnioskowaniem autorów publikacji, wskazanych przez eksperta klinicznego. Sugerują one, iż *Erwinia* L-asparaginazy, charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa przy jednoczesnej mniejszej skuteczności w przypadku podawania jej w tej samej dawce względem *E.coli* asparaginazy. Jednakże należy zauważyć, iż zgodnie z rekomendacją, zawartą w opracowaniu wtórnym *Pieters 2011* oraz wnioskami z badania *Vrooman 2010* (będącego podstawą zatwierdzenia przez FDA w dniu 18 listopada 2011 r. stosowania leku Erwinase w leczeniu ALL, u chorych z reakcją nadwrażliwości na *E.coli* asparaginazę) lek Erwinase jest zalecany do stosowania u chorych na ALL z nadwrażliwością na *E.coli* asparaginazę. Stanowisko to jest zgodne z przytoczoną opinią eksperta klinicznego.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych protokołów terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (NCI z 2013 r., NCCN z 2013 r., PBCRN z 2011 roku, PUO z 2011 r. oraz WHO z 2011 r.). W czterech z odnalezionych rekomendacji klinicznych (w tym wytycznych PUO z 2011 r.) L-asparaginaza była rekomendowana do stosowania w większości faz leczenia ALL, przy czym jedynie wytyczne NCCN oraz NCI z 2013 roku odnosiły się bezpośrednio do ocenianego leku Erwinase i zalecały jego stosowanie w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości (zgodnie z treścią wytycznych NCCN: uogólnionych reakcji alergicznych lub anafilaksji) na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z *E.coli*.

Dodatkowo wytyczne NCI z 2013 r. podkreślają, iż przy zmianie stosowanej formy L-asparaginazy (natywnej czy pegylowanej postaci) na *Erwinia* L-asparaginazę konieczne jest zwiększenie częstości jej dawkowania w celu podtrzymania uzyskanego efekty terapeutycznego, z uwagi na krótszy okres półtrwania w surowicy krwi *Erwinia* L-asparaginazy. Udowodniono ponadto, iż zwiększona częstość stosowania tej formy L-ASP nie miała negatywnego wpływu na chorych.

Natomiast w wytycznych PUO z 2011 roku nie przedstawiono rekomendacji odnoszących bezpośrednio do podawania ocenianego leku. Jednakże zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce lek Erwinase jest podawany w przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej na PEG-Asparaginazę, która jest stosowana z kolei w przypadku wystąpienia alergii na natywną postać L-asparaginazy, otrzymanej z *E.coli*.

Nie odnaleziono natomiast żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Erwinase w leczeniu ALL.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Produkt leczniczy Erwinase (*Erwinia* L-asparaginaza) jest aktualnie finansowany w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ w latach 2010 – 2013 wydano 64 zgody na leczenie asparaginazą w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Wg tych danych w 2010 roku było to 16 pacjentów na łączną kwotę 503671,89 zł, w 2011 roku 17 pacjentów na kwotę 331427,66 zł, w 2012 roku 18 pacjentów, a wartość zgód oszacowano na 837015,44 zł oraz wg danych z pisma datowanego na 30 września 2013 roku wydano zgody dla 13 pacjentów na kwotę 698509,50 zł.

W wyniku przeglądu zasobów Internetu nieodnaleziono informacji dotyczących refundacji leku Erwinase w innych krajach.

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych

Tabela 20

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania: 07.10.2013)

Search	Query	Items found
#11	"Search (((("Erwinia"[Mesh]) OR (((((((Erwinia chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Erwinia carotovora var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium carotovorum var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Dickeya chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii var. dianthicola[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Dickeya didantii[Title/Abstract]))) AND (((((((Asparaginase[Title/Abstract]) OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract]) OR Colaspase[Title/Abstract]) OR L-Asparagin*[Title/Abstract]) OR Erwinase[Title/Abstract]) OR Erwinaze[Title/Abstract])) OR "Asparaginase"[Mesh])) AND (((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (((((((Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract]) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoblastic Leukaemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphocytic Leukaemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoid Leukaemia[Title/Abstract]))"	61
#10	"Search (((("Erwinia"[Mesh]) OR (((((((Erwinia chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Erwinia carotovora var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium carotovorum var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Dickeya chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii var. dianthicola[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Dickeya didantii[Title/Abstract]))) AND (((((((Asparaginase[Title/Abstract]) OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract]) OR Colaspase[Title/Abstract]) OR L-Asparagin*[Title/Abstract]) OR Erwinase[Title/Abstract]) OR Erwinaze[Title/Abstract])) OR "Asparaginase"[Mesh])"	167
#9	"Search ("Erwinia"[Mesh]) OR (((((((Erwinia chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Erwinia carotovora var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium carotovorum var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Dickeya chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii var. dianthicola[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Dickeya didantii[Title/Abstract])"	1913
#8	"Search (((((((Erwinia chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Erwinia carotovora var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium carotovorum var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Dickeya chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii var. dianthicola[Title/Abstract]) OR Pectobacterium parthenii var. chrysanthemi[Title/Abstract]) OR Dickeya didantii[Title/Abstract])"	625
#7	"Search "Erwinia"[Mesh]"	1422
#6	"Search (((((((Asparaginase[Title/Abstract]) OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract]) OR Colaspase[Title/Abstract]) OR L-Asparagin*[Title/Abstract]) OR Erwinase[Title/Abstract]) OR Erwinaze[Title/Abstract])) OR "Asparaginase"[Mesh]"	4953
#5	"Search (((((((Asparaginase[Title/Abstract]) OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract]) OR Colaspase[Title/Abstract]) OR L-Asparagin*[Title/Abstract]) OR Erwinase[Title/Abstract]) OR Erwinaze[Title/Abstract])"	3761
#4	"Search "Asparaginase"[Mesh]"	3627
#3	"Search ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (((((((Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract]) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoblastic Leukaemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphocytic Leukaemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoid Leukaemia[Title/Abstract])"	31511
#2	"Search (((((((Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract]) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoblastic Leukaemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphocytic Leukaemia[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoid Leukaemia[Title/Abstract])"	24513
#1	"Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]"	20381

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

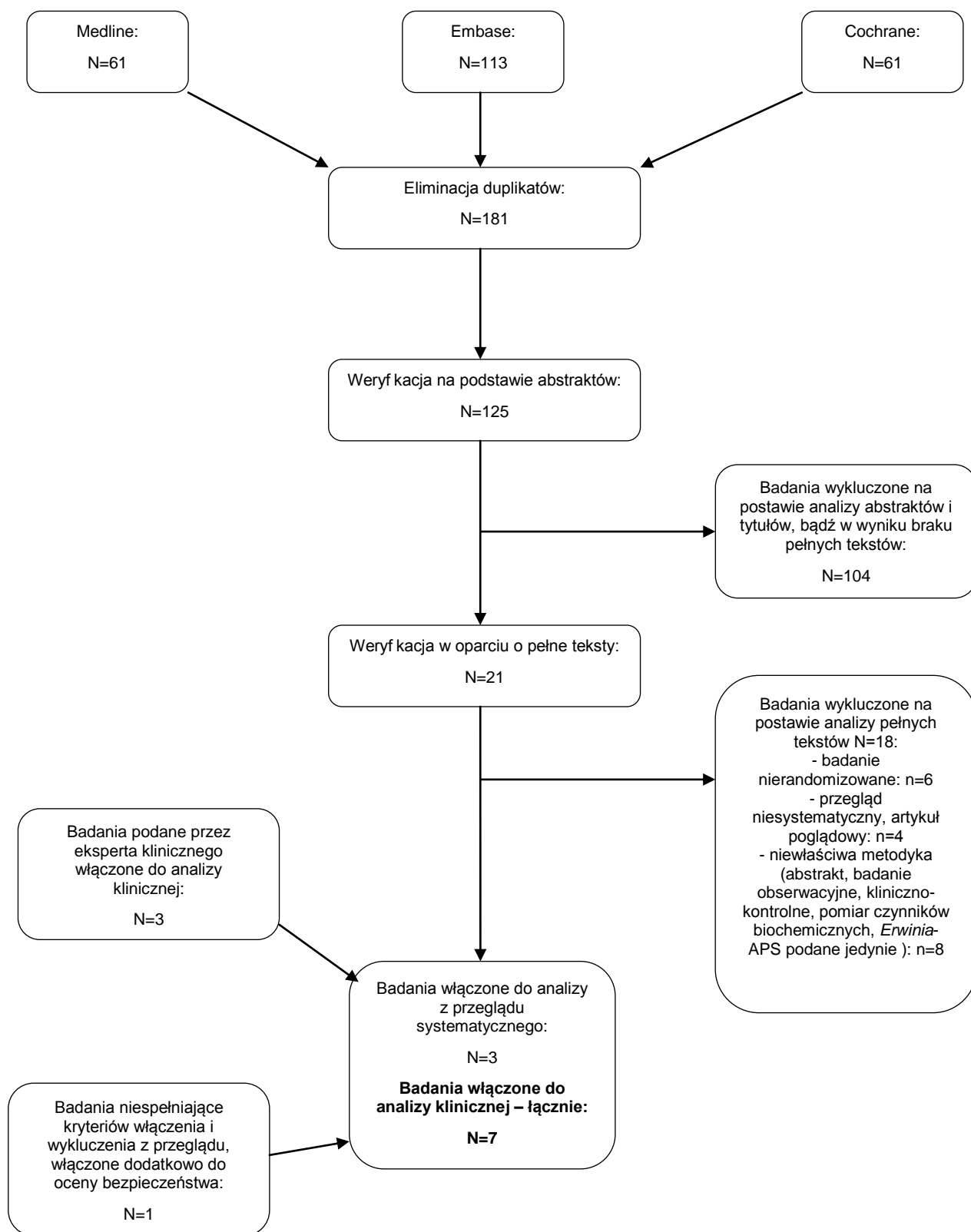
Tabela 21
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE przez platformę Ovid (data wyszukiwania: 07.10.2013)

Searches	Results	Search Type
1	exp acute lymphoblastic leukemia/	26267
2	exp asparaginase/	7016
3	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma.ti,ab,kw.	21
4	Acute Lymphoblastic Leukemia.ti,ab,kw.	19778
5	Acute Lymphocytic Leukemia.ti,ab,kw.	2329
6	Acute Lymphoid Leukemia.ti,ab,kw.	569
7	Asparaginase.ti,ab,kw.	2347
8	Asparagine Deaminase.ti,ab,kw.	0
9	Colaspase.ti,ab,kw.	2
10	Erwinase.ti,ab,kw.	32
11	Erwinaze.ti,ab,kw.	4
12	"L-Asparagin*".ti,ab,kw.	1927
13	2 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	7698
14	Acute Lymphoblastic Leukaemia.ti,ab,kw.	3855
15	Acute Lymphocytic Leukaemia.ti,ab,kw.	219
16	Acute Lymphoid Leukaemia.ti,ab,kw.	91
17	1 or 3 or 4 or 5 or 6 or 14 or 15 or 16	34409
18	exp Pectobacterium chrysanthemi/	250
19	exp Erwinia/	1370
20	Erwinia chrysanthemi.ti,ab,kw.	618
21	Pectobacterium chrysanthemi.ti,ab,kw.	22
22	Dickeya chrysanthemi.ti,ab,kw.	7
23	18 or 19 or 20 or 21 or 22	1741
24	13 and 23	154
25	17 and 24	113

Tabela 22
Strategia wyszukiwania zastosowana w The Cochrane Library (data wyszukiwania: 07.10.2013)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
#1	Acute Lymphoblastic Leukemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1289
#2	Acute Lymphoid Leukemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	259
#3	acute lymphocytic leukemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	268
#4	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	706
#5	Asparaginase:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	354
#6	Asparagine Deaminase:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	Colaspase:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	Erwinase:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#9	Erwinaze:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#10	L-Asparagin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	146
#11	Acute Lymphoblastic Leukaemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	211
#12	Acute Lymphocytic Leukaemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34
#13	Acute Lymphoid Leukaemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #11 or #12 or #13	1668
#15	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	354
#16	Erwinia chrysanthemi:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#17	Pectobacterium chrysanthemi:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#18	#16 or #17	7
#19	#15 and #18	7
#20	#19 and #14	7

8.2. Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań



9. Piśmiennictwo

- ChPL Erwinase** http://www.imb.ie/images/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA1020-002-001_28052012115123.pdf (data dostępu: 09.10.2013 r.)
- Chybicka 2009** Chybicka A. Zalecenia w zakresie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwszej wznowie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica* 2009, s. 637-644.
- Duval 2002** Duval M, Suci S, Ferster A, Riolland X, Nelken B, Lutz P, Benoit Y, Robert A, Manel A-M, Vilmer E, Otten J, and Philippe N, for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Children's Leukemia Group; Comparison of *Escherichia coli*-asparaginase with *Erwinia*-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Children's Leukemia Group phase 3 trial; *Blood*. 2002;99: 2734-2739
- Eden 1990** EEden O B, Shaw M P, Lilleyman J S, Richards S; Non-randomised study comparing toxicity of *Escherichia coli* and *Erwinia* asparaginase in children with leukaemia; *Med Pediatr Oncol*. 1990;18(6):497-502.
- Hołowiecki 2010** Hołowiecki J: Białaczki ostre. Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne w: Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010; *Medycyna Praktyczna* Kraków; s. 1528-1533.
- Jędrzejczak 2009** Jędrzejczak W. Omówienie klasyfikacji WHO nowotworów układów krwiotwórczego i limfoidalnego. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica* 2009, s. 502-506.
- Kowalczyk 2009** Kowalczyk J. Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Nowotwory wieku dziecięcego*. *Via Medica* Warszawa 2009, s. 626-636.
- Kwok 2006** Kwok CS, Kham SK, Ariffin H, Lin HP, Quah TC, Yeoh AE; Minimal Residual Disease (MRD) Measurement as a Tool to Compare the Efficacy of Chemotherapeutic Drug Regimens Using *Escherichia Coli*-asparaginase or *Erwinia*-asparaginase in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:299-304
- Moghrabi 2007** Moghrabi A, Levy D E, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, Samson Y, Schorin M, Dalton V K, Lipshultz S E, Neuberger D S, Geber R D, Cohen H J, Sallan S E and Silverman L B; Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia; *Blood*. 2007;109:896-904
- NCCN 2013** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 1.2013
- NCI 2013** http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/Page5#Section_1092, (data dostępu 10.10.2013)
- PBCRN 2011** Pan Birmingham NHS Cancer Network, Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults, Version 2.0, 2011
- Piątkowska-Jakubas 2008** Piątkowska-Jakubas B., Krawczyk-Kuliś M., Giebel S., Adamczyk-Cioch M., Czyż A., Lech-Marańda E., Paluszewska M., Pałynyczko G., Piszcz J., Hołowiecki J., Stosowanie L-asparaginazy w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych; *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118 (11): 664-669
- Pieters 2011** Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, Goekbuget N, Schrappe M, Pui CH; L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on *Erwinia* asparaginase; *Cancer*. 2011 January 15; 117(2): 238-249.
- Provan 2008** Provan D, Singer Ch R.J, Baglin T, Lilleyman J: *Oxford Handbook of Clinical Haematology*; *Hematologia kliniczna*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, s. 171-177.
- PUO 2011** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r.
- Seferyńska 2005** Seferyńska I., Biliński P., Warzocha K. Epidemiologia ostrych białaczek. *Acta Haematol Pol.* 2005; 36(3):269-281.
- Strona internetowa FDA** <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (data dostępu: 17.10.2013 r.)
- Strona internetowa IMB** <http://www.imb.ie/EN/Medicines/HumanMedicines/HumanMedicinesListing.aspx?x=&page=14&query=&tradenam e=&LicenceHolder=&LicenceNumber=&Active=&LegalStatus=&SupplyLegalStatus=&OrderBy=name&OrderAscendi ng=True&Auth=AUTHORISED&DrugID=1995021045&WithdrawDate=ALL&Species=&ATC=&Ther=&Advanced= o> (data dostępu: 17.10.2013 r.)
- Strona internetowa MEB** <http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm> (data dostępu: 17.10.2013 r.)
- Vilmer 2000** Vilmer E, Suci S, Ferster A, Bertrand Y, Cave H, Thyss A, Benoit Y, Dastugue N, Fournier M, Souillet G, Manel A-M, Robert A, Nelken B, Millot F, Lutz P, Riolland X, Mechinaud F, Boutard P, Behar C, Chantraine J-M, Plouvier E, Laureys G, Brock P, Uytendaele A, Marguerite G, Plantaz D, Norton L, Francotte N, Gyselinck J, Waterkeyn C, Solbu G, Philippe N and Otten J; Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORTC report; *Leukemia* (2000) 14, 2257-2266.
- Vrooman 2010** Vrooman L M, Supko J G, Neuberger D S, Asselin B L, Athale U H, Clavell L, Kelly K M, Laverdière C, Michon B, Schorin M, Cohen H J, Sallan S E, and Silverman L B; *Erwinia* Asparaginase after Allergy to *E coli* Asparaginase in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia; *Pediatr Blood Cancer*. 2010 February ; 54(2): 199-205.