

Analiza problemu decyzyjnego
dla produktu leczniczego
Erwinase[®]
(kryzantaspaza, *Erwinia* L-
asparaginaza)
w leczeniu ostrej białaczki
limfoblastycznej

Instytut Arcana

ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, październik 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Indeks skrótów.....	5
1. Cel i metodyka	6
2. Populacja	7
2.1. Wnioskowane wskazanie	7
2.2. Definicje.....	7
2.1. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	8
2.2. Etiologia i patogenezę	11
2.3. Rozpoznanie	12
2.4. Obraz kliniczny	14
2.5. Przebieg naturalny i rokowanie.....	15
2.6. Jakość życia i aktywność zawodowa.....	17
2.7. Opcje leczenia	18
2.7.1. <i>Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego</i>	18
2.7.2. <i>Asparaginazy</i>	35
2.7.2.1. Nadwrażliwość na L-asparaginazę	37
2.7.2.2. Przeciwciała anty-L-asparaginaza	38
2.7.2.3. Opcje leczenia po nadwrażliwości na asparaginazę	40
2.7.2.3.1. Praktyka w Polsce.....	40
2.7.2.4. Reakcje nadwrażliwości klinicznej	41
2.7.2.5. Cicha inaktywacja	44
3. Interwencja oceniana	46
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	46
3.1.1. <i>Substancja czynna i mechanizm działania</i>	46
3.1.2. <i>Wskazanie do stosowania</i>	47
3.1.3. <i>Dawkowanie i sposób podania</i>	47
3.1.4. <i>Przeciwwskazania</i>	47
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	48
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji.....	51
4. Interwencje opcjonalne	52
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych	52
5. Wyniki zdrowotne.....	55
6. Typ badania	57
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	58
8. Piśmiennictwo	59
9. Spis tabel	64
10. Spis rysunków.....	65

Załącznik 66

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy

Autorzy – Instytut Arcana

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

Eksperti kliniczni

No	Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: październik 2015 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: EUSA Pharma

INDEKS SKRÓTÓW

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASP	Asparaginaza
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
COG	Children's Oncology Group
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
HSCT	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
L-ASP	L-asparaginaza
LBL	Chłoniak limfoblastyczny (ang. lymphoblastic lymphoma)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residua disease)
NCCN	Ang. National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAA	Nadir aktywności asparaginazy (ang. nadir serum asparaginase activity)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PBCRN	ang. Pan Birmingham Cancer Research Network
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
SJCRH	St. Jude Children's Research Hospital
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase® we wskazaniu leczenie pacjentów, głównie pediatrycznych, u których występuje nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę produkowaną przez *E.coli*. Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest kryzantaspaza (*Erwinia L-asparaginaza*).

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *E.coli*, a także przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (Erwinase®). Problem decyzyjny sformułowano zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane wyniki, rodzaj badania).

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

- Populację docelową dla Erwinase® stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, głównie pediatryczni, z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę produkowaną przez *E.coli*
- Erwinase® posiada w Stanach Zjednoczonych status leku sierocego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej po nadwrażliwości na *E.coli* L-asparaginazę
- W Polsce liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia Erwinase® również szacowana jest na poziomie wielkości populacji zdefiniowanej dla chorób rzadkich, a nawet do grupy chorób ultrazadkich

Populację docelową stanowią, pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, głównie pediatryczni, z nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę produkowaną przez *E.coli*.

Wybrana populacja jest węższa w stosunku do populacji rejestracyjnej określonej w CHPL dla Erwinase® [1].

Produkt Erwinase® zarejestrowany przez FDA w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów po nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *E.coli*, posiada w Stanach Zjednoczonych status leku sierocego [92]. W Polsce liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia Erwinase® również szacowana jest na poziomie wielkości populacji zdefiniowanej dla chorób rzadkich, a nawet do grupy chorób ultrazadkich. Zgodnie bowiem z zarządzeniem NFZ, choroba ultrazadka występujące z częstością ≤ 1 przypadków na 50 000 osób, a pacjentów leczonych rocznie Erwinase® w skali kraju jest obecnie jedynie ok. 50 (czyli ok. 0,7 na 50 000) [53].

Szczegóły dotyczące oszacowania docelowej populacji kwalifikującej się do leczenia Erwinase® przedstawiono w rozdziale 2.1 oraz w analizie wpływu na budżet.

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, stanowiąc poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

2.2. Definicje

- Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów i uważane są za tę samą jednostkę chorobową

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) i chłoniaki limfoblastyczne (ang. lymphoblastic lymphoma, LBL) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów („nowotwory z progenitorów układu limfocytowego”) [6]. Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2008 roku,

kładącą nacisk na ontogenezę i cechy biologiczne komórek, ALL i LBL uważane są za tę samą jednostkę chorobową [7, 12]. Według klasyfikacji ICD-10 ALL ma kod 91.0, a LBL kod 83.5.

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację nowotworów wywodzących się z prekursorów limfocytów zaproponowaną przez WHO [Tabela 1]. W tej klasyfikacji podstawą jest wyróżnienie podtypów nowotworów o zdefiniowanym ryzyku genetycznym. ALL jest białaczkową postacią chłoniaka limfoblastycznego a nazwy białaczka używa się wówczas, gdy stwierdza się nacieki limfoblastów powyżej 20% (w niektórych protokołach przyjmuje się wartość 25%) [7, 12].

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów z prekursorów limfocytów wg WHO 2008 [7,12]

Nowotwory z prekursorów limfocytów
Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii B bez innej specyfikacji
Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii B z powtarzalnymi zmianami genetycznymi
Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii T

ALL/LBL cechuje się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi. Wyróżnia się ALL z linii limfocytów B i T, a w obrębie każdej z podgrup podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji (9;22), zwanej chromosomem Filadelfia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-) [6].

2.1. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

- Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego i najczęstszą postacią białaczki u dzieci
- Liczba dzieci z ALL w Polsce kwalifikujących się do leczenia Erwinase®, wynosi obecnie 30-60 dzieci rocznie, a dorosłych ok. 10 rocznie
- Przy wdrożeniu ogólnokrajowego systemu monitorowania cichej inaktywacji, szacuje się, że pacjentów tych będzie ok. 60 rocznie, czyli ok. 0,8 przypadków na 50 000 osób. Kwalifikuje to populację docelową dla Erwinase® do chorób ultraradzikich

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią ¼ [9]. Liczba nowych zachorowań w populacji polskiej wynosi około 400 rocznie, w tym w wieku poniżej 18 r.ż. około 250 rocznie [16]. Białaczki u dzieci stanowią około 8% ogółu wszystkich białaczek w każdym wieku [16]

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego, i najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 25–30% wszystkich nowotworów u pacjentów do 18 roku życia i dotyczy około 75% dzieci z rozpoznaniem białaczki [7, 13, 16, 17]. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/1 mln dzieci, czyli u około 200-250 przypadków, a u ok. 40 dzieci rocznie następuje wznowa choroby [15, 93]. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/1 mln dzieci. W długofalowych obserwacjach na przestrzeni lat nie stwierdzono zmian w częstości jej występowania [15]. ALL obejmuje około 85% ostrych białaczek u dzieci i około 20% ostrych białaczek u dorosłych [6].

Częstość występowania ostrych białaczek limfoblastycznych zmienia się wraz z wiekiem [Tabela 2]. U dzieci najwyższa częstość zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną dotyczy dzieci w wieku 2–5 lat (6,2/100

tysięcy dzieci/rok), następnie w wieku 5–9 lat (2,7/100 tysięcy/rok) i 10–14 lat (1,6/100 tysięcy/rok) [Tabela 2]. Wśród nastolatków ALL obejmuje około 6% wszystkich nowotworów tego wieku.

Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest ona największa u osób starszych (> 65 lat) [6, 16]. U dorosłych, powyżej 30 roku życia obserwuje się wzrost liczby zachorowań wraz z wiekiem, z częstością zachorowań od 0,4/100 tysięcy/rok u osób w wieku 30–40 lat do 2,4/100 tysięcy/rok u osób powyżej 75 lat. U dorosłych ALL stanowi około 1,1-1,2% wszystkich nowotworów.

Tabela 2. Współczynniki zapadalności na ALL w podziale na grupy wiekowe – wg. Styczyński 2006 [16]

Grupa wiekowa [lata]	Zapadalność
2 - 5	6,2/100 tysięcy dzieci/rok
5 - 9	2,7/100 tysięcy/rok
10-14	1,6/100 tysięcy/rok
30 - 40	0,4/100 tysięcy/rok
≥ 75	2,4/100 tysięcy/rok

Zgodnie z danymi zaczerpniętymi z Krajowego Rejestru Nowotworów, białaczka limfatyczna (ICD-91) jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci [8]. Brak szczegółowych danych w rejestrze dla ALL, dlatego poniżej przytoczono dane dla białaczki limfatycznej.

W okresie 2009-2012 liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną u dzieci (wiek 0-19) wyniosła 839, a współczynnik zachorowalności wynosił 2,54. U dorosłych (>20 lat) liczba zachorowań wyniosła 5616, a współczynnik zapadalności 4,54. W tabelach zaprezentowano całkowitą liczbę zachorowań oraz zgonów w latach 2009-2012 oraz w podziale na płeć i grupy wiekowe [Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5].

Tabela 3. Zgony i zachorowania – białaczka limfatyczna (ICD-91), mężczyźni i kobiety [8]

Rok	Zachorowania	Współczynnik zapadalności	Zgony	Współczynnik umieralności
2009	1628	4.27	1196	3.13
2010	1614	4.19	1216	3.16
2011	1555	4.04	1301	3,38
2012	1658	4,30	1254	3,25

Tabela 4. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne ICD-91 w Polsce w latach 2010-2012, w populacji mężczyzn [8]

Zachorowania ICD-91, mężczyźni	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2012	60	31	14	18	9	13	13	16	15	29	63	89	134	110	108	106	92	47
2011	51	23	17	21	13	9	10	14	14	37	67	100	112	99	110	98	85	45
2010	56	33	20	23	25	9	15	10	14	29	56	105	127	88	114	91	64	25

Tabela 5. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne ICD-91 w Polsce w latach 2010-2012, w populacji kobiet [8]

Zachorowania ICD-91, kobiety	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2012	36	27	7	12	5	5	5	11	9	23	31	48	81	80	68	83	89	71
2011	38	23	11	11	6	3	8	5	9	15	26	40	67	55	85	103	75	50
2010	37	22	10	12	10	4	1	7	9	13	28	73	82	68	87	100	86	61

Populację wnioskowaną stanowią pacjenci z ALL, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę produkowaną przez *E.coli*. Zgodnie z danymi z badań klinicznych, nadwrażliwość z objawami klinicznymi w trakcie leczenia natywną formą asparaginazy produkowaną przez *E.coli* występuje u około 0-75% chorych zależnie m.in. od terapii współtowarzyszącej i fazy leczenia [11, 28, 33, 37, 39, 41, 43, 48]. Nadwrażliwość z objawami klinicznymi na PEG-asparaginazę odnotowuje się u 2-8%, aż do 50% pacjentów w przypadku drugiej linii leczenia [28, 31, 37, 39, 43, 48] (szczegóły w rozdziale 2.7.2.4). Występowanie cichej inaktywacji raportuje się w badaniach nawet u 30% pacjentów leczonych *E.coli* asparaginazami [10, 11, 28, 31, 39] (szczegóły w rozdziale 2.7.2.5).

[REDACTED]

[REDACTED]

W sumie pacjentów (dzieci i dorosłych) leczonych Erwinase® w skali kraju jest aktualnie jedynie ok. 50 na rok (czyli ok. 0,7 przypadków na 50 000 osób). Przy założeniu wdrożenia ogólnokrajowego systemu monitorowania cichej inaktywacji, szacuje się, że pacjentów tych będzie ok. 60 rocznie (czyli ok. 0,8 przypadków na 50 000 osób).

[REDACTED]

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

Powyższe dane wskazują na to, iż ostra białaczka limfoblastyczna w populacji z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub cichą inaktywacją) na asparaginazy produkowane przez *E.coli* (odpowiadająca populacji docelowej dla Erwinase®) jest chorobą ultrazadką. Zgodnie bowiem z obowiązującą w Polsce definicją choroby ultrazadkiej, która została sprecyzowana między innymi w załączniku 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku, choroba ultrazadka występuje z częstością ≤ 1 przypadków na 50 000 osób [53].

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet.

2.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia ALL/LBL jest nieznaną. Ze względu na opisywane przypadki współwystępowania choroby u bliźniąt jednojajowych sugeruje się predyspozycję genetyczną. Przyczyną patogenetyczną rozwoju ALL są mutacje powstających we wczesnych etapach różnicowania komórek linii limfoidalnej, czyli limfoblastów. Skutkami tych mutacji są zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja. Z czasem dochodzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfoblastów do krwi. W przypadku linii limfocytów B fizjologicznym miejscem dojrzewania jest szpik kostny, dlatego jego zajęcie decyduje tu o obrazie klinicznym. W przypadku limfocytów T miejscem dojrzewania jest grasica, która w związku z tym może być punktem wyjścia nowotworu. W początkowej fazie choroby często stwierdza się w tym przypadku zajęcie śródpiersia [6].

Rzadko występują białaczki wtórne do leczenia cytostatykami, takimi jak inhibitory topoizomazy II: etoposid, antracykliny (ang. *therapy related ALL-t ALL*). Ostra białaczka limfoblastyczna może rozwinąć się wówczas w około jeden do trzech lat od zastosowania cytostatyków, rokowanie zwykle jest takie jak w białaczce *de novo* [6].

Badania z ostatnich lat podkreślają, że różnice w ALL u dorosłych i dzieci, mogą mieć złożone podłoże zależne od etiologii choroby. Zgodnie z paradygmatem „2 uderzeń” (ang. *two-hit*) Knudsona, aby doszło do rozwoju nowotworu, niezbędne są dwa genetyczne zdarzenia. Sugeruje się 2 różne podtypy tej samej choroby:

- w dziecięcej ALL pierwsza mutacja zachodzi w bardziej dojrzałych limfoidalnych ukierunkowanych komórkach progenitorowych,
- w ALL u dorosłych pierwsza mutacja zachodzi w multipotencjalnej komórce macierzystej [16].

Pochodzenie klonu białaczkowego u dorosłych, związane z mniej ukierunkowanymi komórkami, a tym samym bardziej opornymi na leki cytostatyczne, może mieć związek z istniejącymi mechanizmami oporności, charakterystycznymi dla tych komórek. Koekspresja antygenów mieloidalnych sugeruje, że komórki białaczkowe wywodzą się z wczesnych stadiów komórek macierzystych, które mają potencjał rozwojowy w kierunku komórek progenitorowych mieloidalnych lub limfoidalnych. Hipotezę tę potwierdza wysoki odsetek dorosłych z ALL z koekspresją antygenów mieloidalnych. Ekspresja niektórych białek oporności wielolekowej, w tym PGP, MRP4 i BCRP jest cechą charakterystyczną niedojrzałego fenotypu w prawidłowych hematopoetycznych komórkach progenitorowych. Wydaje się, że nowotwory hematologiczne z ekspresją PGP rozwijają się poprzez nowotworową transformację prawidłowej komórki hematopoetycznej z ekspresją PGP. Zakładając, że ALL dorosłych wywodzi się z komórek macierzystych, a dziecięca ALL z ukierunkowanych komórek progenitorowych, to w ALL u dorosłych może występować wyższa ekspresja tych białek transportowych w białaczkowych komórkach macierzystych, czyniąc je bardziej opornymi na chemioterapię. Ponieważ komórki macierzyste wydają się być mniej podatne na działanie czynników pro-apoptotycznych, może to mieć związek z mniejszą wrażliwością białaczkowych komórek macierzystych w ALL u dorosłych. Nową teorią jest teoria białaczkowej komórki macierzystej. Możliwe jest, że podtypy ALL o zróżnicowanym obrazie cytogenetycznym (zwłaszcza BCR-ABL, TEL-AML i MLL-AF4) mogą mieć pochodzenie z odmiennych białaczkowych komórek macierzystych [16].

W tabeli poniżej przedstawiono czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na ostre białaczki [Tabela 7].

Tabela 7. Czynniki ryzyka zachorowania na białaczkę (w tym ALL) [18, 19, 20]

Czynnik ryzyka
Płeć męska
Wiek (2-5 lat)
Rasa (biała - 2 razy wyższe niż u pozostałych; czarna)

Czynnik ryzyka
Aktywacja kaskady onkogenów przez czynniki środowiskowe: promieniowanie in utero, benzen, toluen, ksylen, barwniki anilinowe, pochodne chlorowe węglowodorów, promieniowanie jonizujące. Wykazano aktywację ets-1, H-ras 1, myb, abl u chorych z ALL
Zaburzenia wytwarzania i funkcji czynników wzrostu niezbędnych na różnych etapach hematopoezy
Wrodzone zaburzenia chromosomalne: zespół Downa (20 razy większe ryzyko), zespół Klinefeltera
Zakażenie wirusowe (lub odległe jego skutki): wykazano zależność między wystąpieniem T-komórkowej ALL a zakażeniem ludzkim retrowirusem T-limfotropowym (HTLV 0-1)
Nerwiakowlókniakowość typu I (neurofibromatoza typ I)
Zespół Blooma, Zespół Schwachmana
Histiocytoza komórek Langerhansa
Zespół ataksja-teleangiektazja (Ataxia telangiectasia)
Wysoka masa urodzeniowa (≥ 4000 g)

2.3. Rozpoznanie

W celu określenia wyjściowego stanu pacjenta oraz pozaszpikowych objawów choroby w każdym przypadku konieczne jest wykonanie następujących badań diagnostycznych obejmujących [15]:

- dokładny wywiad;
- badanie przedmiotowe obejmujące miejsca zajętych lub podejrzanych węzłów chłonnych, wielkość wątroby, śledziony i jąder;
- punkcję łądźwiową (LP) przed rozpoczęciem terapii cytoredukującej;
- zdjęcia rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej w dwóch rzutach: przednio-tylnym (P-A, posterior anterior) i bocznym. Należy ocenić maksymalną średnicę śródpiersia na wysokości V kręgu piersiowego;
- rezonans magnetyczny (MR) lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (KT) — konieczne w przypadku, gdy wyniki są niejasne;
- prześwietlenie lewej ręki;
- rzut grzbietowo-dłoniowy;
- prześwietlenie łądźwiowego odcinka kręgosłupa — boczne;
- badania ultrasonograficzne (USG) szyi, śródpiersia, brzucha (i jąder, jeśli będzie to konieczne);
- tomografię magnetycznego rezonansu jądrowego (MR) czaszki — jeśli badania nie można wykonać, wskazana jest KT czaszki;
- EKG i echokardiografię;
- badanie neurologiczne i elektroencefalografię (EEG);
- oftalmoskopię.

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

Według aktualnie obowiązujących kryteriów diagnostycznych do ustalenia rozpoznania ALL u dorosłych zgodnie z klasyfikacją WHO 2008 niezbędne są: diagnostyka cytomorfologiczna, badanie fenotypu komórek białaczkowych metodą fluorymetrii przepływowej, ocena kariogramu, badanie aberracji genowych metodami biologii molekularnej [12]. Określenie podtypu immunologicznego stanowi uznany element strategii terapeutycznej. Pomimo mnogości podtypów, praktyczne znaczenie mają jedynie 3 podtypy ALL: z prekursorów linii B-komórkowej, z dojrzałych komórek B oraz T-komórkowa ALL [16].

Podstawowym kryterium rozpoznania wstępnego ostrej białaczki limfoblastycznej i/lub chłoniaka limfoblastycznego jest wykazanie $\geq 20\%$ limfoblastów białaczkowych we krwi lub w szpiku. Wyjątkowo wykonuje się również badanie węzła chłonnego. Celem ustalenia dokładnego rozpoznania konieczne jest określenie immunofenotypu (możliwe w ciągu kilku godzin) oraz przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych (możliwe w ciągu kilku dni) [7].

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi do ustalenia rozpoznania ALL/LBL wykorzystuje się następujące badania pomocnicze:

- badania krwi obwodowej:
 - umożliwia stwierdzenie niedokrwistości, małopłytkowości oraz granulocytopenii przy ogólnej leukocytozie, która może być prawidłowa, obniżona lub też znacznie podwyższona; dla podtypów wywodzących się z linii T znamienna jest bardzo duża i szybko narastająca leukocytoza [15]
- badania szpiku
 - stanowi podstawę wstępnego rozpoznania białaczki - badanie cytologiczne wykazuje przewagę jednego typu komórek blastycznych przy równoczesnej regresji linii erytropetycznej i megakariopoetycznej;
- badanie immunofenotypu komórek krwi lub szpiku
 - ma znaczenie rozstrzygające, gdyż limfoblasty białaczkowe mogą być trudne do odróżnienia od komórek nisko zróżnicowanych białaczek z innych linii i stanowi podstawę określenia podtypu immunofenotypowego, który jest niezbędny do określenia wyboru leczenia i rokowania. W praktyce do rozpoznania wymagana jest obecność w cytoplazmie lub błonie komórkowej co najmniej 2 antygenów specyficznych liniowo [7];
 - przeprowadza się z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Badanie cytometryczne umożliwia ponadto określenie podtypu immunologicznego choroby oraz identyfikację aberrantnych fenotypów służących do monitorowania stanu minimalnej choroby resztkowej (MRD, minimal residual disease) w toku leczenia [6];
- badania cytogenetyczne i molekularne
 - służą określeniu podtypu cytogenetycznego, a w szczególności identyfikacji ALL Ph(+) [6]. ALL z (9;22), czyli chromosomem Ph stanowi 20-30% przypadków chorych na ALL, jest częstsza w postaci *common* ALL i u osób starszych (do 50%). Jest to postać o najwyższym stopniu ryzyka [7];
 - wykrycie transkryptu BCR-ABL oraz identyfikacja klonalnych rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego (TCR, T-cell receptor) pozwalają na monitorowanie MRD [6];
 - u większości chorych (50-70% przypadków) występują zaburzenia kariotypu w postaci zmian ilości chromosomów i ich zmian strukturalnych (translokacje, inwersje i delecje). Powtarzające się zmiany cytogenetyczne i molekularne stały się podstawą do klasyfikacji WHO, która zawiera postaci białaczek z nazwą odpowiadającą zmianie cytogenetycznej. Inne zaburzenia cytogenetyczne mogą występować indywidually i stanowić niekorzystne czynniki rokownicze, np. t(8;14), monosomia 7, 7q – zmiany złożone w liczbie ≥ 3 , warianty translokacji t(2; 8) lub t(8;22) [7];
 - obecność specyficznych onkogenów wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Szczegółowe oznaczenia translokacji wykrywane są metodami biologii molekularnej (PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy, ang. *polymerase chain reaction*) [7].
- badania obrazowe

- RTG/TK klatki piersiowej; USG jest pomocna w określeniu wielkości węzłów chłonnych i śledziona [7]
- U wszystkich pacjentów należy wykonać prześwietlenie klatki piersiowej: P-A i boczne, lewego nadgarstka (grzbietowo-dłoniowe) oraz kręgosłupa lędźwiowego (boczne). Klinicznymi wskazaniami do dalszych badań radiologicznych są bóle i oznaki braku stabilizacji układu kostnego. Jeśli otrzymane wyniki nie są jednoznaczne, to pomocne może być badanie MR [15].

U dorosłych najczęściej występuje białaczka limfoblastyczna B komórkowa inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), przy czym obecność białka p210kd (typowe dla przewlekłej białaczki szpikowej) może występować nawet w 50% przypadków. Kolejno co do częstości występowania u dorosłych jest białaczka limfoblastyczna B komórkowa z hyperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy ALL u dorosłych występują z rzadko, zwykle z częstością ok. 1% [12].

ALL u dorosłych często cechuje się niekorzystnymi właściwościami cytogenetycznymi, zwłaszcza związanymi z wysoką częstością występowania chromosomu Philadelphia (Ph+) będącego następstwem translokacji t(9;22) u 25–53% dorosłych, lecz tylko u 3–5% dzieci. Hyperdiploidia (tj. liczba chromosomów 51–63 w limfoblastach, a zwłaszcza obejmującą potrójną triploidię chromosomów 4, 10 i 17) jest korzystnym czynnikiem rokowniczym występującym u około 25% dzieci, ale mniej niż u 5% dorosłych z ALL [22, 37]. Fuzja TEL-AML1 występuje u około 22–25% dzieci oraz u 2–3% dorosłych ALL. Nawet w obrębie podgrup z tą samą cytogenetyką limfoblastów, odsetki wyleczeń u dorosłych są niższe niż u dzieci [16].

Niezwykle istotne jest uwzględnienie w procesie diagnostycznym rozpoznań różnicowych, które obejmują:

- ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia* lub *acute myelogenous leukemia*) – szczególnie postaci nieodróżniane;
- mononukleozę zakaźną i inne infekcje wirusowe, zwłaszcza przebiegające z małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną;
- przyczyny pancytopenii, z niedokrwistością plastyczną włącznie;
- chłoniaki nieziarnicze [7].

2.4. Obraz kliniczny

Ostra białaczka limfoblastyczna jest heterogenną chorobą rozrostową, w której obraz kliniczny może znacząco różnić się w zależności od wieku pacjenta, immunotypu, zmian genetycznych i molekularnych [7, 17]. U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bledzi powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia [15]. Jeżeli u chorych na skutek wyparcia prawidłowych elementów krwi ze szpiku dochodzi do małopłytkowości, to pojawiają się objawy skazy krwotocznej w postaci wybroczyn oraz podbiegnięć krwawych na skórze i błonach śluzowych. Czasami występują bóle kostne, a ich przyczyną są ogniskowe zmiany destrukcyjne kości spowodowane naciekiem kości blastami. Stosunkowo rzadko stwierdza się u pacjentów powiększenie narządów limfatycznych [15].

Przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne rozwijają się w ciągu kilku tygodni. Wyróżnia się:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna);
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość [6].

Nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej są najczęstszym powodem podejrzenia ALL/ LBL. Oprócz pancytopenii najczęściej stwierdza się hiperleukocytozę z obecnością komórek blastycznych w rozmazie. Rzadziej łączna liczba leukocytów mieści się granicach normy lub jest obniżona (postać aleukemiczna). Często stwierdza się zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, lactate dehydrogenase) we krwi. Badanie cytologiczne szpiku ujawnia zwiększony odsetek komórek blastycznych. Postaci pierwotnie pozaszpikowe (LBL) występują częściej w przypadku nowotworów z linii limfocytów T i przejawiają się zazwyczaj zajęciem śródpiersia, nierzadko z obecnością płynu w jamie opłucnej. [6]. U około 5% dzieci w czasie ustalania rozpoznania stwierdza się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez proces nowotworowy [15].

ALL u dzieci i u dorosłych różni istotnie odmienne właściwości biologiczne, wpływające na obraz kliniczny. Różnice te dotyczą zarówno charakterystyki immunofenotypowej, jak i cytogenetycznej i molekularnej komórek białaczkowych. W ALL u dorosłych częściej występują cechy związane ze złym rokowaniem. Z klinicznego punktu widzenia istotne są różnice dotyczące wysokości leukocytozy, wyższej częstości koekspresji antygenów mieloidalnych, rzadszego występowania antygenu CD10, a przede wszystkim gorszej odpowiedzi na terapię indukującą [16].

2.5. Przebieg naturalny i rokowanie

- U dzieci z ALL nastąpił ogromny postęp w leczeniu i uzyskaniu długotrwałej remisji
- Zintensyfikowane schematy leczenia asparaginazą wydłużają przeżycie wolne od zdarzeń o 10-15%.
- Wobec jedynie 3% z 5-letnim przeżyciem w roku 1960, obecnie około 80% dzieci leczonych na ALL osiąga całkowitą remisję i ma 5-letni okres wolny od choroby po zakończeniu leczenia, a raportowane odsetki całkowitego przeżycia sięgają, a nawet przekraczają 90%.
- W grupie dorosłych, mimo poprawy w ostatnich latach, jedynie 38% do 50% osiąga długotrwałe przeżycie
- Zwiększenie odsetka uzyskiwanych remisji pozwala uniknąć kosztownych transplantacji komórek hematopoetycznych

W przypadku braku podjęcia leczenia, faza początkowa choroby charakteryzuje się możliwością występowania tylko nieprawidłowości w badaniach krwi. W okresie zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne, czasem związane z lokalizacją nacieków w ośrodkowym układzie nerwowym, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do zgonu w ciągu kilku tygodni [7].

W czasie leczenia należy określić wyjściową ocenę rokowania stanu pacjentów. W związku z powyższym wyróżnia się następujące kategorie ryzyka:

- standardowe:
 - wiek <35 lat;
 - leukocytoza <100 000/ μ l w ALL z linii T oraz T-LBL;
 - immunofenotyp – w ALL/LBL z linii T postać korowa (DC1a+), pre-T (CD7, CD34);

- uzyskanie CR (remisja całkowita, ang. *complete remission*) w ciągu <4 tygodni;
 - pośrednie – pozostałe postacie wymienione w kategorii powyżej i poniżej;
 - bardzo duże – kariotyp t(9;22) [Ph+, bcr/abl+] [7].

Znaczenie kategorii ryzyka może ulegać zmianie w miarę postępu leczenia. Nie ma dostatecznych danych dla określenia ryzyka w niedawno wydzielonych postaciach genetycznych. Uważa się, że negatywny wpływ na przebieg ma obecność t(4;11) (MLL-AF4), t(1;19), niska hipodiploidia (<44 chromosomów) i zmiany złożone kariotypu ≥ 5 [7].

Ostra białaczka limfoblastyczna jest heterogenną grupą chorób i ta heterogenność odnosi się również do wrażliwości na L-asparaginazę. Wrażliwość i oporność komórek nowotworowych na deplecję asparaginy ma z kolei przełożenie na efekt terapeutyczny [39]. Białaczki z translokacją TEL-AML1 – t(12;21), charakteryzujące się w wieku dziecięcym stosunkowo dobrym rokowaniem, wykazują wysoką wrażliwość na ten lek. Z kolei grupa białaczek, do niedawna niewyodrębniana za pomocą klasycznych metod diagnostycznych, o profilu ekspresji genów podobnym do białaczek z obecnością translokacji BCR-ABL1, charakteryzuje się opornością na L-asparaginazę. Pośrednio może to tłumaczyć obserwację, że odpowiedź na L-asparaginazę stanowi ważny czynnik prognostyczny w ALL i brak takiej odpowiedzi *in vitro* związany jest z wysokim prawdopodobieństwem wznowy białaczki, niezależnie od wyjściowej kwalifikacji pacjenta do grupy ryzyka [14].

Obecnie podaje się, że u dzieci z ALL nastąpił w ostatnich latach ogromny postęp w leczeniu i uzyskaniu długotrwałej remisji. Odnotowano, że zintensyfikowane schematy leczenia asparaginazą wydłużają przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w grupie dzieci z ALL o 10-15% [28]. Wobec jedynie 3% z 5-letnim przeżyciem w roku 1960, obecnie około 80% dzieci leczonych na ALL osiąga całkowitą remisję i ma 5-letni okres wolny od choroby po zakończeniu leczenia, a raportowane odsetki całkowitego przeżycia sięgają, a nawet przekraczają 90% (dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat). Zgodnie z wynikami polskiego badania prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (OS) poprawiło się z $0,196 \pm 0,053$ w latach 1976-83 do $0,862 \pm 0,042$ w latach 2002-2010, a prawdopodobieństwo 5-letniego EFS w tym samym okresie czasu z $0,074 \pm 0,034$ do $0,766 \pm 0,045$. [97]. Pomimo tak optymistycznych danych nadal głównym niepowodzeniem w leczeniu ALL są wznowy [7, 17, 27]. Wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 20–30 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć zarówno w jamie szpikowej (wznowa szpikowa), jak i w narządach pozaszpikowych – ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), jądrach (wznowa pozaszpikowa). Wznowę mieszaną rozpoznaje się, jeżeli komórki nowotworowe pojawią się zarówno w szpiku, jak i poza nim. Wznowa szpikowa wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej. We wznowie pozaszpikowej stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków [23].

Dotychczasowe wyniki leczenia ściśle wiążą się z cechami nawrotu kwalifikującymi pacjenta do określonej grupy rokowniczej. W niewielkiej liczbie grupie o najlepszym rokowaniu (S1) są one dobre – 3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosi 0,9; znacznie gorsze wyniki uzyskuje się w pozostałych grupach rokowniczych. U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy. Transplantację wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii (CTH) [23].

W grupie dorosłych, mimo poprawy w ostatnich latach, jedynie 38% do 50% osiąga długotrwałe przeżycie [10]. Odsetek całkowitych 5-letnich przeżyć znacznie się zwiększył i w latach 2000-2005 wyniósł w zależności od wieku: u dorosłych <30 lat – 54%, 30-44 lat – 35%, 45-60 lat – 24%, >60 lat – 13%. U dorosłych z grupy zwiększonego ryzyka z CR1, leczonych allo-HCT w latach 2000-2009 odsetek ten wynosił 45%-50% [7]. W innych źródłach podaje się, że u chorych poniżej 60 roku życia aktualnie uzyskuje się długotrwałe przeżycia na poziomie 30–40%, w grupie wiekowej 60–70 lat na poziomie 10–15% a powyżej 70 lat na poziomie < 5% [12]. W porównaniu z dorosłymi

pacjentami z ALL, którzy wykazują gorszą tolerancję chemioterapii, lepsze wyniki u dzieci przypisuje się wyższemu odsetkowi korzystnych podtypów genetycznych, skuteczniejszym opcjom terapeutycznym i lepszemu *compliance* [10]. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania całkowitej remisji (CR) [6]. W grupie standardowego ryzyka 5-letnie przeżycie pacjentów leczonych chemioterapią wynosi powyżej 50% a ryzyko wznowy 40–50%, natomiast dla pacjentów wysokiego ryzyka wskaźniki wznów wynoszą od 75–80%. Dotychczas uważano, iż u dorosłych dla wszystkich chorych w grupie wysokiego ryzyka alotransplantacja komórek hematopoetycznych (alloHSCT) jest leczeniem docelowym. [22].

2.6. Jakość życia i aktywność zawodowa

- Pacjenci chorzy na ALL narażeni są na pogorszenie jakości życia, przede wszystkim w zakresie przemieszczania się, emocji, samopielęgnacji i bólu

Choroby nowotworowe można uznać za szczególnie lękotwórcze, ze względu na negatywny społeczny obraz schorzenia i niepewne rokowanie. Z psychologicznego punktu widzenia, w tej sytuacji źródłem lęku są powiązanie zagrożenia aktualnego z przyszłością, wysoki poziom niepewności oraz zagrożenie podstawowych wartości i dążeń życiowych [24].

U dzieci, w okresie trwania choroby aż 80% doświadcza bólu, który spowodowany jest zarówno samą chorobą, zabiegami inwazyjnymi, jak i stosowanym leczeniem. Badania wykazały, że najsilniejszy ból związany jest z tak powszechnie stosowanymi zabiegami diagnostycznymi na oddziałach hematologiczno-onkologicznych, jak: nakłucie palca, żyły, iniekcje oraz punkcja lędźwiowa i aspiracja szpiku kostnego [25]. Dzieci często odczuwają ból wywołany zabiegami diagnostycznymi jako znacznie gorszy, niż ten spowodowany samym nowotworem. Zabiegi, które przeprowadza się bez odpowiedniego znieczulenia, mogą spowodować u dziecka lęk znacznie nasilający ból podczas późniejszych procedur medycznych. Wyniki badań pokazały, że ból odczuwany jest z różnym natężeniem w ciągu całego dnia ze wskazaniem na godziny poranne [25].

U nastolatków, białaczka powoduje osłabienie fizyczne, poczucie permanentnego zmęczenia i zmniejszenie tolerancji wysiłku umysłowego [24]. U nastolatków oznacza to większe narażenie na częstsze i silniejsze przeżywanie stresów i frustracji. W konsekwencji z powodu poczucia zależności od rodziny, izolacji od rówieśników, bolesnych zabiegów, bólu oraz zmienionych warunków dotychczasowego życia dochodzi u niego do wyzwiania się wielu niepożądanych emocji lub działań, takich jak: wzmożona drażliwość, zniechęcenie, rezygnacja, bunt wobec własnej sytuacji czy izolacja od zdrowych rówieśników [24].

Lęk jako przeżycie subiektywne prowadzi do dysfunkcji organizmu przebiegającego w postaci bezsenności, zaburzeń gastrycznych, zaburzeń układu krążenia i oddechowego czy też chorób skóry, obniżenia odporności immunologicznej, wystąpienia lub nasilenia zaburzeń o charakterze depresyjnym bądź samej depresji. Z tego względu lęk, ze wszystkimi jego następstwami, uznaje się za ważny predyktor jakości życia. Obok obciążenia psychicznego na obniżenie jakości życia u młodzieży wpływają występujące liczne dolegliwości somatyczne, często będące następstwem terapii, jak: zmęczenie, osłabienie i trudności w koncentracji, zaburzenia snu, zmiany w jamie ustnej, trudności w przełykaniu, brak apetytu, bolesne pęknięcia, suchość w jamie ustnej, pieczenie warg i owrzodzenia na wewnętrznej powierzchni policzków i na podniebieniu [24].

Młodzież z chorobą nowotworową znajdująca się w okresie aktywnego leczenia onkologicznego ocenia niżej swoją jakość życia niż osoby w okresie remisji. Może się to wiązać z działaniami niepożądanymi leczenia, zwłaszcza, że chorzy w aktywnej chorobie niżej ocenili swoją jakość życia niż osoby w okresie remisji. Na możliwość obniżenia jakości życia w trakcie leczenia onkologicznego wpływa wiele czynników, m.in. aktywność fizyczna, poziom odczuwanego bólu i uciążliwość powikłań [24].

W badaniu *Furlong 2012*, w którym leczenie pacjentów z ALL przeprowadzono zgodnie z protokołem DFCI 95-01 dokonano oceny jakości życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza HUI2 i HUI3. Stwierdzono utratę zależnej od zdrowia jakości życia w trakcie leczenia względem grupy kontrolnej (różnica istotna statystycznie), jednak utrata ta zmniejszała się w przebiegu trwania terapii. Pogorszenie jakości życia odzwierciedlała utrata 0,2 QALY, czyli 2 miesiący w pełnym zdrowiu. Utrata jakości życia dotyczyła przede wszystkim przemieszczania się, emocji, samopielęgnacji i bólu. Jakość życia zależna od zdrowia w trakcie dwuletniej terapii podtrzymującej była podobna między pacjentami poddanymi leczeniu i grupą kontrolną. [26].

2.7. Opcje leczenia

2.7.1. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego

- Leczenie ALL jest jednym z najbardziej skomplikowanych schematów terapeutycznych w onkologii.
- Kompleksowa ocena indywidualnego ryzyka jest niezwykle ważna w terapii ALL.
- Istotnym elementem terapii chorych na ALL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego
- W Polsce w leczeniu dzieci > 1 roku życia stosuje się program ALL IC BFM 2009, u niemowląt (0-12 miesięcy) protokół Interfant-06, u dzieci z ALL Ph(+) protokół EsPhALL, natomiast po wznowie ALL protokół IntReALL.
- W Polsce u dorosłych w leczeniu ALL stosuje się program PALG ALL6.

Postępowanie w leczeniu ALL ma charakter radykalny, a jego głównym celem jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby) [6]. Osiągnięcie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) definiowane jest jako zanik wszystkich fizycznych i szpikowych dowodów białaczki i przywrócenie normalnej hematopoezy [39, 89]. Remisję hematologiczną uważa się za krótkoterminowy cel leczenia ALL, a celem długoterminowym jest udokumentowana długotrwała odpowiedź całkowita (CR 5-10 letni) [89].

Leczenie ALL jest jednym z najbardziej skomplikowanych schematów terapeutycznych w onkologii. Planując terapię w ostrej białaczce limfoblastycznej u każdego chorego przed rozpoczęciem leczenia należy:

- ustalić podtyp ALL/LBL wg klasyfikacji WHO 2008. W związku z tym oprócz fenotypizacji limfoblastów zawsze należy wykonać badanie kariogramu, a w białaczkach B-komórkowych dodatkowo wykonać badanie BCR-ABL (w przypadku dodatniego wyniku wykonać badanie ilościowe) oraz t(4;11) MLL-AF4;
- określić standardowe czynniki prognostyczne. Do klasycznych czynników prognostycznych przywiązuje się coraz mniejsze znaczenie w dobie monitorowania MRD. Znaczenie dla wyboru leczenia mają postacie BCR-ABL dodatnie, które w kategoriach prognostycznych określane są jako kryterium bardzo wysokiego ryzyka;
- oznaczyć fenotyp limfoblastów dla celów monitorowania MRD. Bardzo ważny element przy diagnozie, gdyż od jakości tego badania może zależeć dalsza stratyfikacja leczenia. W ostatnich opracowaniach ocena MRD w trakcie leczenia okazała się być najważniejszym niezależnym czynnikiem prognostycznym [7, 22].

Ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych i różne czynniki wpływające na wynik leczenia (przede wszystkim różne grupy ryzyka), nie ma uniwersalnego, powszechnie obowiązującego międzynarodowego standardu leczenia ALL. Różne grupy badawcze, w oparciu o badania kliniczne, opracowały protokoły leczenia ALL u dzieci. Do najbardziej powszechnie stosowanych należą schematy leczenia opracowane przez grupy:

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

- Berlin-Frankfurt-Münster (BFM);
- Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium (DFCI);
- Children's Oncology Group (COG).

W jeszcze mniej licznej grupie dorosłych chorych na ALL, poszczególne narodowe grupy badawcze wypracowały oryginalne protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań [6]. Przegląd polskich i światowych wytycznych dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 8].

Tabela 8. Polskie i światowe wytyczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schematy leczenia
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [6]	2013	Polska	Dorośli	<p>W Polsce protokoły leczenia ALL/LBL u dorosłych są opracowywane, a ich realizację koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6. Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie.</p> <p>Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10^{-3}. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10^{-3} w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10^{-4} w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, total body irradiation) w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny. U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, tyrosine kinase inhibitors), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.</p> <p>• Protokół PALG ALLPH(-) <55. r.ż.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przedleczenie: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. r.ż. 40 mg/m²) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach) • Indukcja I: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. r.ż. 40 mg/m²) w dniach 1.-28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m² (≥ 40. r.ż. 40 mg/m²) w dniach 1., 8., 15., 22.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m² w dniu 13. • Indukcja II (FLAM): fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.; mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniach 3., 10. • Indukcja III (miniFLAM): fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniu 3. Indukcja II (FLAM-CAMP): fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniu 3.; alemtuzumab i.v. 15 mg w dniu 10., 11. • Konsolidacja I: metotreksat i.v. 1500 mg/m² (wariant HD-Mtx) lub 500 mg/m² (wariant LD-Mtx) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.-5., 8.-12.; etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1., 8. • Konsolidacja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 × 2 g/m² w dniach 2., 3., 19., 20.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m² w dniach 5., 22. • Konsolidacja III: metotreksat i.v. 1500 mg/m² (≥ 40. r.ż. 500 mg/m²) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.-5., 8.-12.; etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1., 8. • Podtrzymywanie: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. r.ż. 40 mg/m²) w dniach 1.-7.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniu 1.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m² (≥ 40. r.ż. 40 mg/m²) w dniu 1.; merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² od dnia 8.; metotreksat p.o. 15 mg/m² w dniach 8., 15., 22., 29., 36.; cykle powtarzane co 6 tygodni, od 7. cyklu bez daunorubicyny

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schematy leczenia
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² codziennie + metotreksat p.o. 15 mg/m² co 7 dni Na każdym etapie obowiązuje dokanalowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz. • Protokół PALG ALLPh(-) >55. r.ż. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przedleczzenie: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach -5. do -1. ▪ Indukcja I: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach 1.-7., 15.-21.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 30 mg/m² w dniach 1., 8., 15., 22.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m² w dniu 10. ▪ Indukcja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 21.; cytarabina i.v. 75 mg/m² w dniach 3.-6., 10.-13., 17.-20.; merkaptopuryna p.o. 30 mg/m² w dniach 8.-28. ▪ Konsolidacja I, II, III: metotreksat i.v. 1000 mg/m² w dniu 1.; cytarabina i.v. 4 g/m² w dniu 1. ▪ Podtrzymywanie: prednizon p.o. 40 mg/m² w dniach 1.-7.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniu 1.; daunorubicyna i.v. 40 mg/m² w dniu 1.; merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² od dnia 8.; metotreksat p.o. 15 mg/m² w dniach 8., 15., 22., 29., 36.; cykle powtarzane co 6 tygodni, od 7. cyklu bez daunorubicyny ▪ Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna p.o. 90 mg/m² codziennie + metotreksat p.o. 15 mg/m² co 7 dni Na każdym etapie obowiązuje dokanalowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz. • Protokół PALG ALLPh(+) <55. r.ż. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przedleczzenie: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. r.ż. 40 mg/m²) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach – przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l – przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach) ▪ Indukcja I: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. r.ż. 40 mg/m²) w dniach 1.-28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 40 mg/m² w dniach 1., 8., 15.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. ▪ Konsolidacja I: metotreksat i.v. 500 mg/m² w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.-5., 8.-12.; etoposyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1., 8.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. ▪ Konsolidacja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 × 2 g/m² w dniach 2., 3., 19., 20.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. ▪ Podtrzymywanie po auto-HSCT: imatynib p.o. 600 mg dziennie lub dasatynib p.o. 100-140 mg dziennie (leczenie do wystąpienia ewentualnego nawrotu lub nietolerancji) ▪ Na każdym etapie obowiązuje dokanalowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schematy leczenia
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [15]	2011	Polska	Dzieci	<ul style="list-style-type: none"> • Protokół PALG ALLPh(+) <55. r.ż. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przedleczenie: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach -5. do -1. ▪ Indukcja I: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach 1., 2., 8.-11., 15.-18., 22.-25.; winkrystyna i.v. 1 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. ▪ Konsolidacja I, III, V: metotreksat i.v. 1000 mg/m² (> 70. r.ż. 500 mg/m²) w dniu 1.; asparaginaza i.v. 10 000 j.m./m² w dniu 2.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. ▪ Konsolidacja II, i.v., VI: cytarabina i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 3., 5. (> 70. r.ż. 500 mg/m²); imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1. ▪ Podtrzymywanie: imatynib p.o. 600 mg dziennie ▪ Na każdym etapie obowiązują dokanalewo stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 x 15 mg co 6 godz. <p>Wszystkie nowoczesne protokoły lecznicze zawierają 5 faz: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji oraz postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki OUN, reindukcji i postępowania podtrzymującego remisję. Obecnie w Polsce, w ramach Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2009 oparty na strategii BFM, w którym plan leczenia jest uzależniony od grupy ryzyka, do której zakwalifikuje się chorego.</p> <p>Schemat programu leczenia ALL IC BFM 2009</p> <p>1. TERAPIA INDUKCYJNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokół IA – przeznaczony tylko dla terapii indukcyjnej pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną grupy SR z prekursorowych limfocytów B (BCP-ALL), a w jego przebiegu stosuje się tylko 2 dawki daunorubicyny (DNR) po 30 mg/m², pozostała część protokołu jest identyczna jak protokół IA. • Protokół IA – stosowany u wszystkich innych chorych z grupy standardowego ryzyka z prekursorowych limfocytów T/ z grupy pośredniego ryzyka/ z grupy wysokiego ryzyka (SR-T/IR/HR ALL), w ramach protokołu stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> ▪ prednizon (PRED) p.o. i.v. 60 mg/m²/d, dzień 1-36; ▪ winkrystyna (VCR) i.v. 1,5 mg/m²/d, dzień 8; 15; 22; 29 (maks. 2 mg); ▪ daunorubicyna (DNR) p.i. (1 h) (4 dawki) po 30 mg/m²/d, dzień 8; 15; 22; 29; ▪ L-asparaginaza (L-ASP) (E.coli - MEDAC/KYOWA) p.i. (1 h) 5000 j./m²/d, dzień 12; 15; 18; 21; 24; 27; 30; 33; ▪ metotreksat (MTX IT) dzień 1; 15; (18); (26); 34. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg); <p>2. Wczesna intensyfikacja</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowana u wszystkich pacjentów • Protokół IB – standardowe postępowanie u pacjentów ze wszystkich grup (SR/IR/HR), w ramach protokołu stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> ▪ cyklofosfamid (CPM) p.i. (1 h) 1000 mg/m²/d, dzień 36; 64; ▪ (+MESNA) 400 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0; +4; +8; ▪ cytarabina (ARA-C) i.v. 75 mg/m²/d, dzień 38-41; 45-48; 52-55; 56-59; ▪ 6-merkaptopuryna (6-MP) p.o. (28 d.) 60 mg/m²/d, dzień 36-63; ▪ MTX IT dzień 45; 59. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg); • Protokół IB Augmented – stosowany w grupie chorych IR oraz HR zamiennie z protokołem IB;

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schematy leczenia
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ CPM p.i. (1 h) 1000 mg/m²/d., dzień 36., 64.; ▪ (+ MESNA) 400 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8; ▪ ARA-C i.v. 75 mg/m²/d., dzień 37-40., 44-47., 65-68., 72-75.; ▪ 6-MP p.o. (28 d.) 60 mg/m²/d., dzień 36-49. i 64. - 77.; ▪ MTX IT dzień 37., 44., 51., 58. (dawka MTX uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg); ▪ VCR i.v. 1,5 mg/m²/d., i.v. (dsm: 2 mg), dzień 50., 57., 78., 85.; ▪ L-ASP (E.coli L-asparaginase) 5000 j/m²/d., p.i., ponad 1 h, dzień 50., 52., 54., 57., 59., 61., 78., 80., 82., 85., 87., 89. (12 dawek).
				<p>3. KONSOLIDACJA</p> <p>Grupa SR i IR</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Protokół M – stosuje się go u chorych w grupie SR/IR, T-ALL oraz może być podawany chorym z grupy IR preB ALL w przypadku randomizacji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-MP p.o. 25 mg/m²/d., dzień 1-56; ▪ MTX p.i. (24 h) 10% w 0,5 h ▪ 5000 mg/m² 90% w 23,5 h, dzień 8., 22., 36., 50.; ▪ LCV - Rescue 15 mg/m² i.v. x 3 o godz. +42, +48, +54; ▪ MTX IT dzień 8., 22., 36., 50. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg); ▪ Protokół mM – stosuje się go u chorych na białaczkę preB z grupy SR i IR, a od protokołu M różni się jedynie dawką MTX wynoszącą 2 g/m². <p>Grupa HR</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blok HR-1 – rozpoczyna się po 2 tyg. przerwy po zakończeniu etapu indukcji, natomiast pomiędzy kolejnymi blokami stosuje się 2 tyg. przerwy licząc od 6. dnia każdego bloku (w celu poprawy stanu ogólnego chorego): <ul style="list-style-type: none"> ▪ deksametazon (DEXA) p.o./i.v. 20 mg/m²/d., dzień 1-5; ▪ VCR 1,5 mg/m²/d. (maks. 2 mg), dzień 1-16; ▪ HD-ARA-C (ang. high-dose-ARA-C) p.i. (3 h) 2 g/m² x 2; dzień 5; ▪ HD-MTX p.i. (24 h) 5 g/m², dzień 1; ▪ LCV-rescue (Leucovorin) 15 mg/m² i.v. x 3 o godz. +42, +48, +54; ▪ CPM p.i. (1 h) 200 mg/m² x 5, dzień 2-4; ▪ (+ MESNA) 70 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8; ▪ L-ASP p.i. (natywna E.coli ASP) (2 h) 25 000 j/m², dzień 6. ▪ MTX/ARA-C/PRED IT 1 h przed rozpoczęciem podawania HD-MTX (dawka w zależności od wieku: 12/30/10 mg ≥ 3. r.ż., 10/25/8 mg ≥ 2. r.ż., 8/20/6 mg ≥ 1. r.ż., 6/16/4 mg < 1. r.ż.) ▪ Blok HR-2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ DEXA p.o./i.v. jak w bloku HR-1; ▪ VDS (Vindesine) i.v. 3 mg/m²/d. (maks. 5 mg), x 2, dzień 1-6; ▪ DNR p.i. (24 h) 30 mg/m²; ▪ HD-MTX p.i. (24 h) jak w bloku HR-1; ▪ LCV-Rescue Lv. jak w bloku HR-1; ▪ Ifosfamid (IFO) p.i. (1 h) 800 mg/m² x 5, dzień 2-4; ▪ (+ MESNA i.v.) 300 mg/m² x 3 o godz. 0, +4, +8; ▪ L-ASP p.i. jak w bloku HR-1;

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schematy leczenia
National Cancer Institute (NCI) [54]	2015	Stany Zjednoczone	Dzieci	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DNR p.i. (24 h) 30 mg/m², dzień 5; ▪ MTX/ARA-C/PRED IT jak w bloku HR-1'; ▪ Blok HR-3' <ul style="list-style-type: none"> ▪ DEXA p.o./i.v. jak w bloku HR-1'; ▪ HD-ARA-C p.i. (3 h) 2000 mg/m² x 4, dzień 1. i 2. (q 12 godz.); ▪ L-ASP p.i. jak w bloku HR-1'; ▪ etopozyd (VP-16) p.i. 100 mg/m², dzień 3.–5.; ▪ MTX/ARA-C/PRED. IT. jak w bloku HR-1'. 4. TERAPIA REINDUKCYJNA <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowana u chorych z grupy SR, IR, HR ▪ Protokół II: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DEXA p.o./i.v. 10 mg/m²/d., dzień 1.–21; ▪ VCR i.v. 1,5 mg/m²/d., dzień 8., 15., 22., 29. (maks. 2 mg); ▪ DOX p.i. (1 h) 30 mg/m²/d., dzień 8., 15., 22., 29.; ▪ L-ASP (natywne <i>E.coli</i> ASP) p.i. (1 h) 10 000 j.m./m²/d., dzień 8., 11., 15., 18.; ▪ CPM p.i. (1 h) 1000 mg/m²/d., dzień 36.; ▪ (+ MESNA) 400 mg/m² i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8; ▪ ARA-C i.v. 75 mg/m²/d., dzień 38.–41., 45.–48.; ▪ 6-tioguanina (6-TG) p.o. 60 mg/m²/d., dzień 36.–49.; ▪ MTX IT dzień (1.), (18.), 38., 45. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: < 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg). <p>Leczenie podtrzymujące (stosowane u chorych z grupy SR/IR/HR): Po 2 tygodniach od zakończenia ostatnich intensywnych etapów leczenia pacjenci z ALL, z wyjątkiem osób z grupy HR zakwalifikowanych do allogenicznego przeszczepu szpiku (allo-SCT, allogenic stem cell transplantation), muszą otrzymywać doustne leczenie podtrzymujące (MT, maintaining treatment) z codziennymi dawkami 6-merkaptopuryny (6-MP) i raz w tygodniu podaje się MTX. Całkowity czas leczenia od rozpoczęcia indukcji do zakończenia MT jest jednakowy dla wszystkich pacjentów i wynosi 104 tygodnie (24 miesiące). Ponieważ intensywne leczenie, wliczając okresy przerwy na odnowę hematopozy, różni się w pewnym stopniu czasem trwania w poszczególnych ramionach i opcjach, okres MT również będzie się różnił.</p> <p>Wytyczne te wymieniają 3 formy L-asparaginazy, które są obecnie stosowane w leczeniu dzieci chorych na ALL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ natywną <i>E.coli</i> L-asparaginazę; ▪ PEG L-asparaginazę – <i>E.coli</i> L-ASP związaną kowalencyjnie z glikolem polietylenowym, stosowana najczęściej w terapii indukcyjnej oraz postindukcyjnej u nowo zdiagnozowanych pacjentów. Może być podawana i.m. lub i.v., ponadto charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania w surowicy niż natywna <i>E.coli</i> L-ASP, co powoduje, że jej efekt terapeutyczny utrzymuje się przez dłuższy okres po wstrzyknięciu. ▪ <i>Erwinia</i> L-asparaginazę – standardowo stosowana u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną <i>E.coli</i> L-ASP lub PEG-L-ASP. Jej okres półtrwania w surowicy jest znacznie krótszy niż PEG L-ASP i natywnej L-ASP, co wiąże się z koniecznością zwiększenia częstości jej podawania w celu podtrzymania uzyskanego efekty terapeutycznego. <p>W USA dostępne są jedynie PEG L-ASP i <i>Erwinia</i> L-ASP.</p> <p>Schemat leczenia dzieci z ALL jest podzielony na następujące etapy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. INDUKCJA REMISJI <ul style="list-style-type: none"> ▪ w celu uzyskania całkowitej remisji choroby (CR); faza ta trwa zwykle ok. 4 tyg.

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schematy leczenia
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ chemioterapia złożona z: winkrystyny, kortykosteroidów (prednizonu lub deksametazonu) i L-asparaginazy (L-ASP) ▪ dodatkowo w niektórych protokołach stosuje się lek z grupy antracyklin: dokсорubicynę lub daunorubicynę (protokoły grup BFM, St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH); Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium (DFCI)); w protokole Pediatric Oncology Group (COG) antracykliny nie stosuje się w przypadku chorych z grupy standardowego ryzyka z ALL z prekursorowych limfocytów B. ▪ Ok. 98% pacjentów osiąga CR po zakończeniu tej fazy <p>2. LECZENIE POSTINDUKCYJNE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ następuje po osiągnięciu całkowitej remisji choroby ▪ składa się z terapii konsolidacyjnej/ terapii intensyfikacyjnej i, postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki OUN oraz terapii podtrzymującej lub kontynuacji terapii. ▪ postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki OUN – na tym etapie występuje w protokołach wszystkich grup BFM, DFCI, SJCRH, COG ▪ TERAPIA KONSOLIDACYJNA/INTENSYFIKACYJNA opiera się ona głównie na chemioterapii, której intensywność zależy od grupy ryzyka. Najczęściej stosowany jest protokołem jest BFM, na który składają się następujące fazy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wczesnej konsolidacji (określanej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja), stosuje się tu cyklofosamid, cytarabinę (niskie dawki) oraz tiopuryny (merkaptopurynę lub tioguaninę); ▪ faza przejściowej terapii podtrzymującej (ang. interim maintenance phase), obejmującą wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m²) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin bądź zwiększoną dawką metotreksatu (rozpoczynając od dawki 100 mg/m²) bez stosowania ratunkowej dawki leku Leucovorin; ▪ reindukcji (bądź opóźnionej intensyfikacji), która zazwyczaj opiera się na tych samych lekach co terapia indukcyjna (w tym L-asparaginazy) i faza wczesnej konsolidacji. <p>Schemat leczenia BFM został przyjęty przez wiele organizacji (w tym COG), przy czym zastosowano następujące zmiany:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intensyfikację leczenia dla chorych o wysokim ryzyku, poprzez dodanie dodatkowej przejściowej terapii podtrzymującej i/lub fazę reindukcji oraz poszerzenie spektrum produktów leczniczych, stosowanych w poszczególnych fazach (dołączenie winkrystyny oraz L-asparaginazy do przejściowej terapii podtrzymującej); ▪ eliminację lub skrócenie niektórych faz u chorych z niższym ryzykiem w celu minimalizacji ostrej oraz długoterminowej toksyczności. <p>Ponadto wiele innych grup stosuje innych schemat terapii postindukcyjnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ POG: zakłada intensyfikację leczenia poprzez terapię wysokimi dawkami antymetabolitów (np.: wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach {1-5 g/m²} razem z ratunkową dawką leku Leucovorin), bez zastosowania fazy reindukcji/opóźnionej intensyfikacji; ▪ DFCI: zakłada leczenie L-ASP przez 20-30 tyg. począwszy od 7 tyg. leczenia, podawanej w połączeniu z terapią podtrzymującą (winkrystyna/deksametazon, niskie dawki metotreksatu, merkaptopuryny, podawanej nocą), natomiast nie obejmuje opóźnionej fazy intensyfikacyjnej, jednakże zalecają podawanie dodatkowych dawek dokсорubicyny (zamiast metotreksatu) w czasie fazy intensyfikacji u chorych z wysokim ryzykiem. <ul style="list-style-type: none"> • FAZA PODTRZYMUJĄCA <ul style="list-style-type: none"> ▪ zazwyczaj trwa 2-3 lata ▪ większość protokołów zaleca w tej fazie codzienne stosowanie merkaptopuryny (6-MP) oraz cotygodniowe doustne lub pozajelitowe podawanie metotreksatu (MTX).

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schematy leczenia
National Comprehensive Cancer Network, (NCCN) [58]	2015	USA	Ogólne	<p>NCCN zaleca stosowanie następujących schematów poszczególnych etapów leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. INDUKCJA <ul style="list-style-type: none"> stosowana kombinacja winkrystyny, antracyklin (daunorubicyny, doksorubicyny), kortykosteroidów (np.: prednizonu, deksametazonu) z lub bez L-asparaginazy i/lub cyklofosfamid. w celu profilaktyki zdarzeń niepożądanych w obrębie OUN stosuje się dodatkowo antymetabolity, tj.: metotreksatu, cytarabiny i/lub merkaptopuryny. stosuje się schematy czterolekowe (BFM/COG), złożone z winkrystyny, antracyklin, kortykosteroidu i L-asparaginazy; ponadto w schemacie CALGB do powyższych 4 produktów leczniczych dołącza się jeszcze cyklofosfamid; 2. KONSOLIDACJA <ul style="list-style-type: none"> zaleca się stosowanie wysokie dawki metotreksatu, cytarabiny, merkaptopuryny, L-asparaginazy (stosowane jako część fazy konsolidacji bądź intensyfikacji u dzieci); 3. TERAPIA PODTRZYMUJĄCA <ul style="list-style-type: none"> zaleca się stosowanie metotreksatu (zazwyczaj w połączeniu z okresową winkrystyną i kortykosteroidami) przez 2 lata u dorosłych i 2-3 lata u dzieci; terapia celowana – zalecana jest do stosowania jako część terapii indukcyjnej, konsolidacyjnej i/lub podtrzymującej w leczeniu nowo rozpoznanej ALL oraz nawracającej lub opornej ALL m.in. u chorych na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia (selektywne inhibitory kinazy tyrozynowej), czy też u chorych na B-ALL (ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa) z ekspresją CD-20, szczególnie dojrzałą B-cell ALL (przeciwciała monoklonalne przeciwko CD20 np. rytuksymab), a także nawracającej opornej T-ALL (ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa) (nelarabina). <p>NCCN zaleca stosowanie PEG L-ASP w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorych na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia w wieku 15-39 r.ż. jako element protokołu COG AALL-0931; jako element terapii indukcyjnej; wszystkich chorych z nieobecnością chromosomu Filadelfia jako element terapii indukcyjnej; w większości z protokołów leczenia; ratunkowym w nawracającej lub opornej ALL z nieobecnością chromosomu Filadelfia, zgodnie z protokołem Augmented hyper-CVAD; <p>Erwinia-ASP zalecana jest jako kolejna linia leczenia u pacjentów, u których pojawiła się reakcja ogólnoustrojowa lub anafilakcja z powodu nadwrażliwości na PEG-ASP. Reakcje, które nie są związane z powstaniem przeciwciał neutralizujących (a więc nie ma wskazania do zmiany asparaginazy na Erwinia-ASP) obejmują: reakcje miejscową w miejscu iniekcji i.m., reakcje alergiczne stopnia 1 (grade 1) związane z infuzją (np. przemijające zaczerwienienie lub wysypka, gorączka lekowa <38°C), pokrzywka stopnia 1.</p> <p>Wytyczne NCCN rekomendują zaprzestanie stosowania L-ASP w przypadku stwierdzenia reakcji toksyczności (oceniających w oparciu o wytyczne Common Terminology (Toxicity) Criteria for Adverse Events (CTCAE) dotyczących:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólnoustrojowych reakcji alergicznych (w dowolnych stopniu nasilenia), bądź anafilaksji – wówczas zalecają za zaprzestanie stosowania PEG L-ASP oraz zmianę na Erwinia L-ASP; zapalenia trzustki w 3 i 4 stopniu nasilenia – rekomendują ostateczne zaprzestanie podawania wszystkich form L-ASP; hepatotoksyczności (podniesienie poziomu bilirubiny, AST, ALT) – w przypadku poziomu bilirubiny przekraczającego 3,0 mg/dL należy przerwać stosowanie ASP aż do osiągnięcia poziomu <2,0 mg/dL oraz w 3 i 4 stopniu nasilenia, przy zwiększeniu się poziomu aminotransferazy alaninowej lub glutaminowej lub gdy zmniejszenia stopnia toksyczności poniżej 2 stopnia zajmie dłużej niż 1 tyg.; krwotoku śródczaszkowego – należy wcześniej rozważyć zmianę czynnika krzepnięcia dla zdarzeń stopnia 3; dla zdarzeń stopnia 4 należy całkowicie zaprzestać stosowania ASP.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspa, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schematy leczenia
Pan Birmingham Cancer Research Network, (PBCRN) [57]	2011	Wielka Brytania	Dorośli	<ul style="list-style-type: none"> zakrzepicy naczyń mózgowych, niedokrwienia lub udaru – należy wcześniej rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe dla zdarzeń stopnia ≤ 3; dla zdarzeń stopnia 4 należy całkowicie zaprzestać stosowania ASP <p>Zgodnie z wytycznymi</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych w wieku 25-65 lat na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nieobecnością chromosomu Filadelfia rekomenduje się stosowanie chemioterapii indukcyjnej, oraz po przebyciu intensywnego leczenia zakwalifikowanie do allogenicznego przeszczepu. Natomiast w przypadku, gdy stan pacjenta uniemożliwia przebycie intensywnej terapii indukcyjnej (z powodu stanu sprawności, wieku > 65 r.ż., chorób współistniejących) wytyczne te zalecają stosowanie najlepszego leczenia podtrzymującego w tym transfuzji, bądź też zmniejszenie intensywności chemioterapii; u chorych w wieku 16-24 r.ż. z nieobecnością chromosomu Filadelfia, konieczne jest stosowanie dostosowanego do wieku protokołu pediatrycznego oraz włączanie tych chorych do badań klinicznych. <p>Chorym na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia opisywane wytyczne zalecają stosowanie imatynibu w dawce 600 mg/d. począwszy, jak najszybciej jest to możliwe, od chwili potwierdzenia statusu BCR-ABL Ph +, i kontynuować je do momentu przeszczepu, bądź progresji choroby. Przerwanie leczenia należy też rozważyć, jeżeli nie stwierdzi się remisji choroby po 2 cyklach chemioterapii w połączeniu z imatynibem. Inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji (dasatynib i nilotinib) wykazały w badaniach klinicznych skuteczność w leczeniu ratunkowym dla chorych z nawracającą oporną ALL, jednak nie są one zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi. Ponadto, jeżeli tylko jest to możliwe zaleca rekomenduje się przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu.</p> <p>Wytyczne te zalecają również stosowanie leczenia wspomagającego (tj. allopurinol, rasbirykaza) u wszystkich chorych na ALL</p>
World Health Organisation (WHO) [56]	2013	Ogóln światowe	Ogólne	<p>Zgodnie z dokumentem WHO L-asparaginaza została wymieniona jako jeden z niezbędnych leków w terapii ALL, jest rekomendowana do stosowania w leczeniu ALL w terapii początkowej (ang. <i>steps 1</i>)</p> <p>Ponadto lista rekomendowanych do stosowania leków w leczeniu ALL u dzieci obejmuje następujące produkty lecznicze: deksametazon, merkaptopuryna, metyloprednizolon, prednizolon, winkrystyna, cyklofosfamid, cytarabina, daunorubicyna, doksorubicyna, hydrokortyzon, metotreksat, tioguanina.</p>

Protokoły terapii ALL typowo obejmują kilka stałych faz:

- indukcji (4-6 tygodni) – celem jest uzyskanie całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10^{-3} ; może poprzedzać ją faza przedleczenia z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza;
- konsolidacji z postępowaniem zapobiegającym rozwojowi białaczki OUN (6-12 tygodni) – jej celem jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD; faza ta obejmuje również postępowanie zapobiegające rozwojowi białaczki w OUN oraz reindukcję
- fazę podtrzymującą remisję (do 3 lat), która może być skojarzona z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT); faza ta obejmuje również profilaktykę zmian w OUN [6, 7].

Obecnie w Polsce u dzieci powyżej 1 roku życia, w ramach Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2009 (oparty na strategii grupy BFM), w którym czynnikami prognostycznymi są: płeć, wiek i liczba leukocytów w momencie diagnozy, cytogenetyczne wskaźniki rokownicze, kariotyp i obecność charakterystycznych translokacji, reakcja na wstępną doustną kortykosterydoterapię i czas uzyskania remisji. Na tej podstawie kwalifikuje się pacjentów do grup ryzyka: standardowego, pośredniego oraz wysokiego. Intensywność leczenia ALL w grupie standardowego i wysokiego ryzyka jest różna.

Grupę standardowego ryzyka (SR) definiuje się następująco [15]:

- PB 8. dzień: < 1000 blastów/ μl ; oraz
- wiek $\geq 1 - < 6$ lat; oraz
- wstępna WBC $< 20\,000/\mu\text{l}$; oraz
- jeśli dostępna FC MRD $< 0,1\%$ lub szpik M1/M2 w 15. dniu; oraz
- szpik nie M2/M3 w 33. dniu.
- Muszą być spełnione wszystkie kryteria.

Grupa wysokiego ryzyka (HR) definiuje się następująco:

- IR oraz jeśli dostępna FC MRD $> 10\%$ lub szpik M3 w 15. Dniu;
- SR jeśli dostępna FC MRD $> 10\%$;
- PB w 8. dniu: $\geq 1,000$ blastów/ μl ;
- Szpik M2 lub M3 w 33. dniu;
- Translokacja $t(9;22)$ [BCR/ABL] lub $t(4;11)$ [MLL/AF4];
- Hipodiploidalność < 44 .
- Musi być spełnione przynajmniej jedno kryterium.

Grupę pośredniego ryzyka (IR) stanowią wszyscy pacjenci, którzy nie kwalifikują się do SR lub HR.

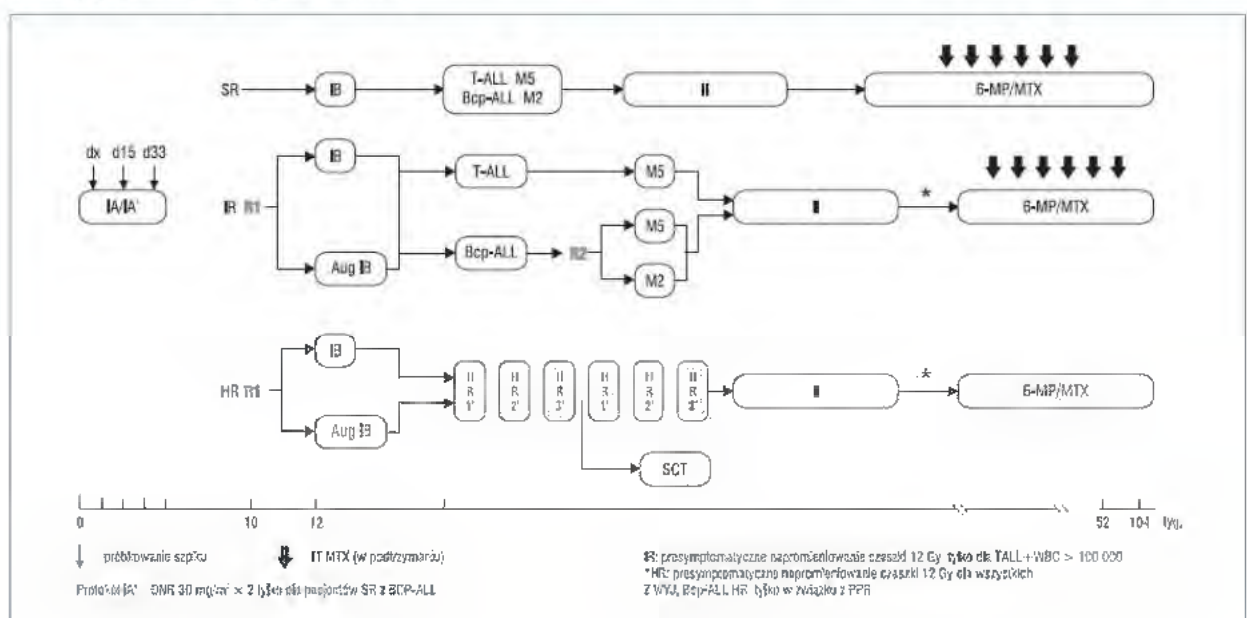
Kompleksowa ocena indywidualnego ryzyka jest niezwykle ważna w terapii ALL, ponieważ umożliwia zapewnienie stosowania najbardziej intensywnego leczenia tylko u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, co jednocześnie pozwala uniknąć narażania na toksyczność pacjentów z grupy niższego ryzyka [34]. Takie podejście terapeutyczne zostało zastosowane najpierw w leczeniu ALL u dzieci, a następnie upowszechnione również w schematach leczenia dorosłych i znane jest jako „terapia adaptowana do ryzyka” (ang. *risk-adapted therapy*) [27].

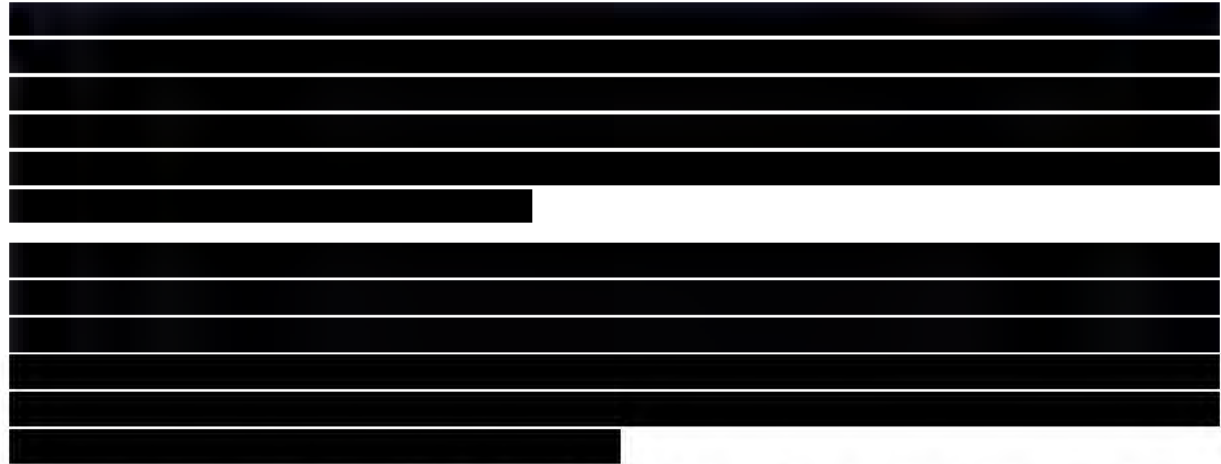
Całościowy plan leczenia w ramach protokołu leczenia ALL IC BFM 2009 oraz szczegóły poszczególnych elementów przedstawiono na rysunku poniżej [15].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Rysunek 1. Schemat protokołu ALL IC BFM 2009 [15].

SR (standard risk) — standardowe ryzyko; IR (intermediate risk) — pośrednie ryzyko; HR (high risk) — wysokie ryzyko; Aug IB — protokół IB Augmented; SCT (stem cell transplantation) — transplantacja komórek krwiotwórczych; 6-MP — 6-merkaptopuryna; MTX — metotreksat

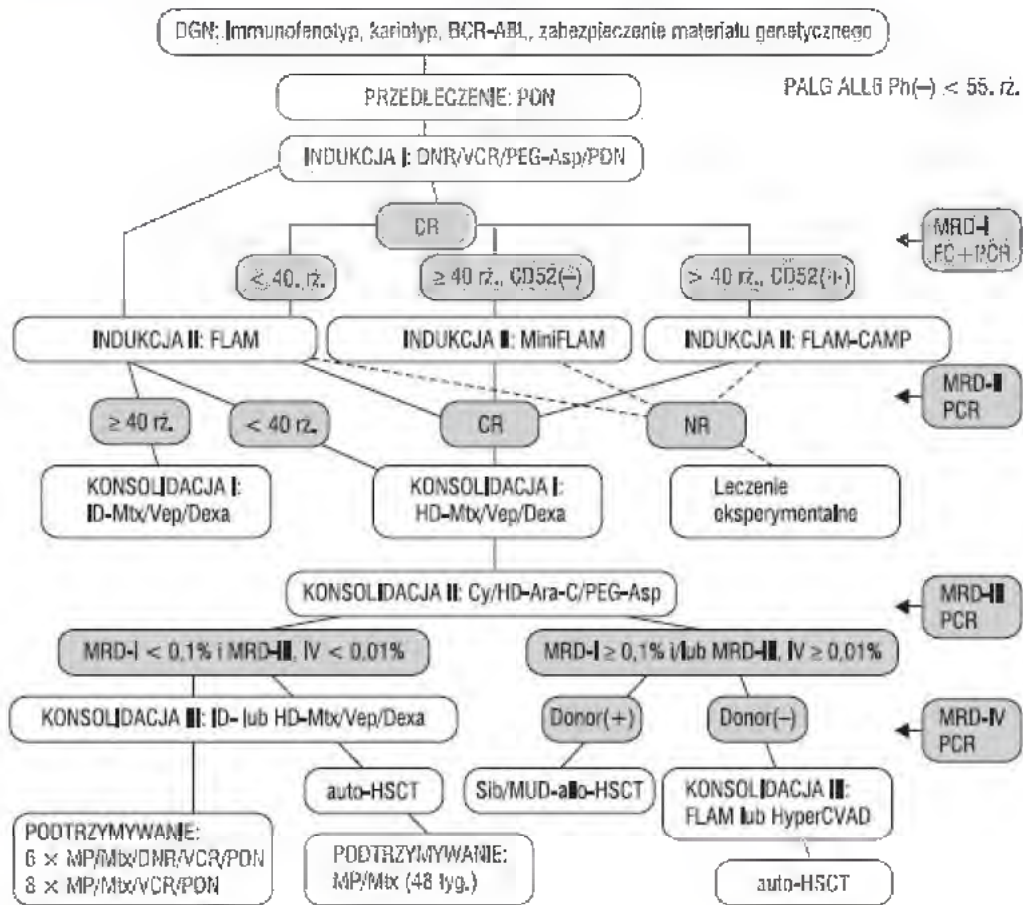




U dorosłych, opracowywanie protokołów leczenia ALL/LBL w Polsce koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6 [6]. Protokoły PALG dostosowują siłę i rodzaj terapii do stopnia ryzyka, wieku pacjenta (uważa się, że u tzw. młodych dorosłych: 21–25 rż., bardziej intensywne chemioterapie prowadzone na wzór protokołów pediatrycznych dają lepsze rezultaty) oraz uwzględniają MRD przy stratyfikacji chorych. W standardowej terapii ALL status MRD należy określić również po indukcji oraz po konsolidacji [6, 12, 22].

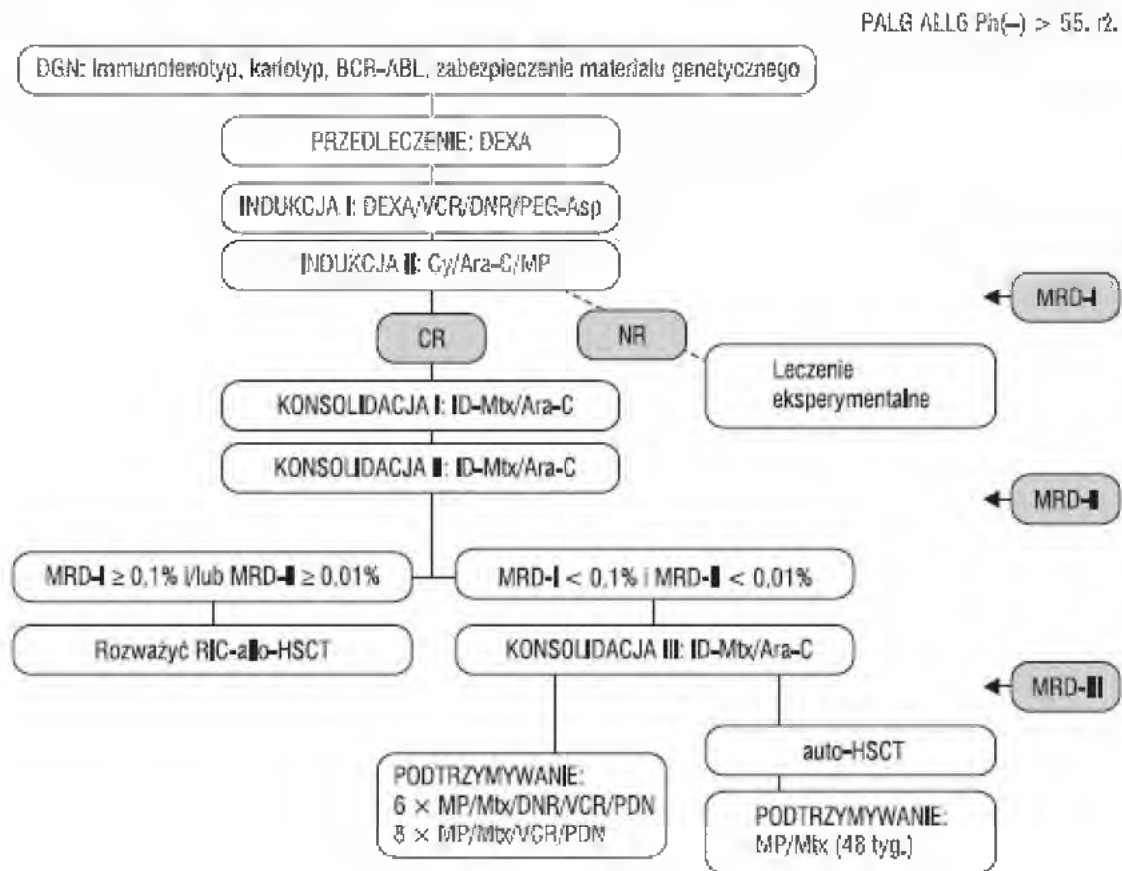
Protokoły opracowane przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych nie odbiegają w istotny sposób od polecanych przez inne europejskie grupy badawcze. Na poniższych rysunkach przedstawiono podsumowanie algorytmów postępowania w ostrej białaczce limfoblastycznej u dorosłych w oparciu o najnowsze zalecenia PTOK 2013 [6].

Rysunek 2. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6 [6]



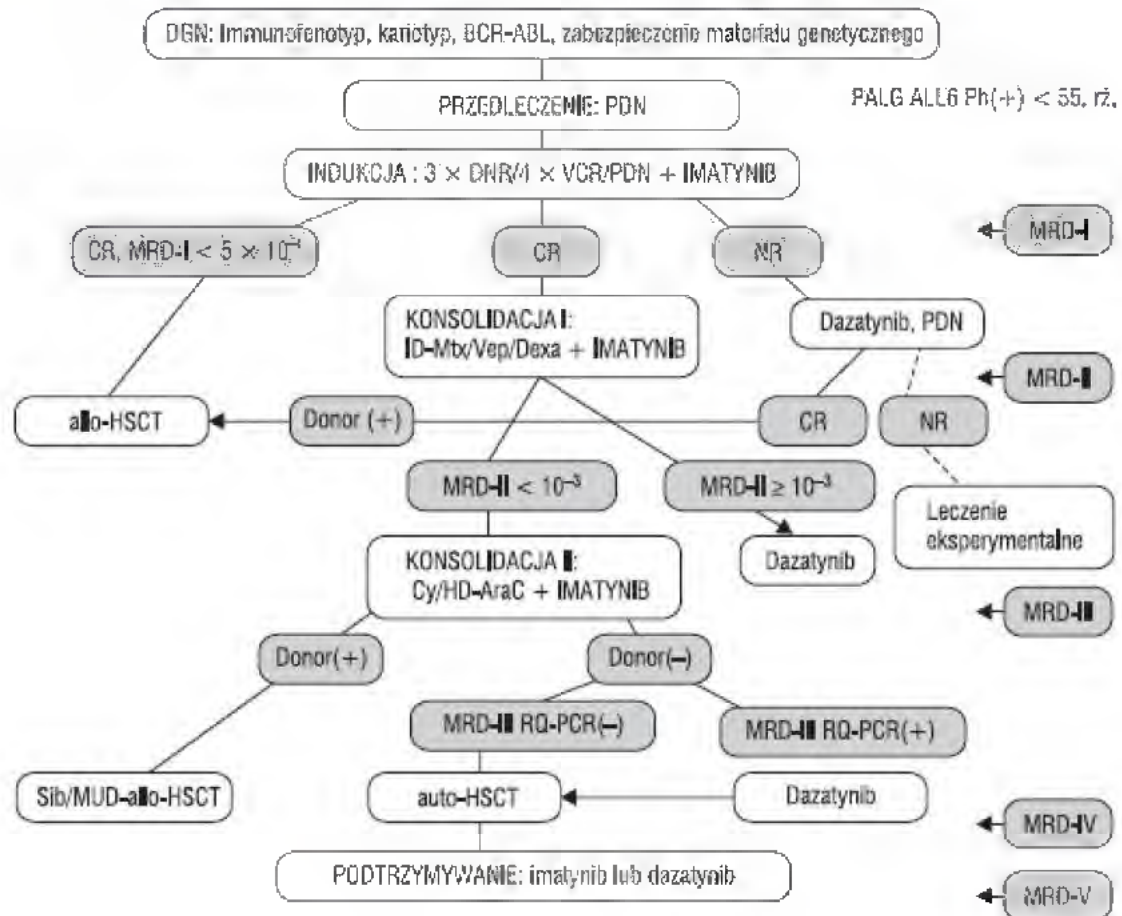
allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR — całkowita remisja; Cy/HD-Ara-C — cyklofosfamid/wysokie dawki cytarabiny; Dexa — deksametazon; DGN — rozpoznanie; DNR — daunorubicyna; FC — cytometria przepływowa; FLAM — fludarabina, cytarabina, mitoksantron; FLAM-CAMP — fludarabina, cytarabina, mitoksantron, alemtuzumab; HD-Mtx — wysokie dawki metotreksatu; HyperCVAD — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon; ID-Mtx — pośrednie dawki metotreksatu; i.v. — dożylnie; LBL — chłoniak limfoblastyczny; MP — merkaptopuryna; MRD — minimalna choroba resztkowa; Mtx — metotreksat; NR — brak remisji; PCR — reakcja łańcuchowej polimerazy; PDN — prednizon; PEG-Asp — pegylowana asparaginaza; Ph — chromosom Filadelfia; p.o. — doustnie; Sib/MUD — dawca spokrewniony/niespokrewniony zgodny; VCR — winkrystyna; Vep — wepezid

Rysunek 3. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) powyżej 55. roku życia według protokołu PALLG ALL6 [6]



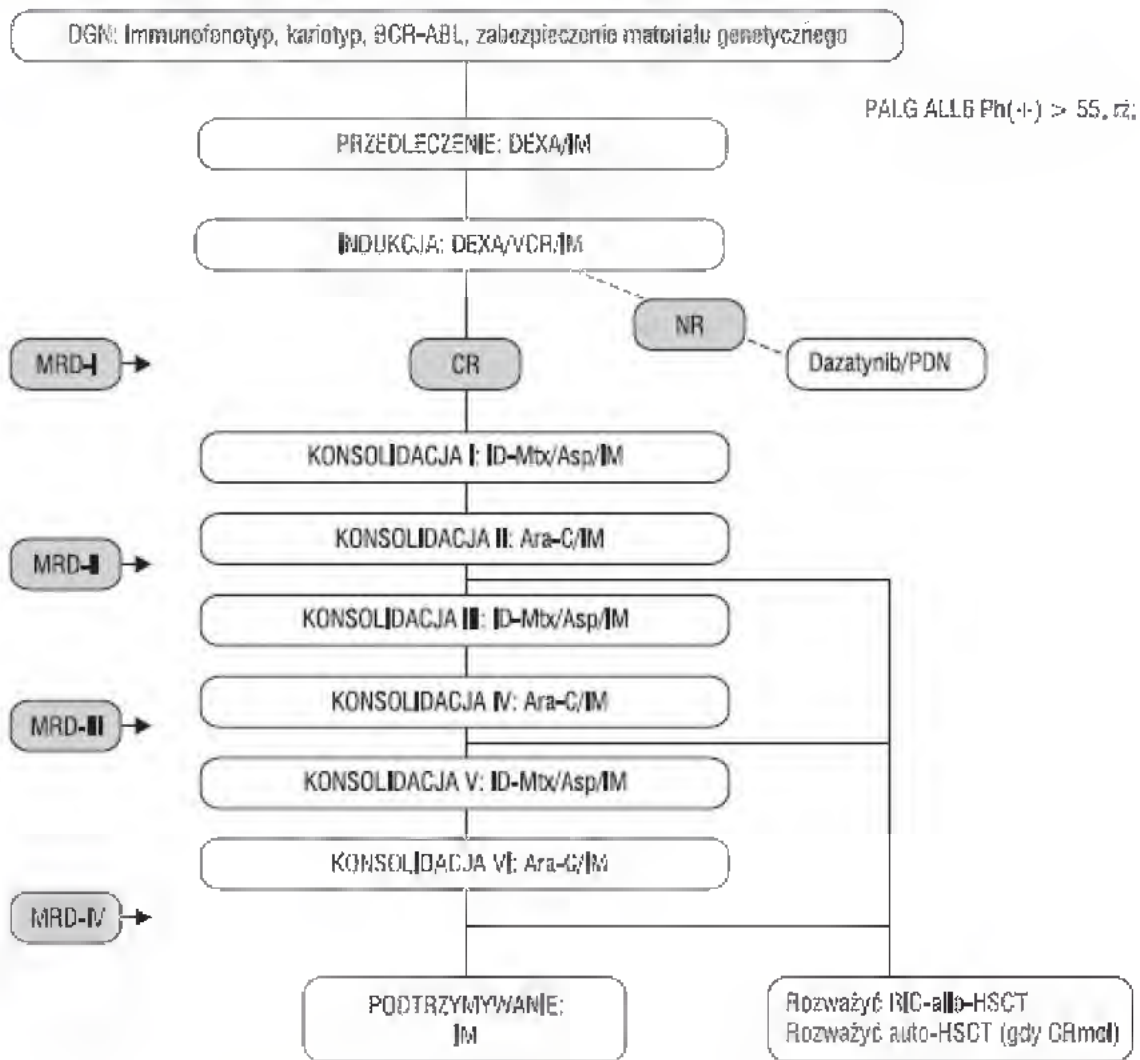
Ara-C — cytarabina; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR — całkowita remisja; Cy — cyklofosfamid; DEXA — deksametazon; DGN — rozpoznanie; DNR — daunorubicyna; ID-Mtx — pośrednie dawki metotreksatu; *i.v.* — dożylnie; LBL — chłoniak limfoblastyczny; MP — merkaptopuryna; MRD — minimalna choroba resztkowa; NR — brak remisji; PDN — prednizon; PEG-Asp — pegylowana asparaginaza; Ph — chromosom Filadelfia; *p.o.* — doustnie; RIC-~~allo~~-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym; VCR — winkrystyna

Rysunek 4. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6 [6]



allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR — całkowita remisja; Cy/HD-Ara-C — cyklofosfamid/wysokie dawki cytarabiny; Dexa — deksametazon; DGN — rozpoznanie; DNR — daunorubicyna; ID-Mtx — pośrednie dawki metotreksatu; *i.v.* — dożylnie; LBL — chłoniak limfoblastyczny; MRD — minimalna choroba resztkowa; NR — brak remisji; PCR — reakcja łańcuchowej polimerazy; PDN — prednizon; Ph — chromosom Filadelfia; *p.o.* — doustnie; RQ-PCR — ilościowe badanie PCR w czasie rzeczywistym; Sib/MUD — dawca spokrewniony/niespokrewniony zgodny; Vep — wepezid

Rysunek 5. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6 [6]



Ara-C — cytarabina; Asp — asparaginaza; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR — całkowita remisja; CRmol — CR molekularna; Dexa — deksametazon; DGN — rozpoznanie; ID-Mtx — pośrednie dawki metotreksatu; *i.v.* — dożylnie; IM — imatynib; LBL — chłoniak limfoblastyczny; MRD — minimalna choroba resztkowa; NR — brak remisji; PDN — prednizon; Ph — chromosom Filadelfia; *p.o.* — doustnie; RIC-allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors TKI), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI [6].

W porównaniu do dzieci, ALL u dorosłych wykazuje większą oporność na chemioterapię indukcyjną i z większym prawdopodobieństwem rozwija się oporność na stosowane leczenie. Różnice w oporności na glikokortykoidy, L-asparaginazę, daunorubicynę, cytarabinę i metotreksat mają związek z wiekiem i wynikami leczenia [6].

Istotnym elementem terapii chorych na ALL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane. Pierwotna oporność lub nawrót ALL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby [6].

2.7.2. Asparaginazy

- Asparaginaza jest jednym z kluczowych leków stosowanych w leczeniu ALL, zwłaszcza w populacji pediatrycznej
- Od lat 60-tych XX wieku uznaje się, że już zastosowanie pojedynczej dawki asparaginazy pozwala na osiągnięcie 60-dniowej remisji u 65% dzieci chorych na ALL
- Kluczem do skutecznego leczenia ALL za pomocą L-asparaginazy jest uzyskanie stałej deplecji asparaginy, przy doborze odpowiedniej dawki i schematu leczenia. Aktywność asparaginazy powyżej 100 IU/l (0,1 IU/mL) zapewnią pożądane trwałe obniżenie poziomu (deplecję asparaginy) do stężenia poniżej 0,1 $\mu\text{mol/l}$, co jest uznawane za optymalny poziom terapeutyczny.
- Istotniejszy niż typ asparaginazy jest dobór odpowiedniej dawki oraz czas trwania leczenia asparaginazą (zapewnienie trwałej deplecji asparaginy).

Asparaginaza jest jednym z kluczowych leków stosowanych w leczeniu ALL, zwłaszcza w populacji pediatrycznej [37, 39, 42]. Stosowana jest na różnych etapach, zależnie od protokołu, ale zawsze pojawia się w fazie indukcji i reindukcji, może być również użyta w fazie wczesnej konsolidacji (wczesna intensyfikacja). Od lat 60-tych XX wieku uznaje się, że już zastosowanie pojedynczej dawki asparaginazy pozwala na osiągnięcie 60-dniowej remisji u 65% dzieci chorych na ALL [37].

L-asparaginaza jest enzymem o aktywności hydrolazy katalizującym reakcję rozszczepienia endogennego aminokwasu L-asparaginy na kwas asparaginowy i amoniak. W większości komórek ludzkich niedobór endogennej asparaginy może być kompensowany na drodze alternatywnej syntezy z kwasu asparaginowego i glutaminy z udziałem syntetazy asparaginowej [21, 37, 42]. W ALL, w nowotworowo transformowanych limfoblastach występuje zmniejszona ekspresja enzymu syntetazy asparaginowej, przez co komórki nie są zdolne do syntezy niezbędnych ilości asparaginy i stają się zależne od zewnątrzkomórkowej puli asparaginy [14, 21, 37, 39, 42, 43]. Enzymu asparaginazy w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej, używa się w celu uzyskania trwałej deplecji asparaginy w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym [21, 29, 39, 40]. Usunięcie L-asparaginy z osocza prowadzi do zahamowania syntezy DNA i RNA oraz białek, a w konsekwencji do apoptozy komórek blastycznych

[21, 37, 39, 42]. Kluczem do skutecznego leczenia ALL za pomocą L-asparaginazy jest uzyskanie stałej deplecji asparaginy, przy doborze odpowiedniej dawki i schematu leczenia.

L-asparaginaza jest białkiem, cząsteczką o wysokim stopniu skomplikowania i masie znacząco przewyższającej leki produkowane chemicznie. Stąd proces produkcji L-asparaginazy dla celów terapeutycznych jest o wiele bardziej złożony, a koszty wyższe. L-asparaginaza należy do leków biologicznych, których wytwarzanie odbywa się przy użyciu metod biotechnologicznych.

Obecnie w naszym kraju stosuje się trzy preparaty L-asparaginazy pochodzące z dwóch źródeł bakteryjnych: *Escherichia coli* i *Erwinia chrysantemii*. *E.coli* asparaginaza występuje w dwóch postaciach: natywnej i związanej z glikolem polietylenowym (PEG-asparaginaza). Wszystkie preparaty są finansowane w Polsce ze środków publicznych – asparaginazy z *E.coli* (Asparaginase Medac i Oncaspar) refundowane są w ramach kategorii dostępności: leki stosowane w chemioterapii [5]. Natomiast produkt Erwinase® finansowany jest obecnie w ramach importu docelowego jako lek ratujący życie, zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne i wpisany jest do katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia, część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej [45, 46, 96].

Każdy z wymienionych preparatów wykazuje różnice w zakresie parametrów farmakokinetycznych, immunogenności czy też występowania działań niepożądanych. Okres półtrwania pegylowanej postaci L-asparaginazy jest wielokrotnie dłuższy (około tygodnia) niż w przypadku formy natywnej *E.coli* asparaginazy (ponad dobę) czy *Erwinia* asparaginazy (mniej niż dobę). Dane dotyczące farmakokinetyki asparaginaz zebrano w tabeli poniżej [Tabela 9].

Tabela 9. Farmakokinetyka asparaginaz [42].

Rodzaj asparaginazy	Najwyższe stężenie	Okres półtrwania
natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	< 1 dzień	1,44 + 0,35 dnia
PEG-asparaginaza	3 – 4 dzień	5,73 + 3,24 dnia
<i>Erwinia</i> asparaginaza	1 – 2 dzień	0,65 + 0,13 dnia

Ze względu na różnice między poszczególnymi asparaginazami, dla uzyskania odpowiedniej aktywności terapeutycznej leku konieczne jest dostosowanie dawkowania do parametrów farmakokinetycznych. Potrzeba modyfikacji dawkowania L-asparaginazy w zależności od stosowanego preparatu jest wyraźnie widoczna po przeanalizowaniu wyników badania *Duval 2002*, które porównywało wyniki leczenia dziecięcych chorób limfoproliferacyjnych z zastosowaniem jednakowych dawek natywnej *E.coli*-asparaginazy i asparaginazy pochodzącej z *Erwinia chrysantemii*. Zaobserwowano istotnie gorsze wyniki przeżycia wolnego od zdarzeń i ryzyka wznowy w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem Erwinase®, wynikające z niedostosowania dawki leku do jego parametrów farmakokinetycznych. Częstość działań niepożądanych, niezwiązanych z nadwrażliwością na lek, wydaje się zależna od farmakokinetyki leku – preparaty L-asparaginazy o krótszym okresie półtrwania rzadziej powodują toksyczności [14]. We wspomnianym badaniu *Duval 2002* lepszym profilem bezpieczeństwa charakteryzowała się Erwinase® (L-asparaginaza o krótkim okresie półtrwania) [10]. Kolejne badania wskazały, że bardziej niż typ asparaginazy istotniejsza jest wielkość dawki oraz czas trwania leczenia asparaginazą [10, 14, 37, 41]. Wyniki pracy *Vrooman 2010*, gdzie w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości podawano Erwinase® w dawce 25 000 IU/m² dwa razy w tygodniu wskazały, iż przeżycie wolne od zdarzeń w tej grupie chorych nie różniło się istotnie od przeżycia w grupie pacjentów, u których nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości a tym samym którzy pozostawali w leczeniu natywną *E.coli*-asparaginazą.

Skuteczność L-asparaginazy warunkowana jest uzyskaniem odpowiedniej aktywności enzymu i jest związana z poziomem asparaginy i czasem trwania deplecji asparaginy w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Przyjęto, że aktywność asparaginazy powyżej 100 IU/l (0,1 IU/mL) zapewnią pożądane trwałe obniżenie poziomu

(deplecję asparaginy) do stężenia poniżej 0,1 $\mu\text{mol/l}$, co jest uznawane za optymalny poziom terapeutyczny [29, 37, 35; 42]. Pojawiają się również doniesienia, że podobny efekt jest osiągnięty przy niższej aktywności enzymu, poniżej 100 IU/l [30, 31, 36]. Normalny poziom asparaginy wynosi ok. 65 $\mu\text{mol/l}$, dawka suboptymalna asparaginazy zmniejszająca poziom asparaginy do 25-40 $\mu\text{mol/l}$, co nie daje oczekiwanego efektu terapeutycznego [37].

Nie jest znany czas trwania deplecji asparaginy konieczny do rozpoczęcia nieodwracalnej apoptozy komórek nowotworowych – jest on zależny od protokołu leczenia [40]. W badaniach *in vitro* wykazano, że minimalny czas trwania deplecji asparaginy powodujący apoptozę komórek białaczkowych wynosi 4 dni [14, 44].

Maksymalna korzyść kliniczna uzyskiwana jest przy intensywnych schematach terapii L-asparaginazą, przy odpowiedniej dawce zapewniającej stałą deplecję asparaginy. Zależność efektu terapeutycznego od zastosowanej dawki L-asparaginazy zbadano w próbie klinicznej przeprowadzonej w 1970 r. w oparciu o protokół COG. Wyniki tego badania wskazują, że pacjenci którym podawano dawkę asparaginazy 300 IU/m² przez 4 tygodnie mieli odsetek remisji na poziomie 9,5%, natomiast pacjenci przyjmujący 12 000 IU/m², na poziomie 62,5%. W bardziej współczesnych badaniach, stwierdzono korzystny wpływ bardziej intensywnych schematów terapii L-asparaginazą na takie punkty końcowe jak EFS, DFS czy CCR (ang. *continuous complete remission rate*) [37].

2.7.2.1. Nadwrażliwość na L-asparaginazę

- L-asparaginaza jako białko pochodzenia bakteryjnego o wysokim ciężarze cząsteczkowym ma duży potencjał generowania odpowiedzi immunologicznej i może spowodować powstanie przeciwciał anty-asparaginaza
- W wyniku odpowiedzi immunologicznej na L-asparaginazę może dojść do pojawienia się nadwrażliwości z manifestacją kliniczną (reakcji alergicznych) lub cichej inaktywacji
- Nadwrażliwość kliniczna obejmuje reakcje alergiczne miejscowe: rumień, obrzęk, świąd i objawy ogólnoustrojowe: wysypka, pokrzywka, duszność, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, a nawet wstrząs anafilaktyczny
- Cicha inaktywacja prowadzi do inaktywacji enzymu i skrócenie jego okresu półtrwania, a więc obniżenia aktywności L-asparaginazy
- Cichą inaktywację uważa się za potencjalnie groźniejszą, ze względu na brak klinicznych objawów obniżenia aktywności asparaginazy, co może przełożyć się na gorsze wyniki leczenia

L-asparaginaza jako białko pochodzenia bakteryjnego o wysokim ciężarze cząsteczkowym ma duży potencjał generowania odpowiedzi immunologicznej i może spowodować powstanie przeciwciał anty-asparaginaza [37, 39]. Przeciwciała te zmniejszają skuteczność asparaginazy przez zwiększenie klirensu asparaginazy i/lub neutralizowanie aktywności tego enzymu. [39, 42]. Przeciwciała anty-asparaginaza są głównym powodem oporności na leczenie asparaginazą i mogą powodować wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

W wyniku odpowiedzi immunologicznej na L-asparaginazę może dojść do pojawienia się:

- objawów nadwrażliwości pod postacią reakcji miejscowych (rumień, obrzęk, świąd) lub objawów ogólnoustrojowych (wysypka, pokrzywka, duszność, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, a nawet wstrząs anafilaktyczny) [13, 29, 30, 31, 33, 37, 39, 47], czyli **nadwrażliwości z manifestacją kliniczną (nadwrażliwości klinicznej/reakcji alergicznych)**; pojawienie się reakcji nadwrażliwości klinicznej jest częstym powodem przerwania leczenia asparaginazą lub zmiany rodzaju asparaginazy; reakcje alergiczne w stopniu nasilenia 2-4 (wg. *Common Terminology Toxicity Criteria*) są wskazaniem do przerwania leczenia asparaginazą [29, 37];

- inaktywacji enzymu i skrócenie jego okresu półtrwania, co powoduje obniżenie aktywności asparaginazy bez klinicznych objawów nadwrażliwości czyli, cichą inaktywację (ang. „silent inactivation”) (29, 30, 31, 32, 40, 44) – potencjalnie groźniejsza, ze względu na brak klinicznych objawów [37, 93] co w przypadku braku monitoringu aktywności L-asparaginazy, prowadzi do kontynuacji terapii przy obniżonej aktywności enzymu (co przekłada się na gorsze wyniki kliniczne – szczegóły w kolejnych rozdziałach).

2.7.2.2. Przeciwciała anty-L-asparaginaza

- Raportowany odsetek powstawania przeciwciał anty-L-asparaginaza sięga 70% u dzieci i 79% u dorosłych po zastosowaniu natywnej *E.coli* asparaginazy,
- Odsetek przeciwciał powstających po PEG-asparaginazie i Erwinase® jest mniejszy i wynosi odpowiednio 8-33% i 2-11%

Przeciwciała anty-L-asparaginaza powstają u większości dzieci i dorosłych leczonych L-asparaginazą, raportowany odsetek ich powstawania sięga 70% u dzieci i 79% u dorosłych dla natywnej *E.coli* asparaginazy (szczegóły w tabeli poniżej: Tabela 10) [10, 27, 37, 39, 33, 42]. W badaniach odnotowano mniejszy odsetek powstających przeciwciał po Erwinase® (8-33%) i PEG-asparaginazie (2-11%) niż powstających przy stosowaniu natywnej formy *E.coli*-asparaginazy [Tabela 10].

Powstające przeciwciała mają charakter przeciwciał inaktywujących (inaczej neutralizujących NABs), co powoduje, że u pacjentów dochodzi do znaczącego obniżenia aktywności L-asparaginazy (co z kolei przekłada się na brak wystarczającej redukcji poziomu asparaginy), a w niektórych przypadkach aktywność asparaginazy może być nawet niewykrywalna [14, 37, 39]. W jednym z badań przeprowadzonym zgodnie z protokołem COG, stwierdzono, że tylko u 50-64% dzieci, u których wykryto istnienie wysokiego poziomu przeciwciał przeciw asparaginazie, aktywność asparaginazy przekraczała 100 IU/l. Jednocześnie aktywność powyżej 100 IU/L odnotowano u 89-93% dzieci z niskim poziomem przeciwciał [37]. W badaniu przeprowadzonym w populacji pediatrycznej, w grupie 154 dzieci z ALL leczonych natywną *E.coli* asparaginazą, przeprowadzony w 29. dniu pomiar stężenia przeciwciał wykazał, że przeciwciała anty-asparaginaza powstały u 35% dzieci, z czego u 56% rozwinęła się nadwrażliwość kliniczna a u 44% cicha inaktywacja [37].

Warte odnotowania jest, że przeciwciała anty-asparaginaza wykryto u pacjentów bez klinicznych objawów alergii (cicha inaktywacja), z drugiej strony w badaniach odnotowano też wystąpienie reakcji alergicznych u pacjentów bez wykrywalnego poziomu przeciwciał anty-asparaginaza [11, 42].

Tabela 10. Odsetki występowania przeciwciał anty-asparaginaza w trakcie leczenia L-asparaginazą

Badanie	Typ asparaginazy	Odsetek pacjentów z przeciwciałami	Dawka, protokół	Leczenie towarzyszące
Panosyan 2004 [11]	Bez rozróżnienia	58% (28-96%)	-	-
Woo 2000 [33]	<i>E.coli</i> asparaginaza	do 79% u dorosłych do 70% u dzieci	-	-
Woo 2000 [10]	Natywna <i>E.coli</i>	35,5%	10 000 IU/m ² i.m. 3x/tydzień, 9 dawek na etapie indukcji, 9 dawek na etapie reindukcji	prednizolon
Avramis 2002 [10]	Natywna <i>E.coli</i>	26-42%	6000 IU/m ² i.m. 3x/tydzień, 9 dawek na etapie indukcji, 6 dawek na etapie intensyfikacji; CCG 1962	prednizolon/ deksametazon
Larson 1998 [10]	Natywna <i>E.coli</i>	20%	6000 IU/m ² s.c., 14 dawek na etapach indukcji/intensyfikacji	prednizolon
Hawkins 2004 [10]	PEG-asparaginaza	11%	2500 IU/m ² i.m. całkowita liczba dawek 4 w fazie indukcji i 1 dawka w fazie intensyfikacji	deksametazon
Avramis 2002 [10]	PEG-asparaginaza	2-11%	2500 IU/m ² i.m. całkowita liczba dawek 1 w fazie indukcji i 1 dawka w	Prednizolon /deksametazon

Badanie	Typ asparaginazy	Odsetek pacjentów z przeciwciałami	Dawka, protokół	Leczenie towarzyszące
			fazie opóźnionej intensyfikacji; CCG 1962	
Wang 2003 [10]	Erwinase®	33%	10 000 IU/m ² i.m. 3x/tydzień, całkowita liczba dawek 9 (indukcja/reindukcji)	-
Albertsen 2002 [10]	Erwinase®	21%	30 000 IU/m ² i.v. lub i.m. dziennie, do całkowitej liczby dawek 10 w fazie indukcji oraz 2x/tydzień do całkowitej liczby dawek 4 w fazie reindukcji	prednizolon
Albertsen 2002 [10]	Erwinase®	8-10%	30 000 IU/m ² i.v. lub i.m. dziennie, do całkowitej liczby dawek 10 w fazie indukcji oraz 2x/tydzień do całkowitej liczby dawek 4 w fazie reindukcji	prednizolon /deksametazon
Klug 2002 [37]	Erwinase®	8%	-	-

Sprzeczne dane pojawiają się na temat wieku pacjentów otrzymujących L-asparaginazę: według niektórych badań, częstość występowania przeciwciał nie zależy od wieku chorego, natomiast autorzy innych opracowań podkreślają wzrost ryzyka powstania odpowiedzi immunologicznej i reakcji nadwrażliwości klinicznej wraz z wiekiem pacjentów [13, 42].

Wraz ze stosowaniem L-asparaginazy sprzężonej z glikolem polietylenowym (PEG) pojawia się także problem obecności przeciwciał anty-PEG. Początkowo obecność tych przeciwciał stwierdzano u 0,2% zdrowej populacji i uważano, że nie mają one znaczenia klinicznego. W ciągu ostatnich lat obserwuje się jednak wzrost odsetka populacji ze stwierdzanymi przeciwciałami przeciwko glikolowi polietylenowemu do ponad 25%. W badaniu Armstrong obserwowano je u blisko 50% pacjentów leczonych PEG-asparaginazą i, co niezwykle istotne, ich obecność wiązała się z brakiem aktywności leku, mimo nieobecnych przeciwciał anty-L-asparaginaza [14].

Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko L-asparaginazie i ich wpływ na wyniki leczenia nie są jednoznaczne. Według części autorów i zgodnie z wynikami części badań, pacjenci, którzy wytworzyli przeciwciała przeciwko L-asparaginazie, trudniej osiągają remisję choroby, a także mają gorsze wyniki w medianie całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżyciu wolnym od choroby (DFS) oraz częściej pojawiają się u nich wznowy szczególnie w ośrodkowym układzie nerwowym [37, 42]. Istnieją jednak doniesienia, że obecność przeciwciał anty-L-asparaginaza nie wiąże się z niekorzystnym rokowaniem czy z mniejszym odsetkiem EFS [14, 42]. Z drugiej strony w wielu badaniach wskazujących na brak wpływu na EFS (podobnie jak w przypadku wpływu wystąpienia reakcji alergicznej na EFS) rutynowo stosowano zmianę rodzaju asparaginazy w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, co mogło mieć wpływ na otrzymane wyniki kliniczne [10, 42]. Istnieją także doniesienia na temat wpływu odpowiedzi immunologicznej na L-asparaginazę na farmakokinetykę deksametazonu – kolejnego kluczowego elementu terapii przeciwbiałaczkowej. Wykazano w nich, że obecność przeciwciał przeciwko L-asparaginazie wiąże się z szybszym klirensiem deksametazonu oraz wyższym ryzykiem wznowy, w tym wznowy w ośrodkowym układzie nerwowym [14]. Odnotowuje się wyższy odsetek wystąpienia przeciwciał anty-asparaginaza w grupie niskiego ryzyka, a niższy w grupie pacjentów z grupy standardowego/wysokiego ryzyka, co sugeruje wpływ intensywnej chemioterapii na redukcję częstości powstawania przeciwciał [42].

2.7.2.3. Opcje leczenia po nadwrażliwości na asparaginazę

- W przypadku wystąpienia nadwrażliwości klinicznej lub cichej inaktywacji rekomenduje się zmianę rodzaju L-asparaginazy
- Przeciwciała wytworzone w odpowiedzi na natywną *E. coli* L-asparaginazę reagują krzyżowo z formą pegylowaną
- Kryzantaspaza jest odrębna immunologicznie od asparaginaz pochodzących z *E. coli* – pacjenci stosujący Erwinase® po wcześniejszym zastosowaniu *E. coli* L-asparaginaz, nie są narażeni na reakcję krzyżową

Możliwe schematy postępowania u pacjentów, u których wystąpiła jawna reakcja nadwrażliwości (z objawami klinicznymi) na natywną *E. coli* asparaginazę są następujące:

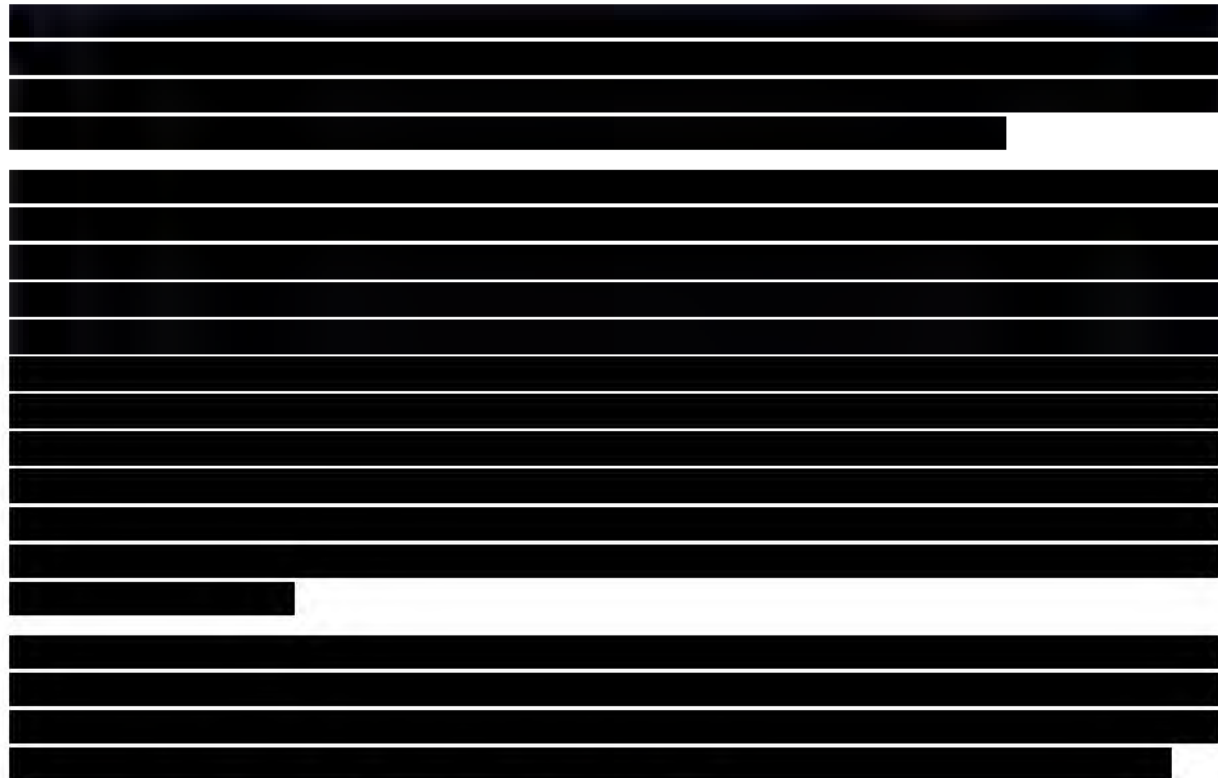
- Zaprzeszanie leczenia L-asparaginazą;
- Kontynuacja leczenia poprzez profilaktykę skierowaną przeciw wystąpieniu klinicznych objawów nadwrażliwości;
- Zmiana typu stosowanej asparaginazy [37].

Zaprzeszanie leczenia L-asparaginazą w ogóle, podczas gdy inne typy asparaginaz są dostępne, nie jest dobrym ani etycznym rozwiązaniem, biorąc pod uwagę jak istotnym elementem terapii ALL jest L-asparaginaza. Z powodu powstania przeciwciał i inaktywacji enzymu asparaginazy, dalsze podawanie leku nawet przy skutecznym wygaszaniu (maskowaniu) objawów nadwrażliwości klinicznej przez zastosowanie leków przeciwalergicznych jest bezcelowe i naraża pacjenta na kolejne reakcje alergiczne (w tym wstrząs anafilaktyczny) [14, 37]. W przypadku wystąpienia nadwrażliwości klinicznej lub cichej inaktywacji rekomenduje się zmianę rodzaju L-asparaginazy [39]. W przypadku reakcji nadwrażliwości klinicznej na natywną *E. coli* asparaginazę, w drugiej linii leczenia z powodzeniem stosuje się Erwinase®, jak również PEG-asparaginazę – jednak stosowanie tej drugiej może być nieefektywne ze względu na fakt, że przeciwciała wytworzone w odpowiedzi na natywną *E. coli* asparaginazę **reagują krzyżowo z formą pegylowaną** [10, 14, 37]. U pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na natywną *E. coli* asparaginazę stwierdzono w licznych badaniach znaczącą redukcję okresu półtrwania *E. coli* asparaginazy, zarówno natywnej jak i pegylowanej, co przekłada się na gorszy efekt terapeutyczny asparaginazy i mniejszą deplecję asparaginy. Okres półtrwania natywnej *E. coli* asparaginazy u pacjentów z reakcją nadwrażliwości klinicznej na natywną *E. coli* asparaginazę jest niewykrywalny, a okres półtrwania PEG-asparaginazy ulega redukcji z ok. 6 dni do mniej niż 2 dni [37]. Kryzantaspaza jest natomiast odrębna immunologicznie od asparaginaz pochodzących z *E. coli*, stąd pacjenci stosujący Erwinase® po wcześniejszym zastosowaniu *E. coli* asparaginaz, nie są narażeni na reakcję krzyżową. W świetle tych informacji po wystąpieniu alergii na natywną *E. coli* asparaginazę bardziej wskazane jest stosowanie kryzantaspazy [13, 37]. Kontynuacja terapii asparaginazą, z wykorzystaniem kryzantaspazy zapewnia utrzymanie się deplecji asparaginy, a tym samym podtrzymuje efekt terapeutyczny terapii L-asparaginazą.

2.7.2.3.1. Praktyka w Polsce

Informacje na temat stosowania L-asparaginaz w Polsce w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej uzyskano dzięki konsultacji z ekspertami klinicznymi [93].





2.7.2.4. Reakcje nadwrażliwości klinicznej

- Częstość występowania reakcji nadwrażliwości klinicznej zależy od dawki, drogi podania, czasu trwania leczenia, całkowitej liczby iniekcji L-asparaginazy, podania leku po przerwie w cyklach leczenia towarzyszącego oraz od rodzaju asparaginazy
- Zaraportowaną nadwrażliwość kliniczną na E.coli asparaginazę sięga do 75%
- Nadwrażliwość kliniczna na PEG-asparaginazę występuje rzadziej i sięga 0-8%, choć w fazie konsolidacji/intensyfikacji odnotowano jej wystąpienie nawet u 22-50% pacjentów wcześniej leczonych natywną E.coli asparaginazą
- Odsetek reakcji nadwrażliwości klinicznej na Erwinase® zależy od tego czy stosowana jest ona w pierwszej czy kolejnej linii leczenia po nadwrażliwości na asparaginazę z E.coli – w pierwszej linii leczenia odnotowano 0%, w drugiej linii leczenia do 33%.

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości klinicznej różni się znacząco pomiędzy badaniami, ze względu na różne dawkowanie, drogę podania, czas trwania leczenia, liczbę iniekcji L-asparaginazy podczas jednej fazy leczenia, podania leku po przerwie w cyklach, leczenie towarzyszące oraz zależnie od rodzaju asparaginazy. Reakcje nadwrażliwości z manifestacją kliniczną mają miejsce prawie wyłącznie podczas fazy postindukcyjnej (intensyfikacji, reindukcji), gdy przerwa w leczeniu asparaginazą sięga kilku tygodni lub miesięcy [10]. Rzadkość występowania reakcji nadwrażliwości klinicznej w fazie indukcji tłumaczy się opóźnieniem w odpowiedzi immunologicznej z powodu czasu potrzebnego do aktywacji układu dopełniacza i produkcji przeciwciał, podczas gdy objawy alergii w trakcie indukcji mogą być maskowane przez intensywne leczenie kortykosteroidami [10]. Raportowane odsetki wystąpienia poważnych reakcji alergicznych po pierwszym podaniu asparaginazy sięgają 24% u dzieci i 29% u dorosłych [11].

Zaraportowana nadwrażliwość kliniczna na *E.coli* asparaginazę sięga od 0 do 75% (różne źródła podają różne odsetki) [11, 28, 33, 37, 39, 41, 42, 43, 48]. Nadwrażliwość kliniczna na PEG-asparaginazę występuje rzadziej

i sięga 0-8%, choć w przypadku podawania PEG-asparaginazy na etapie konsolidacji/intensyfikacji po remisji, odnotowano wystąpienie reakcji nadwrażliwości klinicznej nawet u 22-50% pacjentów wcześniej leczonych natywną *E.coli* asparaginazą [28, 31, 37, 39, 43, 48]. Podobnie rzadsza jest nadwrażliwość kliniczna na Erwinase®, której wystąpienie zależy od tego czy stosowana jest ona w pierwszej czy kolejnej linii leczenia po nadwrażliwości na asparaginazę z *E.coli* [37]. Odnotowany odsetek reakcji nadwrażliwości klinicznej na Erwinase® w pierwszej linii leczenia wyniósł 0%, podczas gdy w drugiej linii leczenia przy dawkowaniu 25 000 IU/m² i.m. dwa razy w tygodniu wyniósł 33%. [37, 42]. W badaniu AALL07P2 oceniającym *Erwinia* asparaginazę odnotowano reakcje alergiczne u 5 pacjentów z grupy 55 leczonych (9%), podczas gdy w ramach protokołu FDA 'expanded access' takie reakcje odnotowano u 27 pacjentów z grupy 572 leczonych (5%) [42]. Pełny przegląd raportowanych odsetków występowania reakcji nadwrażliwości z manifestacją kliniczną w trakcie leczenia poszczególnymi formami asparaginaz przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 11].

Tabela 11. Odsetki występowania reakcji nadwrażliwości klinicznej w trakcie leczenia asparaginazą

Badanie	Typ asparaginazy	Odsetek reakcji nadwrażliwości klinicznej	Protokół
Panosyan 2004 [11]	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	41%	CCG-1961
Raetz 2010 [48]	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	15%	DFCI 91-01
		13%	DFCI 95-01
		20%	DFCI 00-01
		32,5%	SJRH total XIII
		0	CCG 1962
Woo 2000 [33]	<i>E.coli</i> asparaginaza	0-45% (raportowane w innych badaniach) ok. 20% (w badaniu Woo 2000)	w badaniu Woo 2000 - SJRH total XIII
Shinnick 2013 [39]	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	32,5%-75%	-
Strullu 2010 [39]	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	72% w grupie mniej intensywnej chemioterapii i wyższych dawek asparaginazy podawanej w mniej częstych interwałach czasowych podczas drugiej intensyfikacji 13% w grupie z intensywną chemioterapią, mniejszymi dawkami asparaginazy podawanej w częstszych interwałach czasowych	FRALLE 2000
Zalewska-Szewczyk 2007 [37]	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	36%	-
Salzer 2014 [41]	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	ok. 30%	-
Avramis 2002 [43]	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	0%	CCG 1962
Rizzari 2013 [37]	PEG-asparaginaza	4-8%	-
Avramis 2002 [43]	PEG-asparaginaza	3,4% (w trakcie drugiej dawki; pierwsze linia leczenia)	CCG 1962
Raetz 2010 [48]	PEG-asparaginaza	3% 24%	CCG 1962 POG 9203
Muller 2000 [31]	PEG-asparaginaza	0%	ALL/NHL-BFM 95 protocols
Stock 2011 [39]	PEG-asparaginaza	2% po jednej dawce; do 50% na etapie konsolidacji po remisji, u pacjentów wcześniej leczonych natywną <i>E.coli</i> asparaginazą	-
Tong 2014 [28]	PEG-asparaginaza	22% (w fazie intensyfikacji, po indukcji formą natywną; 90% reakcji alergicznych miała miejsce podczas drugiej podania drugiej dawki;	DCOG ALL-10
Stock 2011 [39]	PEG-asparaginaza	2%, po pojedynczej dawce, aż do 50% w fazie konsolidacji (po remisji), po wcześniejszym leczeniu <i>E.coli</i> asparaginazą	-
Salzer 2012 [42]	Erwinase®	9%	badanie AALL07P2
Salzer 2012 [42]	Erwinase®	5%	expanded access protocol
Rizzari 2013 [37]	Erwinase®	0% gdy stosowana pierwszej linii leczenia;	-

Badanie	Typ asparaginazy	Odsetek reakcji nadwrażliwości klinicznej	Protokół
		33% przy zastosowaniu w drugiej linii leczenia (25 000 IU/m ² i.m. dwa razy w tygodniu)	
Salzer 2014 (opis badania EMPT)	Erwinase®	13,6% (gdy stosowana po nadwrażliwości na <i>E.coli</i> asparaginazy)	-
Tong 2014 [28]	Erwinase®	3% (w trzeciej linii leczenia po nadwrażliwości na formę natywną i nadwrażliwości lub cichej inaktywacji w trakcie leczenia formą pegylowaną)	DCOG ALL-10
Raetz 2010 [48]	Erwinase®	6%	DFCI 95-01

Najczęściej objawy nadwrażliwości klinicznej pojawiają się podczas kolejnej ekspozycji na lek, po dłuższej przerwie w jego stosowaniu [14, 39]. Wyniki niektórych badań wykazują, że do wystąpienia reakcji nadwrażliwości z manifestacją kliniczną dochodzi częściej u pacjentów z grup wysokiego ryzyka [14, 37]. Z drugiej strony, w protokole *St. Jude Total Protocol XV*, odnotowano częstsze występowanie reakcji alergicznych w grupie pacjentów z niskim ryzykiem w porównaniu z grupą pacjentów z ryzykiem wysokim/standardowym. Taki wynik sugeruje rolę chemioterapii w indukowaniu immunosupresji, modulującej odpowiedź immunologiczną na asparaginazę [42]. Inne publikacje również sugerują immunosupresyjny wpływ współtowarzyszącej chemioterapii oraz terapii kortykosteroidami w zapobieganiu powstawania przeciwciał anty-asparaginaza jak również w obniżaniu ich poziomu [39].

Wystąpienie reakcji alergicznej wiąże się z niekorzystnym rokowaniem oraz mniejszym odsetkiem przeżyć wolnych od zdarzeń (EFS), choć istnieją również doniesienia przeczące takiej zależności [14, 42]. Otrzymywane wyniki sugerujące brak wpływu na EFS, mogły wynikać ze stosowanej rutynowo w badaniach, w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, zmiany rodzaju stosowanej L-asparaginazy [42]. Przykładem może być badanie, w którym u 42 dzieci z ALL z grupy 215 leczonych zgodnie z protokołem DFCI ALL Consortium Protocol 00-01 (u których planowano 30 tygodni leczenia natywną *E.coli* asparaginazą podawaną domięśniowo) wystąpiła reakcja alergiczna, w odpowiedzi na co dokonywano zmiany asparaginazy na Erwinase® (25 00 IU/m²) [38]. Po medianie okresu obserwacji równej ok. 5 lat, odsetek pacjentów (leczonych Erwinase®), u których odnotowano wystąpienie reakcji nadwrażliwości klinicznej z przeżyciem wolnym od zdarzeń wynosił 86%, a u pozostałych 170 pacjentów, u których nie doszło do wystąpienia nadwrażliwości klinicznej wynosił 81%.

Jednocześnie w badaniu do protokołu DFCI 91-01, u 25 pacjentów, którzy nie mogli przyjmować asparaginazy dłużej niż przez 25 tygodni (planowane 30 tygodni leczenia asparaginazą), z powodu wystąpienia związanej z asparaginazą toksyczności (np. zapalenie trzustki, zakrzepica/krwotok), odnotowano niższy odsetek EFS (73%) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali pełną planowaną dawkę asparaginazy (90%). Wyniki tych badań podkreślają znaczenie podtrzymania leczenia L-asparaginazą przy wystąpieniu reakcji nadwrażliwości [42].

Sprzeczne dane pojawiają się na temat zależności między występowaniem reakcji nadwrażliwości klinicznej a wiekiem pacjenta. Według niektórych badań, częstość występowania reakcji alergicznych nie zależy od wieku chorego, natomiast autorzy innych publikacji podkreślają wzrost ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości klinicznej u nastolatków i dorosłych [10].

Na podstawie niektórych doniesień można wnioskować, że droga podania leku również wpływa na częstość występowania alergii na L-asparaginazę. Istnieją sprzeczne dane dotyczące tego, która z dróg podania zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości klinicznej. Wczesne publikacje wskazywały, że większa ilość reakcji alergicznych występuje przy podawaniu domięśniowym [42]. Z drugiej strony, opisywane było częstsze występowanie nadwrażliwości z manifestacją kliniczną po podaniu dożylnym leku w stosunku do podania domięśniowego [14]. Obecne prace wskazują na podobną częstość występowania reakcji alergicznych dla obu dróg podania [42].

2.7.2.5. Cicha inaktywacja

- Aktywność L-asparaginazy może obniżyć się na drodze zależnej od przeciwciał niezależnie od wystąpienia objawów klinicznych nadwrażliwości, czyli może nastąpić cicha inaktywacja
- Cicha inaktywacja może dotyczyć nawet ponad 30% pacjentów
- Pomiar aktywności L-asparaginazy nadal nie należy do rutynowej praktyki klinicznej w Polsce, dlatego brak objawów nadwrażliwości nie implikuje zmiany preparatu, a tym samym aktywność L-asparaginazy nie osiąga wartości skutecznych terapeutycznie, co może wpłynąć negatywnie na wyniki leczenia
- Niemonitorowana cicha inaktywacja nie pozwala w żaden sposób ostrzec lekarzy o obniżeniu aktywności L-asparaginazy w trakcie leczenia

Aktywność L-asparaginazy może obniżyć się na drodze zależnej od przeciwciał niezależnie od wystąpienia objawów klinicznych nadwrażliwości. Ma wówczas miejsce cicha inaktywacja enzymu. Może ona dotyczyć nawet ponad 30% pacjentów (szczegóły w tabeli poniżej, Tabela 12) [10, 11, 28, 31, 39], którzy rekrutują się przede wszystkim z grupy wysokiego ryzyka [14]. Zjawisko to prawdopodobnie jest odpowiedzialne za występujące u niektórych pacjentów gwałtowne obniżenie aktywności preparatu w trakcie leczenia. Ponieważ pomiar aktywności L-asparaginazy nadal nie należy do rutynowej praktyki klinicznej, brak objawów nadwrażliwości związanych z powstaniem przeciwciał nie implikuje zmiany preparatu, a tym samym aktywność enzymu w surowicy pacjenta nie osiąga wartości skutecznych terapeutycznie, co może wpłynąć negatywnie na wyniki leczenia. Cicha inaktywacja jest więc zjawiskiem bardziej niebezpiecznym niż wystąpienie nadwrażliwości z objawami klinicznymi – nie pozwala ona bowiem w żaden sposób ostrzec lekarzy o obniżeniu aktywności L-asparaginazy w trakcie leczenia [14, 37]. Dlatego też obecnie kluczową kwestią w programach leczenia ALL z użyciem asparaginazy staje się monitoring aktywności enzymu, rekomendowany do powszechnego stosowania [37].

Tabela 12. Odsetki występowania cichej inaktywacji w trakcie leczenia asparaginazą

Badanie	Typ asparaginazy	Odsetek cichej inaktywacji	Protokół
Pieters 2011 [10]	<i>E.coli</i> asparaginaza	Ok. 30%	
Panosyan 2004 [11]	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	Ok. 30%	CCG-1961
Strullu 2010 [39]	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	18% (większość przypadków w grupie z intensywną chemioterapią, mniejszymi dawkami asparaginazy podawanej w częstszych interwałach czasowych)	FRALLE 2000
Tong 2014 [28]	PEG-asparaginaza	8% (w fazie intensyfikacji, po indukcji formą natywną)	DCOG ALL-10
Muller 2000 [31]	PEG-asparaginaza	33,3% (w fazie reindukcji; w indukcji stosowana forma natywna; zmiana formy niezależnie od reakcji nadwrażliwości)	ALL-BFM 95
Tong 2014 [28]	Erwinase®	0% (w trzeciej linii leczenia po nadwrażliwości na formę natywną i nadwrażliwości lub cichej inaktywacji w trakcie leczenia formą pegylowaną)	DCOG ALL-10

Pomiar aktywności asparaginazy, zarówno w surowicy krwi jak również w płynie mózgowo-rdzeniowym przeprowadza się w sposób bezpośredni lub pośredni (oznaczenie stężenia asparaginy, oznaczenie stężenia amoniaku [93]) [37]. Próby mierzenia stężenia asparaginy w obecności asparaginazy odznaczają się poważnymi ograniczeniami technicznymi i bardziej pewnym pomiarem o zastosowaniu klinicznym jest pomiar aktywności asparaginazy [42]. Wykrywanie powstałych przeciwciał przeprowadza się z użyciem testu ELISA (ang. enzyme-

linked immunosorbent assay), choć bardziej wrażliwym testem jest SPR-Biacore (ang. surface plasmon resonance) [42].



Wystąpienie cichej inaktywacji skutkującej obniżoną aktywnością L-asparaginazy ma odzwierciedlenie w wynikach klinicznych (podobnie jak pojawienie się przeciwciał anti-asparaginaza oraz reakcji nadwrażliwości klinicznej jak wspomniano wcześniej). W badaniu *Panosyan 2004* pacjenci, u których wykryto cichą inaktywację (29%) mieli większy odsetek zdarzeń białczkowych w stosunku do pacjentów, u których nie wystąpiła cicha inaktywacja (16% vs 5,2%, $p=0,01$) [11, 37]. Podobnie w badaniu *Vrooman 2013*, odsetek 5-letniego EFS u pacjentów, którzy choć w jednym pomiarze mieli aktywność *E.coli* asparaginazy NSAA ≥ 100 IU/ml, wyniósł 85%-90% (zależnie od dawkowania), a u pacjentów ze stale niskim NSAA, u których nie dokonano zmiany typu asparaginazy 76-78%. U pacjentów, u których dokonano zmiany po wykryciu cichej inaktywacji odsetek 5-letniego EFS wyniósł 95% - zmiana rodzaju asparaginazy pozwoliła więc utrzymać jej aktywność, a tym samym zamierzony efekt terapeutyczny [98].

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Erwinase® na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [1].

Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Erwinase®
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	Kryzantaspaza (asparaginaza pochodząca z <i>Erwinia chrysanthemi</i> , <i>Erwinia L-asparaginaza</i>), 10 000 j.m./fiolkę
Wygląd produktu leczniczego	proszek
Rodzaj i zawartość opakowania	10 000 j.m./fiolkę (5 fiolek)
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	22588
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	27.07.2015
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	22.07.2015

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest L-asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*.

L-asparaginaza należy do grupy ATC: L01XX02 – inne leki przeciwnowotworowe

L-asparaginaza katalizuje deaminację egzogennej asparaginy do kwasu asparaginianowego i amoniaku. Reakcję biochemiczną można schematycznie przedstawić następująco:



Asparagina znajduje się w większości białek i w przypadku jej braku zostaje wstrzymana synteza białek, co tym samym hamuje syntezę RNA i DNA, powodując wstrzymanie proliferacji komórek. Działanie przeciwnowotworowe L-asparaginazy jest wynikiem trwałej eliminacji egzogennej asparaginy.

Okres półtrwania produktu leczniczego Erwinase po podaniu dożylnym wynosi $6,4 \pm 0,5$ godziny. Okres półtrwania produktu leczniczego Erwinase po podaniu domięśniowym wynosi około 16 godzin. L-asparaginaza przenika w niewielkim stopniu do płynu mózgowo-rdzeniowego i przenika także do chłonki.

Wykazano, że najmniejsze stężenie asparaginazy w surowicy wynoszące $\geq 0,1$ j.m./ml wiąże się z eliminacją asparaginy (asparagina $< 0,4$ mcg/ml lub $3 \mu\text{M}$) i stężeniem w surowicy, na podstawie którego można przewidzieć aktywność kliniczną.

Po podaniu w dawce $25\ 000$ j.m./m² w czasie pierwszego kursu stężenie asparaginazy w surowicy utrzymuje się powyżej $0,1$ j.m./ml po 48 godzinach od podania u 92,5% pacjentów i wynosi co najmniej $0,1$ j.m./ml po 72 godzinach u 88,5% pacjentów.

W przypadku powtarzanego podawania, lek może być związany przez swoiste przeciwciała i ulegać eliminacji.

3.1.2. Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Erwinase jest stosowany 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*.

3.1.3. Dawkowanie i sposób podania

Roztwór produktu leczniczego Erwinase® można podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym. Zalecana dawka wynosi 25 000 j.m./m² podawana domięśniowo lub dożylnie trzy razy w tygodniu (poniedziałek/środa/piątek) przez dwa tygodnie w ramach zastąpienia każdej dawki pegaspargazy lub każdego kursu leczenia asparaginazą. Dawkowanie jest takie samo u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie można dodatkowo dopasować do protokołu lokalnego.

Ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy zaobserwowane wśród dzieci, optymalna dawka produktu leczniczego Erwinase® może się różnić u różnych pacjentów. Dlatego zaleca się monitorowanie stężenia asparaginazy w celu dopasowania dawki.

3.1.4. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu Erwinase® jest:

- Wcześniejsza reakcja uczuleniowa na kryzantaspazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Zaburzenia czynności wątroby;
- Zapalenie trzustki obejmujące wcześniejszy epizod ostrego zapalenia trzustki związany z leczeniem L-asparaginazą.

Produkt leczniczy Erwinase® powinni podawać wyłącznie lekarze z doświadczeniem w leczeniu nowotworów hematologicznych.

Chociaż reakcje anafilaktyczne występują rzadko, muszą być dostępne możliwości leczenia reakcji anafilaktycznej, jak adrenalina, dożylnie glikokortykoidy i tlen. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, leczenie produktem leczniczym Erwinase® należy przerwać. W przypadku ponownego podania produktu prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest większe. W przypadku wystąpienia objawów zapalenia trzustki leczenie należy przerwać.

W modelach zwierzęcych wykazano, że L-asparaginaza ma działanie immunosupresyjne. Stosowanie leku u ludzi może predysponować do wystąpienia infekcji.

Niezbędne jest uważne monitorowanie przed leczeniem i w jego trakcie:

- Badania czynności wątroby należy wykonywać regularnie w trakcie leczenia;
- Należy monitorować poziom amylazy w surowicy, lipazy i (lub) insuliny, aby wykluczyć hiperglikemię i ciężkie zapalenie trzustki. W razie konieczności hiperglikemię można leczyć podaniem insuliny;
- Przed rozpoczęciem leczenia można wykonać rutynowe badanie parametrów krzepnięcia, w tym czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny, poziom fibrynogenu oraz antytrombiny III i te parametry należy regularnie monitorować. W przypadku wystąpienia ciężkiej objawowej koagulopatii odstawić leczenie L-asparaginazą do czasu ustąpienia, następnie kontynuować zgodnie z protokołem;
- Należy wykonywać badania czynności nerek i monitorować poziom kwasu moczowego w surowicy.

Ponieważ produkt leczniczy Erwinase® może powodować uczulenia, zaleca się ostrożność w przypadku stosowania proszku lub roztworu.

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – Erwinase® biorąc pod uwagę zarówno nazwę handlową produktu jak i nazwę substancji czynnej – *Erwinia L-asparaginazę* (crisantaspase).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [59], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [60], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* [61], *The Scottish Medicines Consortium (SMC)* [62], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* [63], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* i *Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)* [64], *Haute Autorité de Santé (HAS)* [65] i *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* [66].

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla Erwinase® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, u pacjentów, u których wstępuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli* odnaleziono na stronach: AOTM [67, 68] i PTAC [69] przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 14].

Tabela 14. Rekomendacje dotyczące refundacji Erwinase® w Polsce i na świecie

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Rekomendacje polskie					
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [67]	Polska/ 2014	Erwinase®	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) j	pozytywna	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego <i>Erwinia L-asparaginaza</i> w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. 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.
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [68]	Polska/ 2013	Erwinase®	w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.91.0	pozytywna	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, 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 otrzymaną z <i>E.coli</i> , <i>Erwinia L-asparaginaza</i> 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 asparaginazą pochodzącą z <i>E.coli</i> .
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [95]	Polska/2013	Erwinase®	W rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu (ICD-10: C83.5)/ ICD-10: C82.9	Pozytywna/negatywna	Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie produktu Erwinase® w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka limfoblastycznego (rozlanego – ICD-10: C83.5). Zaznaczył on, iż „ <i>Erwinia L-asparaginaza jest zalecana w rzadkich i pojedynczych przypadkach u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie E. coli L-asparaginazy (w tym pegasparaginazy) ze względu na spektrum występujących działań niepożądanych</i> ”. U chorych z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu ICD-10: C82.9 nie rekomendował finansowania Erwinase® ze względu na niewystarczające dowody o skuteczności klinicznej w tym wskazaniu.
Rekomendacje zagraniczne					

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
PTAC [69]	Nowa Zelandia/2013	Erwinase® (crisantaspase)	u pacjentów, u których wystąpiła reakcja alergiczna na L-asparaginazę i pegasparaginazę lub w leczeniu nawrotów ALL	pozytywna	Podkomitet ds Leczenia Nowotworów uznał, że istnieją dobre dowody kliniczne dotyczące stosowania kryzantaspazy w drugiej linii leczenia, u pacjentów, u których wystąpiła reakcja alergiczna na L-asparaginazę i pegasparaginazę. Odnotowano również, że kryzantaspaza jest stosowana w protokołach dotyczących leczenia nawrotów ALL.

Odnaleziono również komunikat na stronie HAS (z 20 maja 2015), informujący, że produkt leczniczy Erwinase® nie spełnia kryteriów odrębnej oceny medycznej i ekonomicznej, ze względu na zbyt mały wpływ na wydatki ubezpieczyciela (obrót niższy niż 20 mln euro), i brak wpływu na organizację opieki zdrowotnej [70].

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [71], National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [60, 83, 84], nowozelandzkiego PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) [72], australijskiego PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) [73], Szwedzkiego TLV (Dental and Pharmaceutical Benefits Board) [74], Danish Medicines Agency (Dania) [75], College voor zorgverzekeringen - CVZ (Holandia) [76], Medical Product Database (Kela; Finlandia) [77], Open Drug Database (niemiecka część Szwajcarii) [78], Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique (Belgia) [79], włoskiej Agenzia Italiana del Farmac [80], Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania) [81] oraz kanadyjskiej Health Canada [82].

Odnalezione informacje dotyczące finansowania Erwinase® w poszczególnych krajach skonsultowano ze Zleceniodawcą (EUSA Pharma). Ostatecznie przedstawiono jedynie te kraje, w których decyzje refundacyjne dotyczące finansowania produktu leczniczego Erwinase® zostały zweryfikowane i potwierdzone przez Zleceniodawcę.

Produkt leczniczy Erwinase® objęty jest finansowaniem z budżetu szpitalnego w następujących krajach: Austria, Czechy, Francja¹, Hiszpania, Holandia², Irlandia, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania oraz Włochy³. Ponadto, Erwinase® objęty jest finansowaniem w ramach importu docelowego w następujących państwach Europy: Belgia, Dania, Estonia, Finlandia, Grecja, Islandia, Litwa, Łotwa, Rumunia.

Leczenie Erwinase® jest również finansowane w Libanie oraz Stanach Zjednoczonych.

¹ Indywidualna decyzja refundacyjna

² Indywidualna decyzja refundacyjna

³ Lek posiada czasowe zezwolenie (prawo 648 art.1 par.4), zgodnie z którym koszt pokrywa SSN

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych

- Ocena technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związana jest z istotnymi ograniczeniami, w tym z trudnością wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu
- Przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność) – konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jako że „pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci”
- Nie istnieją technologie lekowe, które mogłyby być uznane za technologie alternatywne względem stosowania Erwinase®
- Pozbawienie chorych z nadwrażliwością na E. coli asparaginazy dostępu do Erwinase® uniemożliwi kontynuowanie terapii L-asparaginazą, co wyklucza ze schematów leczenia jeden z podstawowych składników terapii i naraża pacjentów na gorsze wyniki terapeutyczne

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencję Oceny Technologii Medycznych) wytyczne HTA [1].

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

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [4].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu. Jest to zagadnienie trudne także z uwagi na częsty brak badań porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Jednocześnie podkreślić należy, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [49]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [49], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych [50].

Osoby z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pętylowaną asparaginazę z *E.coli* stanowią populację kwalifikującą się do chorób ultrazadkich i nie mają oni

obecnie dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji poza Erwinase®. W związku z powyższym, metoda leczenia dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów z ALL z nadwrażliwością na *E.coli* asparaginazy powinna stanowić standardową terapię refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Powyższe stwierdzenie znajduje uzasadnienie w ustawodawstwie unijnym: „Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci” [50, 51, 52]. Biorąc pod uwagę brak alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku sierocego powinna przede wszystkim zależeć od ciężkości przebiegu choroby, obecności zagrożenia życia oraz korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania takiej terapii [50].

Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTM „nie istnieją technologie lekowe, które mogłyby być uznane za technologie alternatywne względem stosowania Erwinia L--asparaginazy” [67]

Również Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. J. Kowalczyk, potwierdził, że nie istnieje obecnie żadna alternatywa terapeutyczna dla dzieci z nadwrażliwością na *E.coli* asparaginazę (natywną i pegylowaną). Zgodnie z jego opinią „Brak dostępności Erwinia asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej” [91]. W badaniu *Ogawa 2005* pacjenci, którzy otrzymali >50% zaplanowanych dawek asparaginazy mieli większe prawdopodobieństwo 5-letniego EFS w porównaniu do dzieci, które otrzymały poniżej 50% dawek (92,9% vs 74,1%, $p < 0,025$) [54]. W innym badaniu, *Silverman 2001*, pacjenci którzy otrzymali <25 tygodni terapii asparaginazą mieli istotnie statystycznie gorszy 5 letni-EFS niż pacjenci leczeni ≥ 26 tygodni ($73\% \pm 7\%$ vs $90\% \pm 2\%$, $p < 0,01$) [94]. Pozbawienie chorych z nadwrażliwością na *E. coli* asparaginazy dostępu do Erwinase® uniemożliwi kontynuowanie terapii L-asparaginazą, co wyklucza ze schematów leczenia jeden z podstawowych składników terapii i naraża pacjentów na gorsze wyniki terapeutyczne.

№	Opis zdarzenia	Opis zdarzenia	Opis zdarzenia
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

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

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie opracowanym przez *US Department of Health and Human Services, FDA* - „*Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*” [85] efektywność danej interwencji w terapii nowotworów powinna być oceniana w przypadku badań randomizowanych w oparciu o następujące punkty końcowe: całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), czas do progresji (TTP) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS). Jednocześnie w publikacji „*Assessing oncologist benefit in clinical trials of immunotherapy agents*” [88] Hales et al. podkreślają, że to przeżycie całkowite (OS), uważane jest za złoty standard w odniesieniu do oceny korzyści klinicznej ze stosowania danej terapii przeciwnowotworowej. Jest to wiarygodny punkt końcowy najbardziej i preferowany przez autorów badań klinicznych dotyczących chorób nowotworowych.

Autorzy publikacji „*The ongoing evolution of endpoints in oncology*” [86] zwracają uwagę, iż do oceny przeżycia całkowitego wymagany jest długi okres obserwacji, co jest niewątpliwą wadą tego punktu końcowego. Zalecane jest zatem w przypadku pacjentów nietolerujących lub opornych na wcześniej zastosowaną terapię rozważenie zastosowania surogatów jako bardziej użytecznych do oceny skuteczności poszczególnych form leczenia. Ogólnie akceptowanym i często stosowanym zastępczym punktem końcowym w badaniach onkologicznych jest całkowita odpowiedź na leczenie. Znaczenie oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie w badaniach typu single-arm podkreślają również autorzy „*Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*” [84].

Na podstawie danych pochodzących z badań włączonych do przeglądu *Lee 2011* [87] wykazano silną korelację pomiędzy odsetkiem odpowiedzi całkowitych (CR rate) a 3-letnim przeżyciem bez punktu końcowego/bez progresji. Podobnej korelacji nie stwierdzono dla przeżycia 5-letniego.

Dokonując oceny skuteczności chemioterapeutyków stosowanych w białaczkach o ostrym przebiegu należy uwzględniać także dodatkowe korzyści jakie niesie za sobą ich podawanie, w postaci umożliwienia wykonania przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, który stanowi często jedyną szansę na wyleczenie pacjentów z nietolerancją na zastosowaną terapię lub nawrotową/oporną postacią nowotworu [89].

Najnowsze doniesienia wskazują również na dużą wartość predykcyjną punktu końcowego: ocena choroby resztkowej (minimal residual disease), pozwalającego na ocenę skuteczności terapii indukcyjnej bez konieczności oczekiwania na nawrót nowotworu lub zgon [22, 89].

W przypadku asparaginaz, początkowo FDA wymagało użycia w badaniach klinicznych jako pierwszorzędnego punktu końcowego poziomu asparaginy, ze względu na cel terapii asparaginazą – trwałą deplecję asparaginy w osoczu. Problem jednak stanowiło określenie krytycznego minimalnego poziomu asparaginy pozwalającego uzyskać oczekiwany efekt terapeutyczny. Dodatkowo, pomiar stężenia asparaginy jest utrudniony, ze względu na obecną we krwi asparaginazę, która może kontynuować rozkład asparaginy *ex vivo* w pobranych próbkach, o ile próbka nie zostanie odpowiednio szybko umieszczona w lodzie (zatrzymanie aktywności enzymu) [10]. Z tego względu w badaniach klinicznych często ocenia się surogat – nadir aktywności asparaginazy w osoczu (ang. nadir serum asparaginase activity, NSAA). Udowodniono, że poziom aktywności asparaginazy przekraczający 100 IU/l (którą uznano za wartość graniczną) zapewnia trwałą deplecję asparaginy w surowicy, co przekłada się na optymalny efekt terapeutyczny, w tym remisję, przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS) [10, 37, 41, 90].

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- nadir aktywności asparaginazy (NSAA);
- odpowiedź hematologiczna;
- odpowiedź cytogenetyczna;
- brak objawów białaczki;
- czas do wystąpienia odpowiedzi;
- czas trwania odpowiedzi;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

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

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

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

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

Ze względu na niewielką populację w przypadku chorób sierocych niejednokrotnie brak jest badań porównawczych z randomizacją i zaślepieniem. Ilość pozostałych dostępnych doniesień naukowych jest niewielka. Do przeglądów dla interwencji ocenianej oraz komparatora oceniających ich efektywność kliniczną w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną zostaną włączone:

- badania z randomizacją (RCT);
- badania z grupą kontrolną bez randomizacji;

W przypadku nieodnalezienia badań, w których grupę kontrolną stanowił wybrany komparator do analizy planuje się włączyć również doniesienia naukowe, przedstawiające oddzielnie wyniki leczenia/prognozy dla pacjentów, u których zastosowano Erwinase® (interwencja oceniana) oraz prognozy dla grupy pacjentów, u których skrócono czas leczenia asparaginazą, ze względu na wyczerpanie się innych opcji terapeutycznych dla tej wąskiej grupy chorych.

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

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

Tabela 16. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub cicha inaktywacja) na pegylowaną asparaginazę produkowaną przez <i>E.coli</i>
Interwencja	Erwinase® (krysantaspaza, <i>Erwinia</i> L-asparaginaza) Zgodnie z CHPL możliwe jest zastosowanie różnych dawek produktu w zależności od przyjętego protokołu leczenia jak również różnych dróg podania (i.m oraz i.v.)
Komparatory	Skrócenie czasu leczenia/ brak kontynuacji leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • nadir aktywności asparaginazy (NSAA); • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) • przeżycie całkowite (OS) • odpowiedź hematologiczna; • odpowiedź cytogenetyczna; • brak objawów białaczki; • czas do wystąpienia odpowiedzi; • czas trwania odpowiedzi; • przeżycie wolne od progresji choroby; • bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania z randomizacją (RCT); • badania z grupą kontrolną bez randomizacji; <p>W przypadku nieodnalezienia badań, w których grupę kontrolną stanowił wybrany komparator do analizy planuje się włączyć również doniesienia naukowe, przedstawiające oddzielnie wyniki leczenia/prognozy dla pacjentów, u których zastosowano Erwinase® oraz prognozy dla grupy pacjentów, u których skrócono czas leczenia asparaginazą, ze względu na wyczerpanie się innych opcji terapeutycznych dla tej wąskiej grupy chorych.</p>
Inne	-

8. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Erwinase®
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66)
6. Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. Krzakowski M, Warzocha K. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Tom 2, str. 813-822. Gdańsk 2013. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_ostre_bialaczki.pdf
7. Hołowiecki J. Białaczki ostre. Gajewski P (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
8. <http://onkologia.org.pl/raporty/>
9. Hołowiecki J Giebel S. Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne. W: Krzakowski M, Jędrzejczak W, Kowalczyk J. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Tom 2, s. 640-652. Gdańsk 2012.
10. Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, Goekbuget N, Schrappe M, Pui CH. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on *Erwinia* asparaginase. Cancer. 2011 Jan 15;117(2):238-49
11. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. J Pediatr Hematol Oncol. 2004; 26:217-226.
12. Krawczyk-Kuliś M, Kyrzcz-Krzemień S. Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Acta Haematologica Polonica 2010, 41, nr 3, str. 395-402.
13. Kajdas L, Sędek Ł, Karpe J, Balwierz W, Ćwiklińska M, Drabko K, Kowalczyk JR4, Konatkowska B, Wachowiak J, Styczyński J, Wysocki M, Irga N, Balcerska A, Pawelec K, Matysiak M, Latos-Grażyńska E, Chybicka A, Muszyńska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, Sobol-Milejska G, Mizia-Malarz A, Szczepański T. Charakterystyka kliniczna, immunofenotypowa i genetyczna ostrej białaczki limfoblastycznej u niemowląt. Postępy Nauk Medycznych 9/2013, str. 596-603.
14. Walenciak J, Zalewska-Szewczyk B. Czynniki warunkujące aktywność terapeutyczną L-asparaginazy. Acta haematologica Polonica 45 (2014) 35-40.
15. Kowalczyk J, Ostro białaczka limfoblastyczna: Krzakowski M red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Via Medica 2011
16. Styczyński J, Gil L. Ostro białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi. Acta Haematologica Polonica, 2006, 37, 2, str. 185-201
17. Mały E, Przyborska M, Derwich K, Zmiany cytogenetyczne a pozostałe czynniki prognostyczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną – badanie jednośrodkowe, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, nr 3, str. 507–512
18. Krzakowski R red., Onkologia Kliniczna, wydanie II rozszerzone, tom II, Brogis, Warszawa 2006.
19. Kowalczyk JR, Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.
20. American Society of Clinical Oncology 2012 <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/risk-factors>
21. Piątkowska-Jakubas B, Krawczyk-Kuliś M, Giebel S; Adamczyk-Cioch M, Czyż A, Lech-Marańda E, Paluszewska M, Pałynyczko G, Piszcz J, Hołowiecki J. Stosowanie L-asparaginazy w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę

- limfoblastyczną. Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. Pol Arch Med Wewn. 2008; 118 (11): 664-669
22. Piątkowska-Jakubas B, Skotnicki AB, , Znaczenie badania minimalnej choroby resztkowej w nowoczesnym leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 2, 103–107.
 23. Krzakowski red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PTOK 2011, rozdział Gorczyńska E, Chybicka A, Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.
 24. Cepuch G, Dębska G, Borczuch E. Lęk i jakość życia młodzieży z białaczką i chłoniakami – doniesienie wstępne. Psychoonkologia 2010, 2: 48–54
 25. Mess E, Wójcik D, Niedzielska E, Szmyd K, Doroszko A, Tokarczyk A Ocena jakości życia dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Dostęp przez portal: dlaonkologa.pl
 26. Furlong W, Furlong W, Rae C, Feeny D, Gelber RD, Laverdiere C, Michon B, Silverman L, Sallan S, Barr R. Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Oct;59(4):717-24
 27. Seibel NL. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:374-80
 28. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, te Loo DM, Bierings MB, van den Bos C, Kollen WJ, Hop WC, Lanvers-Kaminsky C, Relling MV, Tissing WJ, van der Sluis *i.m.*. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and *Erwinia* asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014 Mar 27;123(13):2026-33
 29. Czogała M, Sztefko K, Rogatko I, Balwierz W. Ocena wpływu obniżenia aktywności L-asparaginazy i reakcji alergicznej na wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. *Postępy Nauk Medycznych* 4/2014, str. 231-237
 30. Müller HJ, Beier R, Löning L et al.: Pharmacokinetics of native *Escherichia coli* asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment. *Br J Haematol* 2001; 114: 794-799.
 31. Müller HJ, Löning L, Horn A et al.: Pegylated asparaginase (Oncospar) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. *Br J Haematol* 2000; 110: 379-384.
 32. Gentili D , Conter V, Rizzari C, Tschuemperlin B, Zucchetti M, Orlandoni D, D'Incalci M, Masera G L-Asparagine depletion in plasma and cerebro-spinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia during subsequent exposures to *Erwinia L-asparaginase*. *Ann Oncol*. 1996 Sep;7(7):725-30.
 33. Woo MH, Hak LJ, Storm MC et al.: Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1525-1532.
 34. Pui CH, Evans WE. Drug therapy: treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-178
 35. Riccardi R, Holcenberg JC, Glaubiger DL et al.: L-asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans. *Cancer Res* 1981; 41: 4554-4558.
 36. Rizzari C, Zucchetti M, Conter V et al.: L-asparagine depletion and asparagine activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving *i.m.* or *i.v.* *Erwinia C.* or *E.coli L-asparaginase* as first exposure. *Ann of Oncol* 2000; 11: 189-193.
 37. Rizzari C, Conter V, Starý J, Colombini A, Moericke A, Schrappe M. Optimizing asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2013 Mar;25 Suppl 1 :S1-9.
 38. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. *Erwinia* asparaginase after allergy to *E.coli* asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54:199–205.
 39. Shinnick SE, Browning ML, Koontz SE. Managing hypersensitivity to asparaginase in pediatrics, adolescents, and young adults. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2013 Mar-Apr;30(2):63-77
 40. Vieira Pinheiro JP, Boos J: The best way to use L-asparaginase in childhood acute lymphatic leukaemia – still to be defined. *Br J Haematol* 2004; 125: 117-127.
 41. Salzer WL, Asselin BL, Ploudre PV, Corn T, Hunger SP. Development of asparaginase *Erwinia chrysanthemi* for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Ann NY Acad Sci*. 2014 Nov;1329:81-92
 42. Salzer W, Seibel N, Smith M. *Erwinia* asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Oct;12(10):1407-14.
 43. Avramis VI, Panosyan EH. Pharmacokinetic/pharmacodynamics relationships of asparaginase formulations: the past, the present and recommendations for the future. *Clin Pharmacokinetic*. 2005;44:367–393.



44. Asselin BL, Ryan D, Frantz CN et al. In vitro and in vivo killing of acute lymphoblastic leukemia cells by L-asparaginase. *Cancer Res* 1989; 49 (15): 4363-8.
45. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135
46. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Załącznik 1t.
47. Killander D, Dohlwitz A, Engstedt L et al.: Hypersensitive reactions and antibody formation during L-asparaginase treatment of children and adults with acute leukemia. *Cancer* 1976; 37: 220-228.
48. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Oct;32(7):554-63
49. Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization* 2006, 84(9); pp:745-751.
50. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007, 23(1); pp: 36-42.
51. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005; 331; pp: 1016-1019.
52. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych
53. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
54. Ogawa Ch, Ohara A, Manabe A, et al. Treatment Outcome of Discontinued L-asparaginase in Children with Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L99-15, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005 106: Abstract 878.
55. NCI 2015. <http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq#section/all>, (data dostępu 18.06.2015)
56. WHO Model List of Essential Medicines for children. 4th list (April 2013) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
57. Pan Birmingham NHS Cancer Network, Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults, Version 2.0, 2011
58. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 1.2015
59. <http://www.aotm.gov.pl>
60. <http://www.nice.org.uk>
61. <http://www.pharmac.govt.nz>
62. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
63. <http://www.health.gov.au/>
64. <http://www.cadth.ca>
65. <http://www.has-sante.fr>
66. <http://www.wales.nhs.uk>
67. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 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 *Escherichia coli* (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/181/REK/RP_194_2014_Erwinaza.pdf
68. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie leku *Erwinase*® w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.91.0. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/228/REK/RP_144_2013_erwinase.pdf
69. <https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-catsop-subcommittee-minutes-2013-03-22.pdf>
70. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/c_2015_0129_erwinase.pdf

71. <http://www.bil.aptek.pl>
 72. <http://pharmac.govt.nz/HMLOnline.php>
 73. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
 74. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
 75. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
 76. <http://www.medicijnkosten.nl/>
 77. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
 78. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
 79. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
 80. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
 81. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
 82. http://recherche-search.gc.ca/rGs/s_r?st=s&st1rt=0&num=10&cdn=canada&langs=eng
 83. <http://www.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/972/formulary.pdf>
http://recherche-search.gc.ca/rGs/s_r?st=s&st1rt=0&num=10&cdn=canada&langs=fra
 84. http://www.royalsurrey.nhs.uk/adx/asp/adxGetMedia.aspx?DocID=195,6,1,Documents&MediaID=30b46e43-30b8-4e7c-83e4-18e551f0cfc4&Filename=Hospital_Formulary.pdf
 85. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, May 2007, Clincial/Medical.
 86. McCain Jr JA, The Ongoing Evolution of Endpoints In Oncology, Managed Care, May 2010, , Vol. 19, No. 5, Supplement 1.
 87. Lee L, Wang L, Crump M, Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points, *Annals of Oncology*, 2011, Jun;22(6):1392-403.
 88. Hales RK, Banchereau J, Ribas A, Tarhini AA, Weber JS, Fox BA, Drake CG, Assessing oncologic benefit in clinical trials of immunotherapy agents, *Annals of Oncology* 2010; 21(10):1944-51.
 89. Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, Carroll WL, Breitfeld PP, Forman SJ, Larson RA, Lee SJ, Murphy SB, O'Brien S, Radich J, Scher NS, Smith FO, Stone RM, Tallman MS, End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1810-6
 90. Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood* 2007; 109:4164–4167.
 91. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, nr AOTM-OT-431-28/2013. Erwinase® (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzania roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczną, kod ICD-10 C.91.0
 92. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280525.htm>; dostęp: 14.07.2015
-
94. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Arkin S, Declerck L, Cohen HJ, Sallan SE. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukaemia: results of Dana-Farber Protocol 91-01
 95. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 109/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie Erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9, C83.5, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.
 96. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

97. Jatczak-Gaca A, Styczyński J, Kołtan A, Dębski R, Pogorzała M, Wysocki M. Analiza czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci leczonych w regionie kujawsko-pomorskim w latach 1976-2010. *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXVI, nr 9, 2013
98. Vrooman LM et al. Postinduction Dexamethasone and Individualized Dosing of Escherichia Coli L-Asparaginase Each Improve Outcome of Children and Adolescents With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From a Randomized Study—Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 20;31(9):1202-10.

9. SPIS TABEL

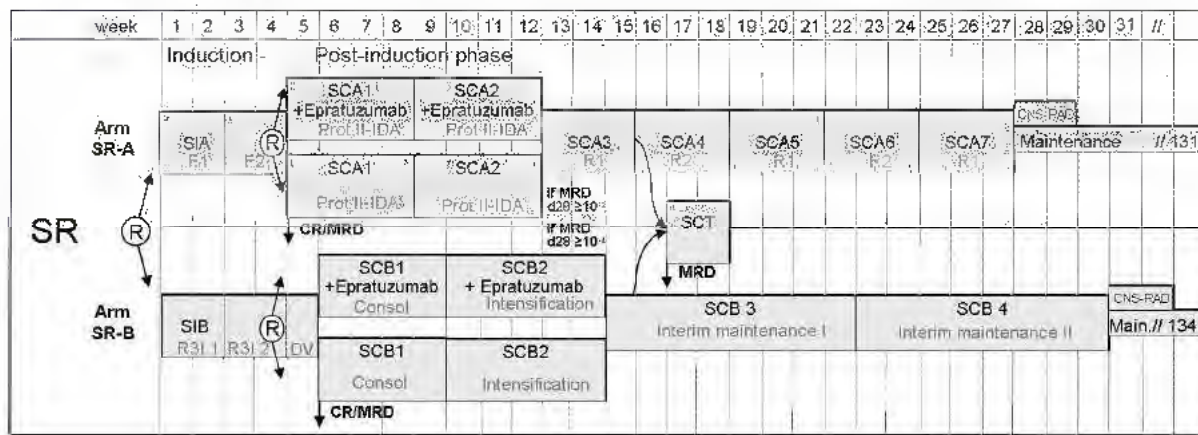
Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów z prekursorów limfocytów wg WHO 2008 [7,12]	8
Tabela 2. Współczynniki zapadalności na ALL w podziale na grupy wiekowe – wg. Styczyński 2006 [16]	9
Tabela 3. Zgony i zachorowania – białaczka limfatyczna (ICD-91), mężczyźni i kobiety [8]	9
Tabela 4. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne ICD-91 w Polsce w latach 2010-2012, w populacji mężczyzn [8]	9
Tabela 5. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne ICD-91 w Polsce w latach 2010-2012, w populacji kobiet [8]	9
	
Tabela 7. Czynniki ryzyka zachorowania na białaczkę (w tym ALL) [18, 19, 20]	11
Tabela 8. Polskie i światowe wytyczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej	20
Tabela 9. Farmakokinetyka asparaginaz [42].	36
Tabela 10. Odsetki występowania przeciwciał anty-asparaginaza w trakcie leczenia L-asparaginazą	38
Tabela 11. Odsetki występowania reakcji nadwrażliwości klinicznej w trakcie leczenia asparaginazą	42
Tabela 12. Odsetki występowania cichej inaktywacji w trakcie leczenia asparaginazą	44
Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne	46
	
Tabela 16. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	58

10. SPIS RYSUNKÓW

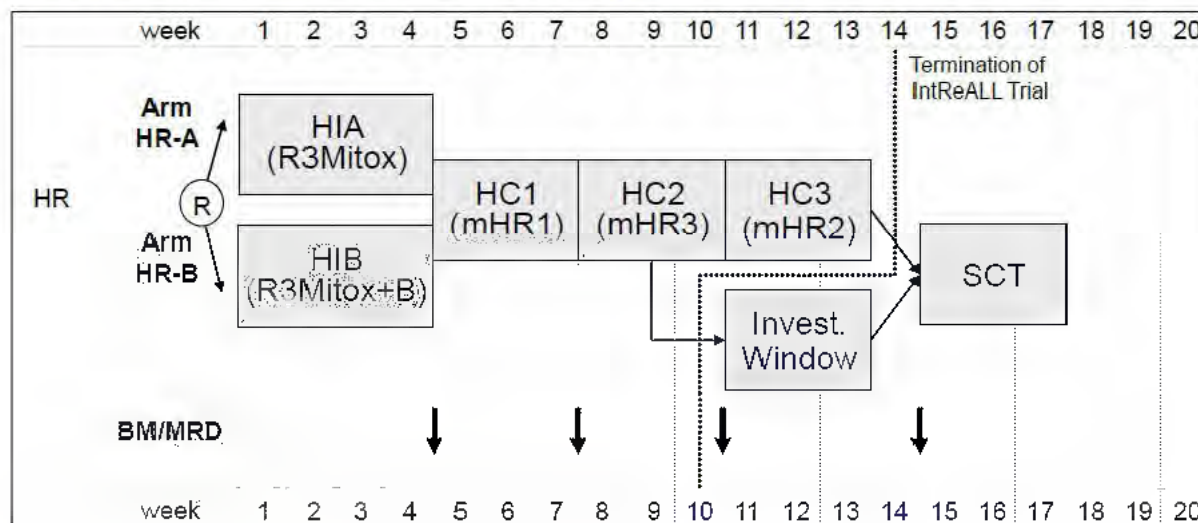
Rysunek 1. Schemat protokołu ALL IC BFM 2009 [15].....	29
Rysunek 2. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6 [6]	31
Rysunek 3. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6 [6].....	32
Rysunek 4. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6 [6]	33
Rysunek 5. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6 [6].....	34
Rysunek 6. Schemat protokołu IntReALL 2010 dla grupy standardowego ryzyka	66
Rysunek 7. Schemat protokołu IntReALL 2010 dla grupy wysokiego ryzyka	66
Rysunek 8. Schemat protokołu EsPhALL.....	67
Rysunek 9. Schemat protokołu Interfant-06	68

ZAŁĄCZNIK

Rysunek 6. Schemat protokołu IntReALL 2010 dla grupy standardowego ryzyka.



Rysunek 7. Schemat protokołu IntReALL 2010 dla grupy wysokiego ryzyka.



Rysunek 8. Schemat protokołu EsPhALL

Treatment phase	Drug	Single dose	Administration		Total dose per phase	
			Day	Route		
Protocol IB	Cyclophosphamide	1000 mg/m ²	1, 28	iv	2000 mg/m ²	
	6-Mercaptopurine	60 mg/m ²	1-28	oral	1680 mg/m ²	
	Cytosine Arabinoside	75 mg/m ²	3-6, 10-13, 17-20, 24-27	sc	1200 mg/m ²	
	Methotrexate	≥1 year < 2 year = 8 mg ≥2 years < 3 years = 10 mg ≥3 years = 12 mg	3, 7	it	age-related	
	Imatinib [†]	300 mg/m ²	1-28	oral	8400 mg/m ²	
Consolidation block HR1	Dexamethasone	20 mg/m ²	1-5	oral or iv	100 mg/m ²	
	Vincristine	1.5 mg/m ²	1,6	iv	3 mg/m ²	
	Methotrexate	5000 mg/m ²	1	iv	5000 mg/m ²	
	Cytosine Arabinoside	2000 mg/m ²	5	iv	4000 mg/m ²	
	L-Asparaginase	25000 IU/m ²	6	im	25000 IU/m ²	
	Cyclophosphamide	200 mg/m ²	2-4	iv	1000 mg/m ²	
	Methotrexate (MTX)	≥1 year < 2 year = MTX 8 mg ARA-C 20 mg PRED 6 mg ≥2 years < 3 years = MTX 10 mg ARA-C 26 mg PRED 8 mg ≥3 years = MTX 12 mg ARA-C 30 mg PRED 10 mg	1	it	age-related	
	Cytosine Arabinoside (ARA-C)					
	Prednisone (PRED)					
	Imatinib [†]	300 mg/m ²	6-20	oral	4200 mg/m ²	
Consolidation block HR2	Dexamethasone	20 mg/m ²	1-5	oral or iv	100 mg/m ²	
	Vincristine	3 mg/m ²	1,6	iv	6 mg/m ²	
	Methotrexate	5000 mg/m ²	1	iv	5000 mg/m ²	
	Ifosfamide	800 mg/m ²	2-4	iv	4000 mg/m ²	
	L-Asparaginase	25000 IU/m ²	6	im	25000 IU/m ²	
	Doxorubicin	30 mg/m ²	5	iv	30 mg/m ²	
	Methotrexate (MTX)	≥1 year < 2 year = MTX 8 mg ARA-C 20 mg PRED 6 mg ≥2 years < 3 years = MTX 10 mg ARA-C 26 mg PRED 8 mg ≥3 years = MTX 12 mg ARA-C 30 mg PRED 10 mg	1	it	age-related	
	Cytosine Arabinoside (ARA-C)					
	Prednisone (PRED)					
	Imatinib [†]	300 mg/m ²	6-20	oral	4200 mg/m ²	
Consolidation block HR3	Dexamethasone	20 mg/m ²	1-5	oral or iv	100 mg/m ²	
	Cytosine Arabinoside	2000 mg/m ²	1-2	iv	4000 mg/m ²	
	Vepeside	100 mg/m ²	3-5	iv	500 mg/m ²	
	L-Asparaginase	25000 IU/m ²	6	im	25000 IU/m ²	
	Methotrexate (MTX)	≥1 year < 2 year = MTX 8 mg ARA-C 20 mg PRED 6 mg ≥2 years < 3 years = MTX 10 mg ARA-C 26 mg PRED 8 mg ≥3 years = MTX 12 mg ARA-C 30 mg PRED 10 mg	1	it	age-related	
	Cytosine Arabinoside (ARA-C)					
	Prednisone (PRED)					
	Imatinib [†]	300 mg/m ²	6-20	oral	4200 mg/m ²	
	Reduction Protocol II ^{††}	Dexamethasone	10 mg/m ²	1-21 = tapering	oral	235 mg/m ²
		Vincristine	1.5 mg/m ²	8,15,22,29	iv	6 mg/m ²
Doxorubicin		25 mg/m ²	8,15,22,29	iv	100 mg/m ²	
L-Asparaginase		10000 IU/m ²	8,11,15,18	im	40000 IU/m ²	
Cyclophosphamide		1000 mg/m ²	36	iv	1000 mg/m ²	
6-Thioguanine		60 mg/m ²	36-49	oral	840 mg/m ²	
Cytosine Arabinoside		75 mg/m ²	38-41, 45-48	sc	600 mg/m ²	
Methotrexate		≥1 year < 2 years = 8 mg ≥2 years < 3 years = 10 mg ≥3 years = 12 mg	38, 45	it	age-related	
Imatinib [†]		300 mg/m ²	36-63	oral	8400 mg/m ²	
Interim Maintenance		6-Mercaptopurine	50 mg/m ²	1-29	oral	1450 mg/m ²
	Methotrexate	20 mg/m ²	8,15,22,29	oral	80 mg/m ²	
	Cranial irradiation	1-4-1-7 Gy			Standard: 18 Gy - if < 2 years: 12 Gy - if CNS inv.: 24 Gy	
Continuation therapy Maintenance	6-Mercaptopurine	50 mg/m ²	Daily till day +728 from diagnosis	oral		
	Methotrexate	20 mg/m ²	weekly till day +728 from diagnosis	oral		

Rysunek 9. Schemat protokołu Interfant-06

