



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Erwinase (kryzantaspaza)**  
**w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych**  
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
finansowania leków zawierających daną substancję  
czynną we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu Nr: BOR.434.24.2016

Data ukończenia: lipiec 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
1.1. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	4
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>17</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	17
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy .....	18
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	20
3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	23
<b>4. Źródła .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Załączniki .....</b>	<b>28</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	28
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	28
5.3. Diagram PRISMA .....	33

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.24.2016 [załącznik 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 244/2016 [załącznik 2] z dnia 16 sierpnia 2016 r. w sprawie objęcia refundacją Erwinase (crisantaspasum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

### Status rejestracyjny ocenianej technologii

Wskazanie rejestracyjne leku zawierającego substancję czynną crisantaspasum (Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiol.), obejmuje stosowanie w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja,„) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli* – wskazanie oceniane w ramach Analizy Weryfikacyjnej nr OT.4352.1.2016, na podstawie której wydano Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 r. [Załącznik 4] oraz Rekomendację Prezesa Agencji nr 15/2016 z dnia 24 marca 2016 r. [Załącznik 5].

### Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją:

- ICD-10 C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*,
- ICD-10 C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*.

## 1.1. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Kryzantaspaza była przedmiotem prac Agencji oraz Rady Przejrzystości, dotychczasowe opinie, stanowiska i rekomendacje przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej i rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące stosowania substancji czynnej kryzantaspaza we wskazaniach wiążących się merytorycznie z dokonywaną oceną.**

Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
<p><b>Rekomendacja nr 83/2018 z dnia 17 września 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p> <p>w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego - substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> usunięcie świadczenia gwarantowanego, substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z „Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne”, stanowiącego załącznik do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, we wskazaniach pokrywających się z ujętymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego, substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z „Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne”, stanowiącego załącznik nr 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, we wskazaniach pokrywających się z ujętymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W obowiązujących przepisach prawa ww. substancja czynna znajduje się jednocześnie w dwóch wykazach. Załącznik nr 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego zawiera „Wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.) z rozpoznaniem wg ICD-10”, czyli substancji, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP. Natomiast w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 13), widnieje jako substancja zarejestrowana i dostępna (część C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Aktualny status dostępności leków pozostaje niejasny, a ponadto niezgodny z przepisami art. 4 ust. 3 ustawy - Prawo farmaceutyczne, który stanowi, że: nie dopuszcza się do obrotu produktów leczniczych sprowadzanych z zagranicy bez konieczności uzyskiwania pozwolenia w sytuacji, gdy zawierają one tą samą lub te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać co produkty lecznicze, które otrzymały pozwolenie. Wobec powyższego, w celu uregulowania sposobu refundacji leków zawierających przedmiotową substancję czynną, zasadnym jest usunięcie jej z załącznika do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, w tym wskazaniu, które występuje jednocześnie w obwieszczeniu refundacyjnym. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną terapia Erwinia L-asparaginasum stosowana jest w Polsce wyłącznie jako opcja terapeutyczna po nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez E.coli (definiowaną jako alergię kliniczną lub „cicha inaktywacja”). Wskazanie to jest zgodne z aktualnie obowiązującym w ramach obwieszczenia Ministra Zdrowia. Dlatego też, usunięcie Erwinia L-asparaginasum z załącznika do rozporządzenia koszykowego nie będzie wiązało się z ograniczeniem dostępności do świadczeń.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2018 z dnia 10 września 2018 r.</b></p> <p>w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego - substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego</b> - substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z „Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne”, stanowiącego załącznik do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, we wskazaniach zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Decyzja Rady ma charakter porządkujący nieprawidłowy stan, polegający na podwójnym finansowaniu jednego świadczenia. W chwili obecnej, świadczeniodawcy mają możliwość rozliczania świadczeń w chemioterapii z wykorzystaniem leków zawierających Erwinia L-asparaginasum w ramach 2 produktów rozliczeniowych, w tym importu docelowego (Katalog refundowanych substancji czynnych Część A - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP). Usunięcie substancji czynnej Erwinia L-asparaginasum z załącznika nr 2 „Wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r. poz. 2142, z późn. zm.) z rozpoznaniem według ICD - 10”, do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, spowoduje ograniczenie wydatków płatnika wynikających z refundacji przedmiotowych substancji czynnych z dwóch katalogów świadczeń.</p> <p>Wykreślenie substancji czynnej Erwinia L - asparaginasum z „Wykazu leków sprowadzanych z zagranicy - import docelowy” spowoduje wyeliminowanie ryzyka podwójnego finansowania ze strony płatnika publicznego. Decyzja nie wpływa na dostępność substancji czynnej.</p>

Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
<p><b>Uchwała Rady Przejrzystości nr 348/2016 z dnia 16 sierpnia 2016 r.</b> w sprawie korekty opinii Rady Przejrzystości nr 244/2016</p>	<p>Niniejszą uchwałą Rada Przejrzystości <b>zmienia treść</b> opinii Rady Przejrzystości nr 244/2016 w sprawie objęcia refundacją Erwinase (crisantaspassum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nadając trzeciemu akapitowi uzasadnienia następującą treść:</p> <p>„W chwili obecnej produkt leczniczy Erwinase jest stosowany i refundowany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z E. coli. Jest to też jedyna dostępną opcją leczenia dla dzieci z różnymi chłoniakami, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez E. coli”.</p> <p>Zmiana polega na doprecyzowaniu wskazań zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego, w których produkt leczniczy Erwinase jest obecnie refundowany, na podstawie Decyzji Ministra Zdrowia Nr R15125754/28W.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 244/2016 z dnia 16 sierpnia 2016 r.</b> w sprawie objęcia refundacją Erwinase (crisantaspassum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>W kwestii objęcia refundacją leku Erwinase (crisantaspassum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiol., kod EAN 5060146290302, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICD-10 C82.9 chłoniak niezziarniczny, nieokreślony w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.,</li> <li>• ICD-10 C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.,</li> </ul> <p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją wyżej wymienionego leku we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C82.9 chłoniak niezziarniczny, nieokreślony w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.</li> </ul> <p>Równocześnie Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją wyżej wymienionego leku we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICD-10 C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Czynnikiem aktywnym leku jest enzym kryzantaspaza (z grupy asparaginaz) ekstraktowany z bakterii Erwinia chrisantemi, który rozkłada asparaginę, która znajduje się w większości białek. W przypadku jej braku zostaje wstrzymana synteza białek, co tym samym hamuje syntezę RNA i DNA, powodując wstrzymanie proliferacji komórek nowotworowych.</p> <p>Działanie przeciwnowotworowe L-asparaginazy jest wynikiem trwałej eliminacji egzogennej asparaginy.</p> <p>W chwili obecnej produkt leczniczy Erwinase jest stosowany i refundowany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z E. coli. Jest to też jedyna dostępną opcją leczenia dla dzieci z różnymi chłoniakami, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez E. coli”.</p> <p>Zdaniem eksperta klinicznego Erwinase nie koniecznie musi być refundowana w leczeniu przypadków pediatrycznych chłoniaka niezziarniczego, nieokreślonego (C82.9), u których nastąpiła alergia na L-asparaginazy produkowane przez E. coli, gdyż w takich przypadkach dzieci są obecnie leczone w Polsce protokołem ALCL99, w którym nie ma preparatów L-asparaginazy.</p> <p>Jednak dla pozostałej grupy chorych dzieci z nadwrażliwością na asparaginazę z E. coli nie ma innych skutecznych możliwości terapeutycznych. Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych potwierdzają zasadność i konieczność stosowania Erwinia L-asparaginazy w leczeniu pacjentów pediatrycznych z różnymi chłoniakami, u których wystąpiła reakcja immunologiczna na L-asparaginazę otrzymywaną z Escherichia coli. Zastosowanie leku Erwinase w omawianych wskazaniach jest zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi: EHA 2016 (Europa) oraz NCCN 2015 (USA). Jego skuteczność i bezpieczeństwo w omawianym wskazaniu zadowalająco dokumentują przeprowadzone badania kliniczne. Proponowane wskazanie refundacyjne jest uzasadnione klinicznie.</p>

Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 r.</b></p> <p>w sprawie oceny leku Erwinase (kryzantaspaza) kod EAN: 5060146290302, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości <b>zaleca wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka</b> polegającego na finansowaniu lub współfinansowaniu przez producenta badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, w przypadku wprowadzenia tego badania do rutynowej praktyki klinicznej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek Erwinase (kryzantaspaza) stosowany jest obecnie w Polsce w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>. Znajduje się on w wykazie substancji czynnych, zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 Ustawy Prawo farmaceutyczne (import docelowy). Zastosowanie leku Erwinase w omawianym wskazaniu jest zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi: EHA 2016 (Europa) oraz NCCN 2015 (USA). Jego skuteczność i bezpieczeństwo w omawianym wskazaniu zadowalająco dokumentują przeprowadzone badania kliniczne. Proponowane wskazanie refundacyjne, zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego (wymóg wcześniejszego stosowania pegylowanej L-asparaginazy), jest uzasadnione klinicznie i farmakoekonomicznie. Zmiana sposobu refundacji wnioskowanego produktu leczniczego poprzez przeniesienie go z „Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP” (tzw. importu docelowego) do katalogu chemioterapii nie pociągnie za sobą kosztów inkrementalnych dla płatnika przy założeniu postępowania zgodnego z obecną praktyką, tj. braku rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy. Wykonywanie badania oceniającego aktywność L-asparaginazy łączyłoby się jednak z kosztami inkrementalnymi wynikającymi ze wzrostu populacji leczonych chorych. Wnioskodawca nie wskazał, kto finansowałby to badanie. Z tego powodu Rada Przejrzystości proponuje wprowadzenie opisanego wyżej instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 15/2016 z dnia 24 marca 2016 r.</b></p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>.</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302 w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinase we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Brak jest randomizowanych badań na identycznej populacji co wnioskowana. Jednakże odnalezione badania jednoramienne wskazują, że mediana nadiru aktywności L-asparaginazy wynosi powyżej 0,1 IU/ml, a wartość ta zapewnia pożądane obniżenie stężenia asparaginy.</p> <p>Zgodnie w pierwotnych wyliczeniach analizy wpływu na budżet wnioskowana technologia spowoduje zmniejszenie wydatków przez płatnika publicznego. Jednakże, przy uwzględnieniu kosztów badania oceniającego aktywność L-asparaginazy (postaci natywnej lub pegylowanej) oraz możliwego wzrostu populacji związanego z wykryciem „cichej inaktywacji”, oszacowania wskazują na wzrost wydatków. Dlatego też, popierając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji widzi konieczność wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który polegałby na finansowaniu lub współfinansowaniu przez producenta badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, w przypadku wprowadzenia tego badania do rutynowej praktyki klinicznej. Z uwagi na częstość występowania „cichej inaktywacji” zasadnym byłoby także rozważenie wprowadzenia mechanizmu podziału ryzyka typu „cap”.</p> <p>Technologia jest rekomendowana w wytycznych klinicznych. Spośród rekomendacji refundacyjnych, zarówno australijska Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee z 2013 roku oraz francuska Haute Autorité de Santé z 2015 roku rekomendują finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p>



Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</b></p> <p>w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9 i C83.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podanie erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C82.9 (chłoniak niezziarniczny, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne</b> usunięcie świadczenia obejmującego podanie erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83.5 (chłoniaki niezziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany)), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Erwinia L-asparaginazy jest głównie stosowana w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych.</p> <p>Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z <i>Escherichia coli</i>, u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzym mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem erwinia L-asparaginazy jako enzymem immunologicznie odrębnym. Produkt ten jednak nie jest obecnie zarejestrowany na terenie Polski i nie jest on dopuszczony do obrotu w Europie na drodze procedury centralnej.</p> <p>Nie odnaleziono dowodów skuteczności klinicznej stosowania erwinia L-asparaginazy w grupie chorych z rozpoznaniem chłoniaków niezziarnicznych nieokreślonych.</p> <p>Natomiast w grupie chorych z rozpoznaniem: chłoniaka limfoblastycznego (rozlanego – C83.5) lek w rzadkich i pojedynczych przypadkach jest zalecany do stosowania wyłącznie u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie <i>E. coli</i> L-asparaginazy ze względu na spektrum występujących zdarzeń niepożądanych, stąd tutaj powinien być finansowany.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 109/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</b></p> <p>w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie Erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9, C83.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie <i>Erwinia</i> L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C82.9 (chłoniak niezziarniczny, nieokreślony).</p> <p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie <i>Erwinia</i> L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.5 (chłoniaki niezziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany)).</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji</b>, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że z uwagi na brak dowodów naukowych dla skuteczności klinicznej stosowania <i>Erwinia</i> L-asparaginazy w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych nieokreślonych, finansowanie tej technologii u chorych z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu ICD-10: C82.9 nie jest zasadne.</p> <p>Finansowanie leku znajduje natomiast uzasadnienie w grupie chorych z rozpoznaniem: chłoniaka limfoblastycznego (rozlanego – ICD-10: C83.5). <i>Erwinia</i> L-asparaginaza jest zalecana w rzadkich i pojedynczych przypadkach u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie <i>E. coli</i> L-asparaginazy (w tym pegasparaginazy) ze względu na spektrum występujących działań niepożądanych. Oceniany lek cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i minimalnie gorszą skutecznością w stosunku do <i>E. coli</i> L-asparaginazy, w związku z powyższym nie można wykazać przewagi żadnego z nich.</p> <p>Substancja czynna <i>Erwinia</i> L-asparaginaza nie jest dostępna w Polsce, nie jest również zarejestrowana centralnie przez EMA. Z uwagi na brak danych NFZ dotyczących aktualnego stanu finansowania <i>Erwinia</i> L-asparaginazy w przedmiotowym wskazaniu, brak liczby pacjentów, dla których wnioskowano o leczenie, oraz brak informacji skąd sprowadzono lek, jak również fakt, iż oceniane wskazanie jest wskazaniem pozarejestracyjnym (<i>off-label</i>), określenie poziomu finansowania jest utrudnione.</p> <p>Zgodnie z danymi NFZ dla <i>Erwinia</i> L-asparaginazy we wskazaniu C91.0, średnia cena za 1 mg substancji czynnej, sprowadzanej w latach 2011–2013, wynosiła 0,293 zł. W ocenie Prezesa Agencji wydaje się, że koszt refundacji ocenianej technologii medycznej w przeliczeniu na 1 mg nie powinien przekraczać wyżej wymienionej ceny.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</b></p> <p>w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej <i>Erwinia</i> L-asparaginaza we wskazaniu: <u>leczenie ALL (kod ICD-10: C91.0) u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> jako świadczenia gwarantowanego.</u></p> <p>Z uwagi na wysoki koszt terapii, leczenie produktem <i>Erwinia</i> L-asparaginaza powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których terapia innymi lekami zostanie wyczerpana.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Erwinase jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ALL. 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. Oceniany lek cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i minimalnie gorszą skutecznością w stosunku do <i>E. coli</i> L-asparaginazy.</p> <p>Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>E. coli</i>, <i>Erwinia</i> L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Brak rejestracji leku <i>Erwinia</i> L-asparaginaza w zarówno w Polsce jak i Europie (w procedurze centralnej).</p>

Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</b> w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ALL u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Ze względu na znacznie wyższy koszt terapii w porównaniu do technologii obecnie stosowanych, zastosowanie omawianej terapii powinno być ograniczone do pacjentów u których wystąpiła nadwrażliwość na L-asparaginazę, oraz kiedy inne metody terapeutyczne zostaną wyczerpane. Odnalezione badania wskazują na nieznacznie gorszą skuteczność jednakże korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu do L-asparaginazy produkowanej przez <i>Escherichia coli</i>. L-asparaginaza jest niezbędnym składnikiem schematów wielolekowych stosowanych w leczeniu ALL. U pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na natywną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>Escherichia coli</i> oraz na jej pegylowaną formę, że jedyną opcją terapeutyczną, umożliwiającą kontynuację zaplanowanej terapii z zastosowaniem L-asparaginazy, staje się Erwinia L-asparaginaza, ze względu na jej immunologiczną odrębność w odniesieniu do tego enzymu, uzyskiwanego z <i>Escherichia coli</i>. Ponadto zdaniem eksperta klinicznego brak dostępności Erwinia L-asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ALL. Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych potwierdzają zasadność stosowania Erwinia L-asparaginazy w leczeniu pacjentów z ALL, u których wystąpiła reakcja immunologiczna na L-asparaginazę otrzymywaną z <i>Escherichia coli</i>.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2013 z dnia 21 października 2013 r.</b> w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji, we wskazaniu: <u>ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0</u>”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ALL, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Najczęściej stosowaną postacią L-asparaginazy jest L-asparaginaza pochodząca z bakterii <i>E.coli</i>, jednakże podczas jej stosowania dosyć często dochodzi do pojawiania się reakcji nadwrażliwości, łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym. W przypadku wystąpienia tego typu reakcji, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zaleca się podawanie L-asparaginazy o innym pochodzeniu biologicznym. Produkt leczniczy Erwinase jest uzyskiwany z bakterii <i>Erwinia chryzantemii</i> co pozwala na uniknięcie reakcji nadwrażliwości i kontynuowanie leczenia L-asparaginazą. Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że Erwinase charakteryzuje się nieco odmienną farmakokinetyką (krótszy okres półtrwania) w stosunku do L-asparaginazy pochodzącej z <i>E.coli</i>, dlatego wskazana jest odpowiednia modyfikacja jej dawkowania.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r.</b> w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie leku Erwinase w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.91.0</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej polegającego na podaniu produktu leczniczego Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) 10 000 jednostek/fio kę, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: ALL (ICD-10 C.91.0).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ALL, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>E.coli</i>, Erwinia L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Również dostępne rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie Erwinase w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości z uwagi na jego odrębność immunologiczną. Dodatkowo produkt leczniczy ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z L-asparaginazą pochodzącą z <i>E.coli</i>.</p>



## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 24.06.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono bardziej aktualne wytyczne NCCN i NCI w zakresie każdego wskazania pozarejestryjnego dotyczących ocenianej technologii (stosowanie kryzantaspazy u pacjentów z chłoniakiem anaplastycznym, chłoniakiem niezianicznym lub chłoniakiem limfoblastycznym). Poniżej przedstawiono rekomendacje i wytyczne kliniczne z raportu Agencji nr BOR.434.24.2016 oraz ich aktualizacja, w przypadku publikacji.

Zgodnie z raportem BOR.434.24.2016 przyjęto następujące postępowanie w wyszukiwaniu rekomendacji klinicznych dot. kryzantaspazy:

W ramach wskazania: C82.9 Chłoniak niezianiczny, nieokreślony w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*, przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych dotyczących leczenia chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek oraz chłoniaka grudkowego u dzieci, opublikowanych od 2016 r.

W ramach wskazania: C83.5 Chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną

L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*, przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych dotyczących leczenia chłoniaka limfoblastycznego u dzieci, opublikowanych od 2016 r.

### Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

L-asparaginaza nie jest wymieniana jako standardowa opcja terapeutyczna w leczeniu chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (NCI ALCL 2016/2019, ESMO 2015, NCCN ALCL 2019, SIE-SIES-GITMO 2014). W wytycznych pediatrycznych National Cancer Institute z 2016 r. (NCI 2016) L-asparaginaza wymieniona jest w schemacie DECAL (deksametazon, etopozyd, cisplatyna, cytarabina, L-asparaginaza) w terapii postaci przetrwałej lub odpornej na leczenie, jednakże najnowsze wytyczne z 2019 r. nie wymieniają tego schematu w terapii, w tym także wykorzystania L-asparaginazy. Wytyczne wskazują na brak określonej, standardowej metody leczenia odpornej na leczenie anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek.

### Chłoniak niezianiczny (grudkowy)

Wytyczne National Cancer Institute z 2016 (także w aktualizacji z 2019 r.) dotyczące leczenia chłoniaka niezianicznego (grudkowego) (ang. follicular lymphoma) wskazują, iż występuje on rzadko w populacji pediatrycznej. W związku z tym, brak jest badań wysokiej jakości dotyczących terapii tego typu chłoniaka u dzieci. Wytyczne wymieniają następujące schematy leczenia: wyłącznie zabieg chirurgiczny (w przypadku braku występowania rearanżacji genu BCL2, przy korzystnej wartości indeksu proliferacyjnego); chemioterapię wielolekową (w przypadku występowania rearanżacji genu BCL2 stosowane leczenie jest zbieżne z terapią dorosłych).

Odnalezione wytyczne leczenia chłoniaka niezianicznego (grudkowego) w populacji ogólnej nie wymieniają L-asparaginazy jako opcji terapeutycznej (NCI FL 2016/2019, SEOM 2015, ESMO 2014, NCCN 2019).

### Chłoniak limfoblastyczny

Zgodnie z raportem z 2016 roku oraz wytycznych klinicznych w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego stosowane są schematy zgodne z terapią ostrej białaczki limfoblastycznej.

W związku z powyższym, w ramach niniejszego opracowania przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia ALL u dzieci.

Według wytycznych, leczenie ALL u dzieci i dorosłych standardowo obejmuje trzy fazy: fazę indukcji (może być poprzedzona fazą przedleczenia), fazę konsolidacji/intensyfikacji oraz leczenie podtrzymujące. Stosowane protokoły różnią się w zależności od obecności chromosomu Filadelfia, wieku pacjenta oraz grupy ryzyka.

Polskie wytyczne dotyczące leczenia pacjentów pediatrycznych z ALL (PTOK 2011 i 2013) zalecają stosowanie natywnej L-asparaginazy *E. coli* u wszystkich pacjentów w ramach indukcji oraz reindukcji, a także w ramach wczesnej intensyfikacji u pacjentów z grup pośredniego i wysokiego ryzyka i konsolidacji u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę / pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli* i stosowania kryzantaspazy.

Amerykańskie wytyczne (NCCN 2019) precyzyjnie określają kryteria wstrzymania/wznowy stosowania L-asparaginazy oraz zamiany pegylowanej L-asparaginazy na kryzantaspazę. Kryzantaspazę rutynowo stosuje się w drugiej linii u pacjentów, u których wystąpiły ogólnoustrojowe reakcje alergiczne lub anafilaksja po zastosowaniu pegylowanej L-asparaginazy. Dodatkowo wytyczne NCCN 2019 dotyczą populacji pediatrycznej.

Opracowanie EHA 2016 dotyczy identyfikacji klinicznej nadwrażliwości i cichej inaktywacji oraz postępowania w przypadku ich wystąpienia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości o stopniu nasilenia 2–4 lub cichej inaktywacji, należy zmienić typ asparaginazy. U pacjentów przyjmujących natywną L-asparaginazę *E. coli* można zmienić preparat na pegylowaną L-asparaginazę *E. coli* lub kryzantaspazę, a u pacjentów przyjmujących pegylowaną L-asparaginazę *E. coli* na kryzantaspazę.

Wytyczne NCI 2016/2019 także wskazują, iż w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych na pegylowaną L-asparaginazę lub natywną *E. coli*, powinno się ją zamienić na kryzantaspazę.

Podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 2. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych w zakresie leczenia chłoniaka grudekowego.

Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. kryzantaspazy
<p><b>NCCN 2019</b> <b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają asparaginazy w schematach leczenia chłoniaka grudekowego (follicular lymphoma).</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia:</u> Immunochemioterapia: bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab; CHOP (obinutuzumab lub rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); CVP (obinutuzumab lub rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), lenalidomid z rytuksymabem i w wybranych przypadkach rytuksymab w monoterapii.</p> <p>Konsolidacja w pierwszej linii leczenia: radioimmunoterapia (alternatywnie); rytuksymab w leczeniu podtrzymującym;</p> <p><u>Druga linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunochemioterapia: bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab; CHOP (obinutuzumab lub rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); CVP (obinutuzumab lub rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon);</li> <li>- ibrytumomab tiuksetanu;</li> <li>- idelalizyb;</li> <li>- lenalidomid +/- rytuksymab;</li> <li>- kopanlizyb;</li> <li>- rytuksymab;</li> <li>- duvelisib;</li> <li>- schematy jak w drugiej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.</li> </ul>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli i stosowania kryzantaspazy.</p>
<p><b>ESMO 2016</b> <b>European Society for Medical Oncology</b></p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia chłoniaka grudekowego obwodowych komórek T</p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Wytyczne nie wymieniają asparaginazy w schematach leczenia chłoniaka grudekowego (follicular lymphoma).</u></p> <p><u>Pierwsza linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przy niskiej masie guza: Stadium I lub II zlokalizowane: radioterapia; obserwacja kliniczna lub monoterapia rytuksymabem (wybrane przypadki)</li> <li>Stadium III lub IV: obserwacja kliniczna; w przypadku występowania objawów rozważyć monoterapię rytuksymabem.</li> <li>- przy wysokiej masie guza (stadium III lub IV): Immunochemioterapia: R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon); BR (bendamustyna, rytuksymab); rytuksymab w monoterapii w wybranych przypadkach</li> <li>- w przypadku całkowitej remisji lub remisji częściowej: leczenie podtrzymujące rytuksymabem</li> </ul> <p><u>Choroba oporna i nawrotowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przy niskiej masie guza: Stadium I lub II: obserwacja kliniczna; rytuksymab w monoterapii; naświetlania w wybranych przypadkach</li> <li>Stadium III lub IV: obserwacja kliniczna, immunochemioterapia: BR (bendamustyna, rytuksymab); R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), w wybranych przypadkach rytuksymab w monoterapii.</li> <li>- przy wysokiej masie guza: Stadium III lub IV, w zależności od pierwszej linii leczenia i czasu trwania remisji: - Immunochemioterapia: BR (bendamustyna, rytuksymab); R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon); - konsolidacja za pomocą wyższych dawek oraz autologicznego przeszczepu szpiku - rytuksymab w leczeniu podtrzymującym; - radioimmunoterapia (alternatywnie) - w wybranych przypadkach można rozważyć przeszczep allogeniczny</li> </ul>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli i stosowania kryzantaspazy.</p>
<p><b>SEOM 2015</b> <b>Spanish Society of Medical Oncology, Hiszpania</b></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd literatury i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Pierwsza linia leczenia</u></p> <p>Stadium I lub II: radioterapia zmian zlokalizowanych; chemioterapia + radioterapia; obserwacja kliniczna</p> <p>Stadium III lub IV</p> <p>Pierwsza linia leczenia w zależności od natężenia występowania objawów: - rytuksymab w monoterapii; R-chlorambucyl/cyklofosfamid; ibritumomab</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli i stosowania kryzantaspazy</p>

Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. kryzantaspazy
	tiuksetanu – leczenie łagodne (pacjenci niższego ryzyka); - R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon); BR (bendamustyna, rytuksymab) – leczenie intensywne - terapia konsolidująca: leczenie podtrzymujące rytuksymabem; britumomab tiuksetanu	
<b>NCI FL 2016 National Cancer Institute</b>  Zalecenia dotyczące leczenia chłoniaka nieziarniczego u <u>dzieci</u> (Non-hodgkin lymphoma) Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki	Wytyczna wskazuje, iż chłoniak grudkowy występuje rzadko w populacji pediatrycznej, z tego względu brak jest badań wysokiej jakości dotyczących terapii tego typu chłoniaka u dzieci (dostępne są jedynie opisy przypadków, serii przypadków). Wytyczne wymieniają następujące schematy leczenia: - wyłącznie zabieg chirurgiczny – w przypadku braku występowania rearanżacji genu BCL2 oraz korzystnej wartości indeksu proliferacyjnego; - chemioterapia wielolekowa z lub bez rytuksymabu (wytyczne nie precyzują poszczególnych preparatów) – w przypadku występowania aranżacji genu BCL2 stosowane leczenie jest zbieżne z terapią dorosłych. Wytycznie leczenia chłoniaka grudkowego u dorosłych nie wymieniają asparaginazy w schematach leczenia chłoniaka grudkowego (follicular lymphoma).	Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli i stosowania kryzantaspazy

Tabela 3. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych w zakresie leczenia chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. kryzantaspazy
<b>NCCN ALCL 2019 National Comprehensive Cancer Network</b>  Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki	<u>Wytyczne nie wymieniają asparaginazy jako opcji terapeutycznej w leczeniu anaplastycznego chłoniaka wie komórkowego (ALCL).</u> Terapię pierwszego rzutu ALCL stanowią schematy: - CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, winkrystyna i prednizon) - RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon). - RCHOP (rytuksymab w zwiększonych dawkach, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon). - EPOCH z dopasowaniem dawek (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) + rytuksymab Terapię drugiego rzutu ALCL stanowią schematy:  W drugiej linii leczenia, u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, w leczeniu postaci nawrotowej lub odpornej na leczenie z układowym ALCL wytyczne zalecają zastosowanie substancji czynnej brentuksymab vedotin,  <u>Siła rekomendacji: 2A</u>	Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli i stosowania kryzantaspazy
<b>ESMO 2015 European Society for Medical Oncology</b>  Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki	<u>Wytyczne nie wymieniają asparaginazy jako opcji terapeutycznej w leczeniu obwodowego anaplastycznego chłoniaka wielkomórkowego (ALCL) ALK dodatniego lub ALK ujemnego.</u> Terapię pierwszego rzutu stanowią schematy: CHOEP: cyklofosfamid, hydroksydaunorubicyna, etopozyd, winkrystyna i prednizon lub CHOP: cyklofosfamid, hydroksydaunorubicyna, winkrystyna i prednizon (siła rekomendacji IIIA+) oraz konsolidacja za pomocą autologicznego przeszczepu szpiku (należy rozważyć u pacjentów ALK – oraz pacjentów wysokiego ryzyka ALK+). Przeszczep nie jest zalecany u pacjentów ALK+ niskiego ryzyka. W leczeniu ALCL z ekspresją CD30+, nawrotowego lub opornego na leczenie wytyczne zalecają zastosowanie substancji czynnej brentuksymab vedotin, siła rekomendacji IIIA*.  Objaśnienia: *- IIIA – zalecenia silne, na podstawie prospektywnych badań kohortowych	Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli i stosowania kryzantaspazy
<b>SIE-SIES-GITMO 2014 Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology and the affiliate societies (SIES), GITMO (Italian Group for Bone Marrow</b>	<u>Wytyczne nie wymieniają asparaginazy jako opcji terapeutycznej w leczeniu obwodowego anaplastycznego chłoniaka wielkomórkowego.</u>  Terapię pierwszego rzutu (w fazie indukcyjnej) w leczeniu ALCL ALK+ przy wskaźniku IPI<3 (Międzynarodowy Indeks Prognostyczny) stanowią schematy CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) lub CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, winkrystyna i prednizon) bez fazy konsolidacyjnej.	Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli i stosowania kryzantaspazy

Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. kryzantaspazy
<p><b>Transplantation), Wlochy</b></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>W leczeniu postaci nawrotowej lub odpornej na leczenie ALCL z ekspresją CD30+ wytyczne zalecają zastosowanie substancji czynnej brentuksymab vedotin.</p>	
<p><b>NCI ALCL 2015 / 2019 National Cancer Institute,</b> Zalecenia dotyczące leczenia chłoniaka nieziarniczego u dzieci (non-Hodgkin lymphoma)</p> <p>Wytyczne oparte o przegląd literatury i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Wytyczne nie wymieniają asparaginazy jako opcji terapeutycznej w leczeniu chłoniaka anaplastycznego. W wytycznych z 2015 roku L-asparaginaza wymieniona była w schemacie DECAL (deksametazon, etopozyd, cisplatyna, cytarabina, L- asparaginaza) w terapii postaci przetrwałej/opornej na leczenie, jednak w najnowszych rekomendacjach takiego zapisu nie ma.</u></p> <p><i>Terapia podstawowa</i></p> <p>Wytyczne wskazują, iż brak jest jednoznacznych danych, aby móc określić najlepszą strategię leczenia wielkomórkowego chłoniaka anaplastycznego. Wyniki aktualnych dowodów dla standardowo stosowanych metod leczenia nie wskazują na przewagę jednego schematu leczenia nad drugim.</p> <p>Do standardowych opcji terapeutycznych chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek u dzieci należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- POG-8314/POG-8719/POG 9219: doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (CHOP), trzy cykle chemoterapii (bez radioterapii i terapii podtrzymującej) – leczenie I i II stadium choroby;</li> <li>- GER-GPOH-NHL-BFM-90 (metotreksat, deksametazon, oksazafosforyny, etopozyd, cytarabina, doksorubicyna, oraz leczenie dokanałowe): faza cytoredukcyjna i 3 cykle chemioterapii (tylko po resekcji nowotworu);</li> <li>- APO: doksorubicyna, prednizon, winkrystyna – możliwość do stosowania w leczeniu ambulatoryjnym;</li> <li>- FRE-IGR-ALCL99: deksametazon, cyklofosfamid, ifosfamid, etopozyd, doksorubicyna, metotreksat (dożylnie), cytarabina, prednizon, winblastyna – terapia do stosowania głównie w szpitalu</li> </ul> <p><i>Leczenie postaci przetrwałej/opornej na leczenie</i></p> <p>Brak jest określonej, standardowej metody leczenia opornego na leczenie anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek u dzieci. Wytyczne wymieniają następujące schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ICE: fosfamid, karboplatyna, etopozyd;</li> <li>- winblastyna;</li> <li>- brenutyksumab;</li> <li>- kryzotylib;</li> <li>- allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek szpiku.</li> </ul>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli i stosowania kryzantaspazy</p>

Tabela 4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) – chłoniaka limfoblastycznego.

Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. kryzantaspazy
<p><b>PTOK 2011 / 2013</b> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>Wytyczne oparte o przegląd literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>Nowoczesne protokoły leczenia ALL u dzieci zawierają 5 faz: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji oraz postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki CUN, reindukcji i postępowania podtrzymującego remisję.</p> <p>Intensywność leczenia ALL zależy od grupy ryzyka (wydzielane są grupy standardowego ryzyka – SR, pośredniego ryzyka – IR oraz wysokiego ryzyka – HR). W Polsce stosuje się protokół leczenia ALL IC BFM 2009, który oparty jest na protokole BFM.</p> <p>W protokole tym L-asparaginazę natywną z <i>E. coli</i> stosuje się w ramach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapii indukcyjnej u wszystkich pacjentów,</li> <li>• wczesnej intensyfikacji u pacjentów IR/HR (w ramach protokołu IB Augmented),</li> <li>• konsolidacji u pacjentów HR (w ramach trzech bloków: HR-1', HR-2' i HR-3'),</li> <li>• reindukcji u wszystkich pacjentów.</li> </ul> <p><u>Ogólne wytyczne kliniczne dotyczące m.in. ostrej białaczki limfoblastycznej.</u></p> <p>Ze względu na małą liczbę chorych oraz brak badań randomizowanych, nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL).</p> <p>Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Schemat postępowania obejmuje 4 fazy: przedleczenie, indukcję, konsolidację oraz</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli i stosowania kryzantaspazy.</p>



Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. kryzantaspazy
	<p>podtrzymywanie.</p> <p>PEG-Asparaginaza zalecana jest w indukcji I oraz konsolidacji II w leczeniu chorych na ALL/LBL Ph(-) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6.</p> <p>W przypadku pierwotnej oporności lub nawrotu ALL, wytyczne wskazują na konieczność zastosowania leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomoc” do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Wybór protokołu leczenia uzależniony jest od czasu trwania pierwszej CR, rodzaju wcześniej stosowanego leczenia oraz wieku pacjenta i podtypu choroby.</p>	
NCCN 2016 / 2019	<p><u>Wytyczne wymieniają pegasparaginazę oraz kryzantaspazę jako asparaginazy stosowane w praktyce klinicznej (L-asparaginaza natywna nie jest już dostępna na rynku amerykańskim). Kryzantaspaza jest zalecana do stosowania w drugiej linii leczenia u pacjentów, u których wystąpiły ogólnoustrojowe reakcje alergiczne lub anafilaksja po zastosowaniu pegylowanej L-asparaginazy.</u></p> <p>Pegasparaginaza stanowi częsty komponent terapeutyczny w leczeniu dzieci, młodzieży oraz młodych dorosłych z ALL. Wytyczne wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• znaczące ryzyko wystąpienia nadwrażliwości na preparaty asparaginazy. Szczególne uwagę należy zwrócić w przypadku wystąpienia systematycznej reakcji alergicznej, pokrzywki lub reakcji anafilaktycznej <math>\geq 2</math> stopnia, ze względu możliwość korelacji z występowaniem przeciwciał neutralizujących lub braku skuteczności;</li> <li>• wystąpienie reakcji anafilaktycznej lub innej reakcji alergicznej 3-4 stopnia stanowi przyczynę trwałego przerwania terapii asparaginazą wywołującą reakcją;</li> <li>• w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych stopnia 1 lub 2 (rumień, wysypka, gorączka polekowa <math>&lt;38^{\circ}\text{C}</math>) bez towarzyszącego skurczu oskrzeli, niedociśnienia, obrzęku lub innych objawów wymagających interwencji parenteralnych, leczenie asparaginazą może być kontynuowane z możliwością rozważenia premedykacji przeciwalergicznej.</li> </ul> <p>Postępowanie w przypadku wystąpienia określonej reakcji nadwrażliwości:</p> <p>W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 2, stosowanie asparaginazy powinno być wstrzymane do czasu normalizacji, a następnie wznowione. Trwałe odstawienie L-asparaginazy zalecane jest w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 3 lub 4.</p> <p>W przypadku wystąpienia krwotoku stopnia 2 poza obrębem CUN należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1. Należy rozważyć zastosowanie terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia.</p> <p>W przypadku wystąpienia zakrzepowości stopnia 2 poza obrębem CUN należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy. Po ustąpieniu objawów oraz zakończeniu/ustabilizowaniu terapii przeciwzakrzepowej można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy.</p> <p>W przypadku wystąpienia krwotoku wewnątrzczaszkowego stopnia 4 należy trwale wstrzymać stosowanie L-asparaginazy. W przypadku krwotoku wewnątrzczaszkowego stopnia <math>\leq 3</math> należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy; po pełnym ustąpieniu objawów można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy w niższej dawce i/lub z dłuższymi odstępami między dawkami.</p> <p>W przypadku wystąpienia zakrzepicy naczyń mózgu, niedokrwienia mózgu lub udaru mózgu należy zaprzestać stosowania L-asparaginazy. W przypadku zdarzeń 4 stopnia należy trwale zaprzestać stosowania L-asparaginazy, a w przypadku zdarzeń stopnia <math>\leq 3</math> po ustąpieniu objawów można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy w niższej dawce i/lub z dłuższymi odstępami między dawkami.</p> <p>W przypadku wystąpienia hiperglikemii <math>\geq 3</math> stopnia należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu uregulowania poziomu glukozy we krwi.</p> <p>W przypadku wystąpienia trójglicerydemii stopnia 4 należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu normalizacji.</p> <p>W przypadku podwyższenia poziomu bilirubiny powyżej 3,1 mg/dL należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu osiągnięcia poziomu <math>&lt;2,0</math> mg/dL.</p> <p>W przypadku podwyższenia poziomu AST lub ALT stopnia <math>\geq 3</math> należy wstrzymać stosowania L-asparaginazy do czasu spadku nasilenia do stopnia 1. Jeżeli spadek nasilenia trwa do tygodnia, należy wznowić stosowanie L-asparaginazy, w przeciwnym przypadku należy trwale zaprzestać stosowania L-asparaginazy lub wznowić jej stosowanie z dokładnym monitorowaniem poziomu enzymów.</p> <p>Stosowanie pegylowanej L-asparaginazy zalecane jest u pacjentów z ALL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w wieku 15–39 lat z obecnością chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołu COG AALL-0031),</li> </ul>	Wytyczne zalecają stosowanie kryzantaspazy w przypadku reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli.

Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. kryzantaspazy
	<ul style="list-style-type: none"> <li>w wieku 15–39 lat bez chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołów GRAALL-2003, COG AALL-0434, CCG-1961, CALGB 10403, DFCI ALL, USC ALL),</li> <li>w wieku <math>\geq 40</math> lat bez chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołów: CALGB 8811, czterolekowego Linker, MRC UKALLXII/ECOG2993),</li> <li>nawrotową/oporną bez chromosomu Filadelfia (w ramach protokołu augmented hyper-CVAD).</li> </ul> <p>Siła rekomendacji: 2B (zalecenie opiera się na dowodach niższego poziomu; niejednomyślny konsensus NCCN, ale bez większych nieporozumień)</p> <p><u>Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci - 2019</u></p> <p><u>Leczenie toksyczności asparaginazy – nadwrażliwość, alergja, anafilaksja</u></p> <p>Erwinase - kryzantaspaza (ERW - asparaginase Erwinia chrysanthemi) jest wskazany u pacjentów z nadwrażliwością na asparaginazę E.coli.</p>	
<p><b>NCI 2016 / 2019</b> <b>National Cancer Institute</b></p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia ALL <u>u dzieci</u></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>Schemat leczenia dzieci z ALL jest podzielony na następujące etapy:</p> <p>1. <b>terapia indukcyjna</b> mająca na celu uzyskanie remisji choroby; trwa ona zwykle 4 tyg. W ramach indukcji stosuje się chemioterapię złożoną z winkrystyny, kortykosteroidów (prednizonu lub deksametazonu), L-asparaginazy oraz opcjonalnie antracykliny (najczęściej doksorubicyny lub daunorubicyny).</p> <p>Wytyczne wymieniają 3 formy L-asparaginazy, z których dwie są obecnie stosowane w praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych: araginaza oraz kryzantaspaza. Natywna L-asparaginaza z <i>E. coli</i> nie jest dostępna w Stanach Zjednoczonych. Asparaginaza jest najczęściej stosowaną L-asparaginazą w fazach indukcji i postindukcji w leczeniu nowozdiagnozowanych pacjentów. <u>W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych na pegylowaną L-asparaginazę lub natywną E.coli, powinno się ją zamienić na kryzantaspazę.</u></p> <p>2. <b>terapia postindukcyjna</b> (po osiągnięciu całkowitej remisji choroby), na którą składa się terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna oraz terapia podtrzymująca lub kontynuacja terapii.</p> <p>Terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna opiera się ona głównie na chemioterapii, której intensywność zależy od grupy ryzyka. Najczęściej stosowany jest schemat BFM, na który składają się następujące fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesnej konsolidacji (określanej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja), w której stosuje się cyklofosfamid, niskie dawki cytarabiny oraz tiopuryny (merkaptopurynę lub tioguaninę);</li> <li>faza przejściowej terapii podtrzymującej (ang. <i>interim maintenance phase</i>), obejmującą wielokrotne podawanie metotreksatu w średnich lub dużych dawkach (1–5 g/m<sup>2</sup>) razem z ratunkową dawką folinianu wapnia bądź zwiększoną dawką metotreksatu (rozpoczynając od dawki 100 mg/m<sup>2</sup>) bez stosowania folinianu wapnia;</li> <li>fazę reindukcji (bądź opóźnionej intensyfikacji), która zazwyczaj opiera się na tych samych substancjach co terapia indukcyjna lub faza wczesnej konsolidacji.</li> </ul> <p>Schemat leczenia BFM został przyjęty przez wiele organizacji (w tym COG), przy czym zastosowano następujące modyfikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w intensyfikacji leczenia chorych o wysokim ryzyku dodano dodatkową przejściową terapię podtrzymującą i/lub fazę reindukcji oraz poszerzono spektrum produktów leczniczych, stosowanych w poszczególnych fazach (dołączenie winkrystyny oraz L-asparaginazy do przejściowej terapii podtrzymującej);</li> <li>eliminacja lub skrócenie niektórych faz u chorych z niższym ryzykiem w celu minimalizacji ostrej oraz długoterminowej toksyczności.</li> </ul> <p>Ponadto inne grupy stosują inne schematy terapii postindukcyjnej, np. protokół stosowany przez The DFCI ALL Consortium zawiera 20–30 tygodni stosowania L-asparaginazy, rozpoczynając od 7 tygodnia terapii, w połączeniu z terapią podtrzymującą, w której stosowane są winkrystyna, deksametazon, niskie dawki metotreksatu, merkaptopuryna.</p> <p>3. <b>terapia podtrzymująca</b>, w przebiegu której większość protokołów zawiera codzienne stosowanie merkaptopuryny oraz cotygodniowe doustne lub pozajelitowe podawanie metotreksatu.</p>	<p>Wytyczne zalecają stosowanie kryzantaspazy w przypadku reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli.</p>
<p><b>EHA 2016 (Europa)</b></p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia w przypadku wystąpienia nadwrażliwości na asparaginazę i „cichej aktywacji”</p>	<p><u>Ocena aktywności L-asparaginazy</u></p> <p>Najlepszym i najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem skuteczności L-asparaginazy jest poziom aktywności L-asparaginazy w surowicy. Poziom aktywności L-asparaginazy wynoszący <math>\geq 10</math> IU/ml uznawany jest za wystarczający do zapewnienia korzyści terapeutycznej.</p> <p>Pomiar poziomu przeciwciał przeciwko L-asparaginazie lub poziomowi asparaginy nie jest zalecany poza badaniami klinicznymi.</p> <p><u>Wystąpienie alergii klinicznej</u></p>	<p>Wytyczne zalecają stosowanie kryzantaspazy w przypadku reakcji alergicznych na L-asparaginazę E. coli.</p>

Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. kryzantaspazy
<p>Opracowanie oparte o konsensus ekspercki oraz przegląd literatury</p>	<p>Wystąpienie nadwrażliwości klinicznej uważane jest za wskaźnik rozwinięcia się przeciwciał przeciwko L-asparaginazie, w związku z czym jej aktywność będzie zmniejszona. Kontynuacja stosowania tego samego typu L-asparaginazy jest odradzana, nawet jeżeli jest możliwość zastosowania go z użyciem premedykacji (steroidy, leki przeciwhistaminowe) lub zastosowania mniejszej szybkości infuzji. Metody te redukują objawy alergii, ale nie zapobiegają inaktywacji L-asparaginazy przez przeciwciała.</p> <p>Kliniczne reakcje nadwrażliwości charakteryzują się szerokim spektrum objawów, od łagodnych reakcji miejscowych do reakcji ogólnoustrojowych. Nasilenie reakcji alergicznych powinno być ocenione zgodnie z klasyfikacją CTCAE v4.03 (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).</p> <p>W przypadku wystąpienia reakcji o stopniu nasilenia 1 lub reakcji budzących wątpliwości (ang. <i>questionable reactions</i>) po infuzji dożylniej zalecane jest monitorowanie poziomu L-asparaginazy w surowicy w czasie rzeczywistym w ciągu 7 dni w celu identyfikacji inaktywacji.</p> <p>W przypadku wystąpienia reakcji o stopniu nasilenia 2–4 po podaniu dożylnym lub domięśniowym zalecane jest zmniejszenie typu L-asparaginazy; nie jest konieczne określanie poziomu aktywności L-asparaginazy.</p> <p>Wystąpienie reakcji budzących wątpliwości po podaniu domięśniowym wymaga określenia poziomu aktywności L-asparaginazy.</p> <p><u>Wystąpienie cichej inaktywacji</u></p> <p>Cicha inaktywacja jest pojawieniem się przeciwciał przeciwko L-asparaginazie i inaktywacją L-asparaginazy bez wystąpienia jawnych objawów alergii. Wykrywana jest poprzez badanie aktywności L-asparaginazy, jeżeli wykazano wyn k poniżej dolnej granicy oznaczeń (LLQ, ang. <i>lower limit of quantification</i>) w dwóch niezależnych próbkach.</p> <p><u>Zmiana typu L-asparaginazy</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących natywną L-asparaginazę <i>E. coli</i>, u których wystąpiła kliniczna alergja lub cicha inaktywacja, powinno się zmienić typ L-asparaginazy na pegylowaną L-asparaginazę <i>E. coli</i> lub kryzantaspazę. Wybór preparatu stosowanego w drugiej linii jest zależny od stosowanego protokołu oraz dostępności produktów. U pacjentów stosujących pegylowaną L-asparaginazę <i>E. coli</i> możliwa jest jedynie zamiana na kryzantaspazę. Po zmianie preparatu na kryzantaspazę nie ma dalszych opcji alternatywnych.</p> <p>Po zmianie preparatu na kryzantaspazę zalecane jest dalsze monitorowanie aktywności L-asparaginazy w surowicy. Głównym celem takiego monitorowania jest otrzymanie informacji umożliwiającej indywidualne dostosowanie dawki kryzantaspazy. Przy interpretacji wyników oznaczenia należy uwzględnić fakt, że niski nadir aktywności kryzantaspazy może świadczyć nie o cichej inaktywacji, a o potrzebie częstszego dawkowania. Oznaczanie poziomu aktywności kryzantaspazy powinno być wykonywane 48 h po podaniu oraz dodatkowo 72 h w przypadku dawkowania w schemacie M/W/F. Można rozważyć zmianę dawkowania lub interwału pomiędzy dawkami w ten sposób, by osiągnąć poziom aktywności L-asparaginazy <math>\geq 10</math> IU/ml.</p>	

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w dniu 03.08.2016 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kryzantaspazę w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi lub chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. Wyszukiwanie aktualizujące przeprowadzono dnia 25.06.2019 r. w bazach PubMed, Embase oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 2016.08.01 (lub rok 2016 – w zależności od możliwości filtrowania danej bazy danych), tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.24.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy, zgodnie z raportem BOR.434.24.2016.

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

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków. W sytuacji spornej wybór rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 5. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<p><b>Populacja:</b> pacjenci <b>poniżej 18 roku życia</b>, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>w przypadku <b>anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego</b> (C82.9 chłoniak nieziały, nieokreślony),</li> <li>w przypadku <b>chłoniaków T-komórkowymi i preB-komórkowymi</b> (C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozłany))</li> </ol>	Wykluczono pacjentów z ALL (ostra białaczka limfoblastyczna), która stanowi wskazanie rejestrowane i refundowane.
<b>Interwencje:</b> kryzantaspaza (podanie dożylnie lub domięśniowe)	<b>Lek stosowany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.</b> Udział pacjentów otrzymujących kryzantaspazę: >50% pacjentów w kohorcie. Udział pacjentów pediatrycznych: >50% pacjentów w kohorcie.
<b>Komparator:</b> dowolny refundowany komparator lub placebo	Gdyby w wyn ku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<p><b>Rodzaj badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne),</li> <li>- badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych,</li> <li>- serie przypadków,</li> <li>- opisy przypadków.</li> </ul> <p>Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.</p>	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<b>Punkty końcowe:</b> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Do przeglądu włączano publikacje dostępne w języku polskim i angielskim.” Nie włączano badań opublikowanych wcześniej niż 01.08.2016 r.

W załącznikach do niniejszego raportu przedstawiono zastosowaną strategię wyszukiwania (Rozdział 5.2) oraz diagram PRISMA (Rozdział 5.3).

### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji dotyczącej stosowania substancji czynnej kryzantaspaza w ocenianym wskazaniu pozarejestrycyjnym, która spełniałaby predefiniowane kryteria PICO.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania Bergeron 2015 włączonego do przeglądu systematycznego w opracowaniu BOR.434.24.2016 oraz charakterystykę badania Vrooman 2015, Tong 2014 i Plourde 2014 włączonych do przeglądu systematycznego w ramach analizy weryfikacyjnej OT.4352.1.2016<sup>1</sup>.

Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu z pracowania BOR.434.24.2016.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania obejmujące populację pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL) [BOR.434.24.2016]</b>			
<b>Bergeron 2015</b>  <i>Źródło finansowania: stowarzyszenia Rhône „Ligue Contre le Cancer” i „Association Leon Berard Enfant Canceroux (ALBEC)”</i>	<u>Rodzaj badania:</u> jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe (n=17), międzynarodowe (Francja) <u>Czas trwania badania:</u> luty 1997 – grudzień 2003 <u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa protokołu SFOP LMT96 w leczeniu dzieci i młodzieży z chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym <u>Interwencja:</u> Schemat wielolekowy chemioterapii (protokół SFOP LMT96), w którym stosowano L-asparaginazę z <i>E. coli</i> w dawkach: 10 000 U/m <sup>2</sup> (faza indukująca i faza redukująca) lub 25 000 U/m <sup>2</sup> (faza konsolidująca i faza pulsacyjna A)  <u>Okres leczenia:</u> do zakończenia przewidzianego protokołem leczenia	<u>Populacja:</u> dzieci i młodzież ze zdiagnozowanym chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym <u>Liczba pacjentów:</u> 79 <u>Wiek:</u> 1,9–17,2 lat (mediana: 10,5 roku) <u>Płeć:</u> 52 chłopców  <u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci i młodzież poniżej 18 lat - nowozdiagnozowany chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy w stadium I–V <u>Kryteria wykluczenia:</u> - chłoniaki niezmiernicze jako drugi nowotwór - chłoniak postransplantacyjny, - poważne wrodzone niedobory odporności - HIV - wcześniejsze leczenie cytostatykami - ciąża - istniejąca wcześniej choroba, która uniemożliwia podanie chemioterapii - brak zgody na uczestnictwo w badaniu	<u>Skuteczność:</u> - odpowiedź na leczenie w dniu: 8 (po fazie przygotowawczej), 35 (po fazie indukującej), 60 (po fazie konsolidującej) - analiza płynu mózgowo-rdzeniowego oraz szpiku kostnego - częściowa remisja w 35 dniu (PT; <50% odpowiedzi w obrazie CT); - niekompletna remisja w 60 dniu (IR; resztkowe ogniska w obrazie CT); - całkowita remisja (brak widocznych komórek limfoblastycznych) - EFS (przeżycie wolne od zdarzeń) - OS (przeżycie całkowite)  <u>Bezpieczeństwo:</u> - toksyczność

W ramach opracowania BOR.434.24.2016 odnaleziono ponadto 1 opis przypadku (Nussbaum 2016) odnoszący się do bezpieczeństwa stosowania asparaginazy, w tym L-asparaginazy Erwinia (kryzantaspazy):

- Nussbaum, Vicki, Nicole Lubcke, and Russell Findlay. "Hyperammonemia secondary to asparaginase: a case series." *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 22.1 (2016): 161-164.

W opracowaniu BOR.434.24.2016 analizę skuteczności i bezpieczeństwa rozszerzono o 3 badania włączone do analizy weryfikacyjnej Agencji OT.4352.1.2016, tj. Plourde 2014, Tong 2014 i Vrooman 2015, w których przedstawiono wyniki dla kryzantaspazy w leczeniu pacjentów z ALL (wskazanie rejestrycyjne). Ponadto badanie Plourde 2014 uwzględniało szerszą populację chorych, tj. pacjentów po wystąpieniu nadwrażliwości na

<sup>1</sup> Wniosek o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*



natywną lub pegylowaną L-asparaginazę. Poniżej przedstawiono charakterystykę badań Plourde 2014, Tong 2014 i Vrooman 2015.

Tabela 7 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu z AWA Agencji nr: OT.4352.1.2016

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania obejmujące populację pacjentów z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na pegylowaną L-asparaginazę [OT.4352.1.2016]</b>			
<p><b>Vrooman 2015</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Jazz Pharmaceuticals</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, otwarte, narodowe (Stany Zjednoczone), wieloośrodkowe (n=10).</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak danych.</p> <p><u>Interwencje:</u> L-asparaginaza <i>Erwinia</i>: 25 000 IU/m<sup>2</sup> i.v. we wlewie trwającym 1 h w schemacie poniedziałek/środa/piątek, przez 2 kolejne tygodnie (6 dawek=1 cykl), w zastępstwie za każdą pozostałą dawkę PEG-L-asparaginazy.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> Do zakończenia przewidzianego protokołem leczenia okresu podawania L-asparaginazy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Pacjenci przechodzący terapię w związku z nowozdiagnozowaną ALL lub LBL, u których wystąpiła nadwrażliwość stopnia <math>\geq 2</math> na PEG-L-asparaginazę. - Wiek: <math>\geq 1</math> do <math>\leq 30</math> roku życia</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali Erwinase lub u których w wywiadzie stwierdzono: zapalenie trzustki stopnia <math>\geq 3</math>, zakrzepicę wymagającą podania antykoagulantów, krwawienie związane z leczeniem L-asparaginazami.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 30 Populacja mieszana: dzieci, młodzież i dorośli do 30 r.ż.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> I-rzędowe: nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 48 godzinach <math>\geq 0,1</math> IU/ml, II-rzędowe: • nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 72 godzinach <math>\geq 0,1</math> IU/ml, • przeciwciała przeciwko Erwinase.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia kryzantaspazą.</p>
<p><b>Tong 2014</b></p> <p><u>Publikacje:</u> Tong 2014a, Tong 2014b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Kika Foundation, EUSA Pharma, National Institute of Health, National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne, wieloośrodkowe (n=2 dla PEG L-asparaginazy i n=7 dla kryzantaspazy), narodowe (Holandia). W publikacji przedstawiono wyniki z dwóch badań: dla PEG L-asparaginazy i dla kryzantaspazy.</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak danych.</p> <p><u>Interwencja:</u> Indukcja: natywna L-asparaginaza <i>E. coli</i>: 5 000 IU/m<sup>2</sup>/dawkę, co 3 dni (8 dawek). Intensyfikacja: PEG L-asparaginaza (lek I linii): 2 500 IU/m<sup>2</sup>/dawkę co drugi tydzień (15 dawek). W przypadku alergii lub „cichej inaktywacji” PEG L-asparaginazę zamieniano na kryzantaspazę (lek II linii): 20 000 IU/m<sup>2</sup> i.v. trzy razy w tygodniu. W przypadku wysokiego poziomu aktywności (72 h poziom <math>\geq 100</math> U/l) redukowano częstość jej podawania do dwóch razy w tygodniu.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> do zakończenia przewidzianego protokołem 30 tyg. okresu podawania L-asparaginazy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku od 1 do 18 roku życia z nowozdiagnozowaną ALL w fazie intensyfikacji, otrzymujący schemat DCOG ALL-10.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> - 89 w badaniu dla PEG L-asparaginazy, - 59 w badaniu dla kryzantaspazy, z czego 25 uczestniczyło wcześniej w badaniu z PEG L-asparaginazą.</p> <p><u>Wiek:</u> 1–18 lat</p>	<p><u>Skuteczność:</u> • Nadir aktywności PEG L-asparaginazy w 0, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 24, 26 i 28 tyg. oraz 1 tydzień po podaniu leku w tyg. 3., 9., 15. i 25 oraz poziom asparaginy, kwasu asparaginowego, glutaminy i kwasu glutaminowego w 0, 2, 4, 14 i 24 tyg. terapii PEG L-asparaginazy. • Nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy (NSAA) <math>\geq 0,1</math> IU/ml po 48 h, 72 h i <math>\geq 0,02</math>, <math>\geq 0,05</math> lub <math>\geq 0,01</math> IU/ml po pierwszych 2 tygodniach terapii, a następnie co 4 tyg., • przeciwciała anty-natywna <i>E.coli</i>, antyPEG, anty-<i>Erwinia</i> L-asparaginaza.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> • Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia PEG L-asparaginazą oraz kryzantaspazą, • wystąpienie cichej inaktywacji.</p>
<b>Badania obejmujące populację pacjentów z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę [OT.4352.1.2016]</b>			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Plourde 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u> EUSA Pharma (międzynarodowy oddział Jazz Pharmaceuticals, plc).	<u>Rodzaj badania:</u> Badanie <i>compassionate-use</i> , narodowe (USA), wielośrodkowe (n=179).  <u>Hipoteza:</u> brak danych.  <u>Interwencje:</u> Kryzantaspaza: 25 000 IU/m <sup>2</sup> trzy razy w tygodniu w schemacie poniedziałek/środa/piątek przez okres dwóch tygodni w celu zastąpienia jednej dawki PEG-L-asparaginazy lub 25 000 IU/m <sup>2</sup> w stosunku 1:1 w celu zastąpienia brakującej dawki natywnej L-asparaginazy <i>E.coli</i> .  <u>Okres leczenia:</u> Do zakończenia przewidzianego protokołem leczenia okresu podawania L-asparaginazy.	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z ALL lub LBL, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości (w stopniu co najmniej 2) na L-asparaginazę <i>E.coli</i> .  <u>Kryteria wykluczenia:</u> kobiety w ciąży, karmiące piersią, z potwierdzoną w wywiadzie historią nadwrażliwości na kryzantaspazę oraz pacjenci, u których stwierdzono w wywiadzie zapalenie trzustki.  <u>Liczba pacjentów:</u> 1 368. Populacja mieszana – dzieci, młodzież i dorośli  <u>Liczba pacjentów w zależności od grupy wiekowej:</u> - ≤10 lat: n=537 (57%), - >10 do <16 lat: n=234 (25%) - ≥16 do <40 lat: n=147 (16%) - ≥40 lat: n=9 (1%) - nie podano wieku: n=13 (1%)	<u>Bezpieczeństwo:</u> Nadwrażliwość, miejscowa reakcja nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, zakrzepica, krwotoki, podwyższony poziom aminotransferaz, zapalenie trzustki, hiperglikemia.

### 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej dla kryzantaspazy w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym w ramach opracowania BOR.434.24.2016.

#### Badania obejmujące populację pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL)

##### 1. Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Bergeron 2015 w schemacie chemioterapii podawano L-asparaginazę z *E. coli*. U 13 pacjentów (17%) wystąpiła konieczność zastąpienia L-asparaginazy z *E. coli* kryzantaspazą (L-asparaginaza *Erwinia*) z powodu wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W publikacji nie podano informacji na temat dalszego losu tych pacjentów.

Poniżej przedstawiono wyniki badań włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa kryzantaspazy w populacji pacjentów z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na pegylowaną L-asparaginazę oraz na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę, które włączono do analizy weryfikacyjnej Agencji OT.4352.1.2016.

#### Badania obejmujące populację pacjentów z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na pegylowaną L-asparaginazę [OT.4352.1.2016]

##### 1. Analiza skuteczności

W badaniu Vrooman 2015 po 5. dawce produktu leczniczego Erwinase odsetek pacjentów, u których osiągnięto NSAA ≥0,10 IU/ml, w czasie 48 h po jej podaniu, wynosił: 83% (95% CI: 63–95), natomiast odsetek chorych z NSAA ≥ 0,10 IU/ml po 72 h od podania 6. dawki leku, wyniósł: 43% (95 CI: 22–66).

Tabela 8. Nadir aktywności L-asparaginazy w osoczu po 48 h i po 72 h od podania kryzantaspazy [OT.4352.1.2016]

Badanie	Okres obserwacji	Ocena po 48 h			Ocena po 72 h		
		NSAA dla kryzantaspazy [IU/ml]	NSAA ≥0,10 IU/ml		NSAA dla kryzantaspazy [IU/ml]	NSAA ≥0,10 IU/ml	
			Mediana (zakres)	n (%) – pacjenci		n (%) – próbki	Mediana (zakres)

<b>Vrooman 2015</b>	po 1 dawce	0,37 (0,28)*	bd (89)	-	-	-	-
	po 2 dawkach	0,42 (0,36)*	bd (91)	-	-	-	-
	po 3 dawkach	-	-	-	0,088 (0,095)*	bd (38)	-
	po 4 dawkach	0,32 (0,24)*	bd (82)	-	-	-	-
	po 5 dawkach	0,32 (0,23)*	20/24 (83)	-	-	-	-
	po 6 dawkach**	-	-	-	0,089 (0,072)*	9/21 (43)	-

\* podano jako średnia (SD). \*\* 6 dawek= 1 cykl. LOQ – granica oznaczalności.

W publikacji z badania Tong 2014 poinformowano, że u 57 pacjentów, u których nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości na kryzantaspazę podczas pierwszych 2 tygodni leczenia, 55 (96%) chorych miało  $\geq 1$  próbkę z poziomem aktywności kryzantaspazy  $\geq 100$  U/l, a 65% pacjentów miało wszystkie próbki z poziomem aktywności kryzantaspazy  $\geq 100$  U/l. Mediana najniższego poziomu wyniosła: 183 U/l po 48 h i 83 U/l po 72 h. Po pierwszych 2 tygodniach leczenia 57/57 (100%) pacjentów miało  $\geq 1$  próbkę z poziomem aktywności kryzantaspazy  $\geq 100$  U/l, a 47% pacjentów miało wszystkie próbki z poziomem aktywności kryzantaspazy  $\geq 100$  U/l. Mediana najniższego poziomu wyniosła: 177 U/l po 48 h i 86 U/l po 72 h.

## 2. Analiza bezpieczeństwa.

W badaniu Vrooman 2015 zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 77% pacjentów, a działania niepożądane 3–4 stopnia u 33% pacjentów. Wśród AE ogółem najczęściej występowały nadwrażliwość/reakcje towarzyszące infuzji, raportowane u 37% pacjentów. Z wyjątkiem pokrzywki w stopniu 3 raportowanej u jednego pacjenta, wszystkie reakcje nadwrażliwości/reakcje towarzyszące infuzji były stopnia 1–2. Nie odnotowano w badaniu przypadków anafilaksji. U 10 z 11 pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości, zaprzestano dalszego podawania kryzantaspazy. Wśród pozostałych zdarzeń niepożądanych, najczęściej występującym zdarzeniem 3–4 stopnia były gorączka/neutropenia, występujące u 13% pacjentów. W trakcie badania nie odnotowano zgonów. Szczegółową częstość występowania AE ogółem i AE 3–4 stopnia przedstawiają tabele poniżej.

**Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Vrooman 2015 [wg tab. 31 AKL wnioskodawcy za OT.4352.1.2016]**

Badanie	Punkt końcowy	Cykl						ogółem
		1	2	3	4	5	6	
Vrooman 2015	$\geq 1$ AE	15/30 (50)	11/21 (52)	6/15 (40)	2/10 (20)	1/6 (17)	1/1 (100)	23/30 (77)
	Nadwrażliwość/reakcje towarzyszące infuzji	5/30 (17)	2/21 (10)	2/15 (13)	0/10 (0)	1/6 (17)	1/1 (100)	11/30 (37)
	Zapalenie trzustki	1/30 (3)	0/21 (0)	0/15 (0)	1/10 (10)	0/6 (0)	0/1 (0)	2/30 (7)
	Zakrzepica	1/30 (3)	0/21 (0)	0/15 (0)	0/10 (0)	0/6 (0)	0/1 (0)	1/30 (3)
	Hiperglikemia	2/30 (7)	4/21 (19)	0/15 (0)	0/10 (0)	0/6 (0)	0/1 (0)	5/30 (17)
	Nudności i/lub wymioty	7/30 (23)	2/21 (10)	0/15 (0)	1/10 (10)	0/6 (0)	0/1 (0)	7/30 (23)
	Wzrost poziomu ASPAT/ALAT	0/30 (0)	1/21 (5)	0/15 (0)	0/10 (0)	0/6 (0)	0/1 (0)	1/30 (3)
	Gorączka/neutropenia	1/30 (3)	1/21 (5)	2/15 (13)	0/10 (0)	0/6 (0)	0/1 (0)	4/30 (13)
	Infekcje/sepsa	1/30 (3)	1/21 (5)	0/15 (0)	0/10 (0)	0/6 (0)	0/1 (0)	2/30 (7)
	$\geq 1$ AE 3–4 stopnia	5/30 (17)	4/21 (19)	4/15 (27)	1/10 (10)	1/6 (17)	0/1 (0)	10/30 (33)

**Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3–4 stopnia u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Vrooman 2015 [wg tab. 32 AKL wnioskodawcy za OT.4352.1.2016]**

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)
Vrooman 2015	Ogółem	10/30 (33)
	Reakcje nadwrażliwości (pokrzywka)	1/30 (3)
	Zapalenie trzustki	2/30 (7)
	Hiperglikemia	1/30 (3)
	Nudności i/lub wymioty	2/30 (7)
	Gorączka/neutropenia	4/30 (13)

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	2/30 (7)
	Zmęczenie	1/30 (3)
	Bakteriemia	1/30 (3)
	Posocznica	1/30 (3)
	Spadek apetytu	1/30 (3)
	Neuropatia obwodowa	1/30 (3)
	Tyłna odwracalna encefalopatia	1/30 (3)
	Ból kończyn	1/30 (3)
	Ból w obrębie brzucha	1/30 (3)

W badaniu Tong 2014 (publikacja Tong 2014a) u dwóch pacjentów z 59 odnotowano alergię po podaniu kryzantaspazy. Nie obserwowano przypadków cichej inaktywacji. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w publikacji Tong 2014b były hiperamonemia, hipercholesterolemia i hipertrójglicerydemia, które w stopniu nasilenia I–II wystąpiły u odpowiednio 41%, 37% i 32% pacjentów. Terapia została wstrzymana u dwóch pacjentów<sup>2</sup> z zakrzepicą, a następnie po 3–4 tygodniach wznowiona wraz z profilaktyką przeciwzakrzepową (heparynami drobnocząsteczkowymi). Nie odnotowano nawrotów zakrzepicy. Szczegółową częstość występowania AE, z podziałem na stopień nasilenia, przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Tong 2014 [wg tab. 28 AKL wnioskodawcy za OT.4352.1.2016]**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	
		1–2	3–4
Tong 2014b	Zapalenie trzustki	1/22 (5)	2/22 (9)
	Hipertrójglicerydemia	7/22 (32)	0/22 (0)
	Hipercholesterolemia	8/22 (37)	0/22 (0)
	Hiperamonemia	9/22 (41)	2/22 (9)
	Zakrzepica	0/22 (0)	2/22 (9)
	Toksyczność CUN	0/22 (0)	1/22 (5)

### **Badania obejmujące populację pacjentów z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę [OT.4352.1.2016]**

#### 1. Analiza bezpieczeństwa

W ramach badania Plourde 2014 kryzantaspazę zastosowano u 1368 pacjentów, jednakże dane dostępne były dla 940 pacjentów. U 36,2% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a u 14,9% zdarzenie niepożądane stopnia 3 lub 4. Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3–4 stopnia najczęściej występującym zdarzeniem była nadwrażliwość (odpowiednio 13,6% i 3,6%). Pozostałe zdarzenia niepożądane ogółem występowały u mniej niż 5% pacjentów. 18 pacjentów (21,1%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym 7 pacjentów zmarło. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były reakcje alergiczne, które obserwowano u 80 pacjentów. Ponadto 12 pacjentów (1,3%) przedwcześnie zakończyło leczenie, jednak przyczyna pozostała nieznana. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych 3–4 stopnia u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Plourde 2014 [wg tab. 41 AKL wnioskodawcy za OT.4352.1.2016]**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Stopień nasilenia	
			dowolny	3–4
Plourde 2014	Ogółem	nie określono	340/940 (36,2)	140/940 (14,9)
	Reakcje nadwrażliwości		128/940 (13,6)	34/940 (3,6)
	Infekcje/sepsa		37/940 (3,9)	16/940 (1,7)
	Zapalenie trzustki		37/940 (3,9)	8/940 (0,9)

<sup>2</sup> W AKL wnioskodawcy błędnie podano, że „u wszystkich pacjentów przerwano czasowo podawanie Erwinase”.

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Stopień nasilenia	
			dowolny	3–4
	Gorączka		36/940 (3,8)	-
	Hiperglikemia		35/940 (3,7)	33/940 (3,5)
	Wzrost poziomu ASPAT/ALAT		33/940 (3,5)	6/940 (0,6)
	Miejscowa reakcja nadwrażliwości		31/940 (3,3)	-
	Wymioty		28/940 (3,0)	-
	Nudności		23/940 (2,4)	-
	Neutropenia		22/940 (2,3)	12/940 (1,3)
	Gorączka neutropeniczna		20/940 (2,1)	14/940 (1,5)
	Zakrzepica		20/940 (2,1)	8/940 (0,9)
	Progresja choroby		17/940 (1,8)	-
	Ból w okolicy podbrzusza		13/940 (1,4)	-
	Zapalenie błony śluzowej żołądka		11/940 (1,2)	-
	Biegunka		10/940 (1,1)	-
	Wzrost poziomu lipazy		10/940 (1,1)	-
	Krwawienie		9/940 (1,0)	-
	Wstrząs anafilaktyczny		bd	8/940 (0,9)
	Odwodnienie		bd	6/940 (0,6)
	Leukopenia		bd	6/940 (0,6)

### 3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- **Informacje o skuteczności i bezpieczeństwie z badań dodatkowych**

W ramach niniejszego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych aktualnych badań na temat skuteczności i bezpieczeństwa kryzantaspazy w analizowanym wskazaniu pozarejestacyjnym (anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy, chłoniak T-komórkowy i preB-komórkowy w populacji pediatrycznej, u której wystąpiła nadwrażliwość na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*). Z uwagi na powyższe, przedstawiono dodatkowe informacje z prac poglądowych oraz doniesień odnoszących się do ocenianej interwencji we wskazaniu rejestacyjnym, tj. „w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja,„) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*, opublikowanych po dacie odcięcia z niniejszego przeglądu systematycznego.

#### Bade 2019

Publikacja przedstawia rekomendacje kliniczne pochodzące z jednego ośrodka w USA - University of Maryland Marlene and Stewart Greenebaum Comprehensive Cancer Center - dotyczące prewencji, monitorowania i postępowania w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z pegylowaną aspargazą (reakcje nadwrażliwości, hepatotoksyczność, zapalenie trzustki, koagulopatia, zakrzepica, krwotok). W opracowaniu przedstawiono również zalecenia dotyczące dawkowania pegylowanej aspargazy. Autorzy rekomendują trwałe odstawienie pegaspargazy i przejście na Erwinase (Erwinia chrysanthemi) w przypadku pacjentów z ciężką nadwrażliwością w stopniu 3.

#### Pui 2018 (praca poglądowa)

W Stanach Zjednoczonych i wielu innych krajach rozwiniętych pegaspargaza, enzym asparaginazy pochodzący z *Escherichia coli* (*E. coli*), który jest sprzężony z glikolem polietylenowym (PEG), jest stosowany jako leczenie pierwszego rzutu, podczas gdy asparaginaza Erwinia (Erwinaza), izolowana z Erwinia chrysanthemi, stosowana jest u pacjentów, u których rozwinęła się nadwrażliwość na jakikolwiek preparat asparaginazy E. coli: natywna asparaginaza E. coli (która nie jest już dostępna w USA) lub pegaspargaza. Niektóre badania sugerują, że Erwinaza może nie być konieczna u niektórych pacjentów z ALL, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na produkt *E. coli*, pod warunkiem, że otrzymali oni już 50% lub więcej przepisanej dawki i / lub leczenie jest wspomagane innymi środkami chemioterapeutycznymi. Inne badania wykazały, że mniej intensywne schematy leczenia asparaginazą, a nawet subkliniczna nadwrażliwość (tak zwana cicha inaktywacja), były związane z



gorszymi wynikami ogólnymi. Ponadto optymalna liczba dawek asparaginazy dla poszczególnych pacjentów jest nieznana i prawdopodobnie zależna od schematu leczenia. Stąd w większości badań klinicznych pacjenci przechodziliby na terapię Erwinazą, jeśli rozwinęłyby się u nich nadwrażliwość na natywną asparaginazę lub pegaspargazę E. coli.

### **Mondelaers 2017**

Randomizowane badanie III fazy obejmujące populację pediatryczną z ALL i chłoniakiem nieziarniczym, w którym porównano wydłużone stosowanie asparaginazy ze standardowym stosowaniem asparaginazy natywnej z E. coli. Pacjenci z alergią stopnia  $\geq 2$  na natywną asparaginazę E. coli przechodzili na równoważne dawki Erwinia lub pegylowanej asparaginazy E. coli. Przedłużona terapia natywną asparaginazą E. coli w konsolidacji i późnym nasileniu u pacjentów z grupy nie bardzo wysokiego ryzyka nie poprawiła ogólnego wyniku, doprowadziła jednak do zwiększenia liczby zakażeń i alergii.

### **Ogawa 2017**

Badanie I/II fazy dotyczące aktywności i toksyczności asparaginazy Erwinia u japońskich dzieci i młodych dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). Do próby klinicznej włączano pacjentów w remisji z nadwrażliwością na asparaginazę E. coli. Erwinia asparaginaza była podawana domięśniowo w dniach 2, 5, 7, 9, 11 i 13. Aby zmierzyć stężenie L-asparaginy w osoczu (PAC), aminokwasy derywatyzowano N- (5-fluoro-2,4-dinitrofenyl) -L-leucynoamidem. Sześciu pacjentów ukończyło fazę I badania na dawce 25 000 IU / m<sup>2</sup> bez toksyczności wymuszającej ograniczenie dawki a 18 pacjentów ukończyło badanie II fazy na dawce 25 000 IU / m<sup>2</sup>. Średni wiek 24 pacjentów wynosił 7,5 (zakres 2–16) lat. Okres półtrwania aktywności asparaginazy w osoczu (PAA) wynosił 16,9 ± 7,5 godziny, a maksymalny PAA wynosił 3,10 ± 1,47 IU / ml (n = 23, model niekompartmentowy). PAA 0,1 IU / ml lub więcej uzyskano u wszystkich 23 pacjentów (100%) po 48 godzinach i 18 z 23 pacjentów (78,3%) po 72 godzinach od pierwszego podania. Podczas 2-tygodniowego badania u 94,2% (65 z 69) osób próbki 48-godzinne i 80,4% (37 z 46) osób próbki 72-godzinne miały PAA 0,1 IU / ml lub więcej. PAC mniejszy niż 1,0 μM osiągnięto u 95,7% pacjentów po 48 i 72 godzinach od podania. Wartości PAC we wszystkich próbkach była większa niż granica oznaczalności (0,0625 μM). Podczas dwutygodniowego badania status sprawności Karnofsky'ego był dobry u wszystkich pacjentów. Asparaginaza Erwinia 25 000 IU / m<sup>2</sup> na dawkę razy sześć wstrzyknięć domięśniowych w przeciągu 2 tygodni była dobrze tolerowana, skuteczna farmakologicznie i bezpieczna u japońskich pacjentów z ALL / chłoniakiem limfoblastycznym.

- **Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL**

- a) **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Dwa najczęściej występujące działania niepożądane to:

1. Nadwrażliwość, w tym pokrzywka, gorączka, skurcz oskrzeli, bóle stawów, obrzęk krtani, niedociśnienie, inne reakcje alergiczne lub wstrząs anafilaktyczny. W razie wystąpienia układowej reakcji nadwrażliwości, leczenie należy niezwłocznie przerwać i odstawić. U niektórych pacjentów mogą wystąpić przeciwciała neutralizujące L-asparaginazę bez objawów klinicznych nadwrażliwości. Te przeciwciała mogą prowadzić do szybszej inaktywacji i związanego z tym przyspieszonego usuwania L-asparaginazy („cicha inaktywacja”), ponadto istnieją pewne dowody, że powstanie tych przeciwciał wiąże się z utratą działania przeciwbiałaczkowego. Dlatego może być wskazany pomiar poziomu asparaginazy.

2. Zaburzenia krzepnięcia wynikające z zaburzenia syntezy białek są drugą pod względem częstości występowania klasą reakcji niepożądanych. Zaburzenia krzepnięcia będące wynikiem zmniejszenia ilości czynników krzepnięcia i inhibitorów krzepnięcia (takich jak antytrombina III, białko C i S), hipofibrinogenemii, wydłużonego czasu protrombinowego, wydłużonego czasu częściowej tromboplastyny oraz spadku ilości plazminogenu mogą prowadzić do powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Zaobserwowano zakrzepicę naczyń krwionośnych obwodowych, płucnych lub ośrodkowego układu nerwowego, co potencjalnie może prowadzić do zgonu lub wiązać się ze śladowym opóźnionym działaniem zależnie od umiejscowienia zatoru. Inne czynniki ryzyka przyczyniające się do zaburzeń krzepnięcia obejmują samą chorobę, jednocześnie stosowane leki sterydowe i centralne cewniki żyłne.

Działania niepożądane są zwykle odwracalne.

- b) **Wykaz działań niepożądanych**

Wg ChPL Erwinase, do najczęściej raportowanych w czasie trwania badań klinicznych nad lekiem zdarzeń niepożądanych należały:

Występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): koagulopatie – nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, zmniejszone stężenie antytrombiny III, białko C, białko S lub fibrynogen we krwi.

Występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): koagulopatie związane z krwawieniem lub powikłaniami zakrzepowymi, stan hipokoagulacji, koagulopatia bezobjawowa, hipofibrynogenemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia (w tym neutropenia), nadwrażliwość, zwiększona aktywność amylazy lub lipazy w surowicy, letarg, senność, stan splątania, zawroty głowy, neurotoksyczność, napady grand mal, napady częściowe, ból głowy, zakrzepica naczyń płucnych, żył, naczyń obwodowych lub mózgowych, bladość, duszność, biegunka, ostre zapalenie trzustki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zwiększenie aktywności bilirubiny, transaminaz i fosfatazy alkalicznej, hepatotoksyczność, hipercholesterolemia, wysypka, pokrzywka, świąd, rumień, obrzęk twarzy, ust, gorączka, dreszcze, obrzęk obwodowy, reakcje w miejscu iniekcji (w tym ból, rumień, krwiak lub obrzęk w miejscu iniekcji), ból [ChPL Erwinase].

### **c) Opis wybranych reakcji niepożądanych**

Zaburzenia trzustki (patrz również punkt 4.4) - ostre zapalenie trzustki występuje w  $< 10\%$  przypadków i dostępne są pojedyncze raporty o tworzeniu się pseudotorbieli w okresie do 4 miesięcy po ostatnim podaniu leku. W bardzo rzadkich przypadkach występuje krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki prowadzące do śmierci. L-asparaginaza może wpływać na endokrynną czynność trzustki. Hiperglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym i można ją łatwo skorygować, podając leki hipoglikemizujące, w tym insulinę. Obserwowano rzadkie przypadki ketoacydozy cukrzycowej.

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia sercowe często występują wtórnie do innych działań niepożądanych (np. choroby zakrzepowo-zatorowej) lub synergicznie względem działania innych chemioterapeutyków (np. opóźniona eliminacja metotreksatu).

### **d) Dzieci i młodzież**

Oczekuje się, że częstość, typ i ciężkość reakcji niepożądanych u dzieci będą podobne, jak u osób dorosłych.

### **e) Inne szczególne populacje**

Nie określono indywidualnych populacji pacjentów, w których profil bezpieczeństwa byłby inny od opisanego powyżej.

## 4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Bade 2019</b>	Bade, Najeebah A., et al. "Optimizing pegylated asparaginase use: An institutional guideline for dosing, monitoring, and management." <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> (2019): 1078155219838316.
<b>Bergeron 2015</b>	Bergeron, C. 2015. Treatment of Childhood T-Cell Lymphoblastic Lymphoma-Long-Term Results of the SFOP LMT96 Trial. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 62:2150-2156.
<b>BOR.434.24.2016</b>	Erwinase (kryzantaspaza) w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warszawa, sierpień 2016
<b>ChPL Erwinase</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erwinase, aktualizacja: marzec 2019
<b>EHA 2016</b>	van der Sluis IM et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. <i>Haematologica</i> . 2016 Mar;101(3):279-85. doi: 10.3324/haematol.2015.137380.
<b>ESMO 2015</b>	F. d'Amore, P. Gaulard, L. Trümper, P. Corradini, W.-S. Kim <sup>5</sup> , L. Specht, M. Bjerregaard Pedersen <sup>1</sup> & M. Ladetto <sup>7</sup> , on behalf of the ESMO Guidelines Committee Peripheral T-cell Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v108–v115, 2015
<b>ESMO 2016</b>	Dreyling M., Ghielmini M., Rule S., Salles G., Vitolo U., Ladetto M., Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
<b>Mondelaers 2017</b>	Mondelaers, Veerle, et al. "Prolonged versus standard native E. coli asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: final results of the EORTC-CLG randomized phase III trial 58951." <i>haematologica</i> 102.10 (2017): 1727-1738.
<b>NCCN 2016</b>	Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
<b>NCCN 2019</b>	Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2020 –30/05/2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
<b>NCCN 2019</b>	Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
<b>NCCN ALCL 2019</b>	B-Cell Lymphomas Version 4.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
<b>NCI 2016</b>	Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, Anaplastic Large Cell Lymphoma, <a href="http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#section/_330">http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#section/_330</a>
<b>NCI 2019</b>	Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment <a href="https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq</a>
<b>NCI ALCL 2015</b>	Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, Anaplastic Large Cell Lymphoma, <a href="http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#section/_330">http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#section/_330</a>
<b>NCI ALCL 2019</b>	Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, Anaplastic Large Cell Lymphoma, <a href="https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq</a>
<b>NCI FL 2016</b>	Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, Rare NHL Occurring in Children, Pediatric Follicular Lymphoma, <a href="http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#link/855">http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#link/855</a>
<b>Nussbaum 2016</b>	Nussbaum, V. 2016. Hyperammonemia secondary to asparaginase: A case series. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> 22:161-164.
<b>Ogawa 2017</b>	Ogawa, Chitose, et al. "Plasma asparaginase activity, asparagine concentration, and toxicity after administration of Erwinia asparaginase in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia: Phase I/II clinical trial in Japan." <i>Pediatric blood &amp; cancer</i> 64.9 (2017): e26475.
<b>OT.4352.1.2016</b>	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli. Warszawa, marzec 2016
<b>Plourde 2014</b>	Plourde, P. V. 2014. Safety profile of asparaginase Erwinia chrysanthemi in a large compassionate-use trial. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 61:1232-1238.
<b>PTOK 2011</b>	Kowalczyk J. Ostra białaczka limfoblastyczna. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.
<b>PTOK 2013</b>	<a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_16_Ostre_bialaczki_limfoblastyczne_i_chloniaki_limfoblastyczne_20130301.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_16_Ostre_bialaczki_limfoblastyczne_i_chloniaki_limfoblastyczne_20130301.pdf</a>
<b>Pui 2018</b>	Pui, Ching-Hon, Yiwei Liu, and Mary V. Relling. "How to solve the problem of hypersensitivity to asparaginase?." <i>Pediatric blood &amp; cancer</i> 65.3 (2018).
<b>SEOM 2015</b>	Rodríguez-Abreu D, Llanos Muñoz M, Provencio Pulla M, Rueda Domínguez A, Isla Casado D; Spanish Society of Medical Oncology, SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma, <i>Clin Transl Oncol</i> (2015) 17:1014–1019
<b>SIE-SIES-GITMO 2014</b>	P. Corradini, M. Marchetti, G. Barosi, A. Billio, A. Gallamini <sup>5</sup> , S. Pileri <sup>6</sup> , N. Pimpinelli, G. Rossi, P. L. Zinzani & S. Tura, SIE-SIES-GITMO Guidelines for the management of adult peripheral T- and NK-cell lymphomas, excluding mature T-cell leukaemias, <i>Annals of Oncology</i> 25: 2339–2350, 2014

---

<b>Tong 2014a</b>	Tong, W. H., R. Pieters, G. J. Kaspers, D. M. te Loo, M. B. Bierings, B. C. van den, W. J. Kollen, W. C. Hop, C. Lanvers-Kaminsky, M. V. Relling, W. J. Tissing, and d. S. van, I. 2014. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> 123:2026-2033.
<b>Tong 2014b</b>	Tong, W. H., R. Pieters, H. A. de Groot-Kruseman, W. C. Hop, J. Boos, W. J. Tissing, and d. S. van, I. 2014. The toxicity of very prolonged courses of PEGasparaginase or Erwinia asparaginase in relation to asparaginase activity, with a special focus on dyslipidemia. <i>Haematologica</i> 99:1716-1721.
<b>Vrooman 2015</b>	Vrooman, L. M., I. I. Kirov, Z. E. Dreyer, M. Kelly, N. Hijjiya, P. Brown, R. A. Drachtman, Y. H. Messinger, A. K. Ritchey, G. A. Hale, K. Maloney, Y. Lu, P. V. Plourde, and L. B. Silverman. 2016. Activity and Toxicity of Intravenous Erwinia Asparaginase Following Allergy to E. coli-Derived Asparaginase in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Pediatr. Blood Cancer</i> 63:228-233.

## 5. Załączniki

- Zal 1.** Opracowanie nr BOR.434.24.2016 Erwinase (kryzantaspaza) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warszawa, sierpień 2016.
- Zal 2.** Opinia Rady Przejrzystości nr 244/2016 z dnia 16 sierpnia 2016 roku w sprawie objęcia refundacją Erwinase (crisantaspassum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmienny niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- Zal 3.** Analiza weryfikacyjna nr OT.4352.1.2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli. Warszawa, marzec 2016.
- Zal 4.** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Erwinase (kryzantaspaza) kod EAN: 5060146290302, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.
- Zal 5.** Rekomendacja nr 15/2016z dnia 24 marca 2016r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.

### 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 13. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu. Katalog C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
1146.0, Crisantaspasum						
Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m./fiolkę; 5 fiolek	05060146290302	14580,00	15309,00	15309,00	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; Obwieszczenie MZ z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.;

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

MEDLINE 25.06.2019

ID	Kwerenda	Trafienia
#51	Search (((((((("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR (((((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin*")) AND ((lymphoma) OR lymphomas))) OR non-hodgkin lymphoma)) OR (((((lymphoma) OR lymphomas)) AND lymphoblastic)) OR lymphoblastic lymphoma)) OR (((((lymphoma) OR lymphomas)) AND non-follicular)) OR non-follicular lymphoma)) OR (("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (((((((lymphoma) OR lymphomas)) AND lymphoblastic)) AND precursor)) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma))) AND (((((((((((((((("Asparaginase"[Mesh]) OR asparaginase) OR asparagine deaminase) OR L-asparagin*) OR erwinase) OR erwinaze) OR "Erwinia"[Mesh]) OR erwinia chrysanthemi) OR "Pectobacterium chrysanthemi"[Mesh]) OR Pectobacterium chrysanthemi) OR Dickeya dadantii) OR Erwinia carotovora) OR Pectobacterium parthenii) OR colaspase) OR paronal) OR Crasnitin) OR Kidrolase) OR Leunase) OR Elspar)) Filters:	153



ID	Kwerenda	Trafienia
	Publication date from 2016/08/01; Child: birth-18 years	
#50	Search (((((((("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR (((((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin*")) AND ((lymphoma) OR lymphomas))) OR non-hodgkin lymphoma)) OR (((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic)) OR lymphoblastic lymphoma) OR (((((lymphoma) OR lymphomas) AND non-follicular)) OR non-follicular lymphoma) OR (("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (((((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic)) AND precursor)) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma)))) AND (((((((((((("Asparaginase"[Mesh]) OR asparaginase) OR asparagine deaminase) OR L-asparagin*) OR erwinase) OR erwinaze) OR "Erwinia"[Mesh]) OR erwinia chrysanthemi) OR "Pectobacterium chrysanthemi"[Mesh]) OR Pectobacterium chrysanthemi) OR Dickeya dadantii) OR Erwinia carotovora) OR Pectobacterium parthenii) OR colaspase) OR paronal) OR Crasnitin) OR Kidrolase) OR Leunase) OR Elspar)	2086
#49	Search (((((((((((("Asparaginase"[Mesh]) OR asparaginase) OR asparagine deaminase) OR L-asparagin*) OR erwinase) OR erwinaze) OR "Erwinia"[Mesh]) OR erwinia chrysanthemi) OR "Pectobacterium chrysanthemi"[Mesh]) OR Pectobacterium chrysanthemi) OR Dickeya dadantii) OR Erwinia carotovora) OR Pectobacterium parthenii) OR colaspase) OR paronal) OR Crasnitin) OR Kidrolase) OR Leunase) OR Elspar	9375
#48	Search Elspar	5609
#47	Search Leunase	5609
#46	Search Kidrolase	5609
#45	Search Crasnitin	5609
#44	Search paronal	5609
#43	Search colaspase	5610
#42	Search Pectobacterium parthenii	458
#41	Search Erwinia carotovora	1306
#40	Search Dickeya dadantii	149
#39	Search Pectobacterium chrysanthemi	458
#38	Search "Pectobacterium chrysanthemi"[Mesh]	404
#37	Search erwinia chrysanthemi	830
#36	Search "Erwinia"[Mesh]	1648
#35	Search erwinaze	9
#34	Search erwinase	5610
#33	Search L-asparagin*	3586
#32	Search asparagine deaminase	5630
#31	Search asparaginase	5609
#30	Search "Asparaginase"[Mesh]	4385
#29	Search (((((((("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR (((((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin*")) AND ((lymphoma) OR lymphomas))) OR non-hodgkin lymphoma)) OR (((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic)) OR lymphoblastic lymphoma) OR (((((lymphoma) OR lymphomas) AND non-follicular)) OR non-follicular lymphoma) OR (("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (((((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic)) AND precursor)) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma))))	141695
#28	Search ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (((((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic)) AND precursor)) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma)	27764
#27	Search (((((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic)) AND precursor)) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma	27764
#26	Search Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma	27631
#25	Search (((((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic)) AND precursor	27764
#24	Search precursor	192237
#23	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	27255
#22	Search (((((((lymphoma) OR lymphomas) AND non-follicular)) OR non-follicular lymphoma	32
#21	Search non-follicular lymphoma	31
#20	Search (((lymphoma) OR lymphomas) AND non-follicular	32
#19	Search non-follicular	157
#18	Search (((((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic)) OR lymphoblastic lymphoma	32748
#17	Search lymphoblastic lymphoma	32533

ID	Kwerenda	Trafienia
#16	Search (((lymphoma) OR lymphomas)) AND lymphoblastic	32748
#15	Search lymphoblastic	43867
#14	Search (((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin*")) AND ((lymphoma) OR lymphomas))) OR non-hodgkin lymphoma	113842
#13	Search non-hodgkin lymphoma	106530
#12	Search (((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin*")) AND ((lymphoma) OR lymphomas)	54995
#11	Search (lymphoma) OR lymphomas	263494
#10	Search lymphomas	263494
#9	Search lymphoma	256728
#8	Search (((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin*"))	55045
#7	Search "non hodgkin*"	42876
#6	Search "non hodgkin"	42876
#5	Search nonhodgkin*	137
#4	Search nonhodgkin	43
#3	Search non-hodgkin*	54960
#2	Search non-hodgkin	42876
#1	Search "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	98149

## EMBASE 25.06.2019

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp nonhodgkin lymphoma/	140690
2	non-hodgkin.af.	23260
3	"non-hodgkin*".af.	50159
4	nonhodgkin.af.	53880
5	"nonhodgkin*".af.	53944
6	non hodgkin.af.	23260
7	"non hodgkin*".af.	50159
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	69399
9	lymphoma.af.	271651
10	"lymphoma*".af.	278531
11	9 or 10	278531
12	8 and 11	69288
13	nonhodgkin lymphoma.af.	53861
14	1 or 12 or 13	148356
15	exp lymphoblastoma/	2694
16	lymphoblastic.af.	66801
17	11 and 16	17943
18	lymphoblastic lymphoma.af.	2574
19	15 or 17 or 18	18657
20	non-follicular.af.	260
21	11 and 20	94
22	non-follicular lymphoma.af.	28
23	21 or 22	94
24	exp acute lymphoblastic leukemia/	47567

ID	Kwerenda	Trafienia
25	precursor.af.	203298
26	11 and 16 and 25	1653
27	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma.af.	405
28	24 or 26 or 27	48527
29	14 or 19 or 23 or 28	190749
30	exp asparaginase/	9968
31	asparaginase.af.	11430
32	asparagine deaminase.af.	0
33	"L-asparagin*".af.	3222
34	erwinase.af.	117
35	erwinaze.af.	41
36	exp Erwinia/	1835
37	exp pectobacterium chrysanthemi/	338
38	erwinia chrysanthemi.af.	719
39	pectobacterium chrysanthemi.af.	348
40	Dickeya dadantii.af.	146
41	Erwinia carotovora.af.	740
42	Pectobacterium parthenii.af.	0
43	colaspase.af.	8
44	paronal.af.	20
45	Crasnitin.af.	46
46	Kidrolase.af.	69
47	Leunase.af.	38
48	Elspar.af.	166
49	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48	14618
50	29 and 49	6701
51	limit 50 to yr="2016 -Current"	1444
52	limit 51 to (conference abstract or conference paper or "conference review")	344
53	51 not 52	1100
54	limit 53 to (infant <to one year> or child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>)	<b>479</b>

## Cochrane 25.06.2019

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees	1750
#2	"non-hodgkin" (Word variations have been searched)	3263
#3	non-hodgkin* (Word variations have been searched)	3496
#4	nonhodgkin (Word variations have been searched)	3361
#5	nonhodgkin* (Word variations have been searched)	3496
#6	non hodgkin (Word variations have been searched)	3754
#7	non hodgkin* (Word variations have been searched)	3908
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	4175
#9	"lymphoma" (Word variations have been searched)	11485
#10	lymphomas (Word variations have been searched)	1590
#11	#9 or #10	11845

ID	Kwerenda	Trafienia
#12	#8 and #11	3944
#13	"non-Hodgkin lymphoma" (Word variations have been searched)	2527
#14	#1 or #12 or #13	4593
#15	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1019
#16	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma (Word variations have been searched)	1055
#17	"lymphoblastic lymphoma" (Word variations have been searched)	135
#18	"lymphoblastic" (Word variations have been searched)	3085
#19	#18 and #11	1522
#20	non-follicular lymphoma (Word variations have been searched)	8
#21	non-follicular (Word variations have been searched)	10
#22	#21 and #11	9
#23	"precursor" (Word variations have been searched)	3825
#24	#23 and #18 and #11	1064
#25	#15 or #16 or #24 or #17 or #19 or #20 or #22	1531
#26	#14 or #25	5792
#27	MeSH descriptor: [Asparaginase] explode all trees	292
#28	"asparaginase" (Word variations have been searched)	656
#29	"asparagine deaminase" (Word variations have been searched)	0
#30	L-asparagin* (Word variations have been searched)	256
#31	erwinase (Word variations have been searched)	11
#32	erwinaze (Word variations have been searched)	2
#33	MeSH descriptor: [Erwinia] explode all trees	7
#34	erwinia chrysanthemi (Word variations have been searched)	11
#35	MeSH descriptor: [Pectobacterium chrysanthemi] explode all trees	0
#36	Pectobacterium chrysanthemi (Word variations have been searched)	2
#37	Dickeya dadantii (Word variations have been searched)	0
#38	Erwinia carotovora (Word variations have been searched)	1
#39	Pectobacterium parthenii (Word variations have been searched)	0
#40	colaspase (Word variations have been searched)	0
#41	paronal (Word variations have been searched)	0
#42	Crasnitin (Word variations have been searched)	3
#43	Kidrolase (Word variations have been searched)	0
#44	Leunase (Word variations have been searched)	4
#45	Elspar (Word variations have been searched)	2
#46	#27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45	661
#47	#26 and #46	325
#48	#26 and #46 Publication Year from 2016 to 2019	56

### 5.3. Diagram PRISMA

