

Analiza efektywności klinicznej  
dla produktu leczniczego  
Erwinase<sup>®</sup>  
(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         |
| Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy .....  | 5         |
| Indeks skrótów .....   | 6         |
| Streszczenie .....   | 8         |
| <b>1. Metodyka .....</b>   | <b>13</b> |
| 1.1. Cel .....   | 13        |
| 1.2. Pytanie kliniczne .....   | 14        |
| 1.3. Metody identyfikacji badań .....  | 15        |
| 1.4. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....   | 15        |
| 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....  | 16        |
| 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....   | 17        |
| 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....  | 18        |
| 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....   | 19        |
| 1.6. Ocena jakości danych .....  | 19        |
| 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....   | 19        |
| 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....   | 20        |
| <b>2. Wyniki wyszukiwania .....</b>  | <b>21</b> |
| <b>3. Historia kryzantaspazy .....</b>   | <b>22</b> |
| 3.1. Wstęp .....   | 22        |
| 3.2. Pierwsze doniesienia dotyczące efektywności kryzantaspazy .....   | 23        |
| 3.3. Parametry farmakokinetyczne kryzantaspazy są różne od własności L-asparaginaz produkowanych przez <i>Escherichia coli</i> .....   | 24        |
| 3.4. Kryzantaspaza jest enzymem immunologicznie odrębnym od L-asparaginaz produkowanych przez <i>E.coli</i> 26   |           |
| 3.5. Niższa skuteczność kryzantaspazy w porównaniu z natywną formą <i>E.coli</i> -asparaginazy wynikała z niedostosowania dawkowania/częstości podania do jej własności farmakokinetycznych .....  | 28        |
| 3.6. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko L-asparaginazom związana jest z uzyskaniem gorszych efektów leczenia .....  | 30        |
| 3.7. Kontynuacja leczenia kryzantaspazą u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na <i>E.coli</i> -asparaginazy pozwala na uzyskanie oczekiwanych efektów leczenia .....  | 34        |
| <b>4. Analiza efektywności klinicznej kryzantaspazy w populacji pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na pegylowaną asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia Coli</i> .....</b>  | <b>37</b> |
| 4.1. Wyniki wyszukiwania .....   | 37        |
| 4.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....   | 40        |
| 4.1.2. Charakterystyka interwencji .....   | 42        |
| 4.1.2.1. Erwinase® w dawce 20 000 - 25 000 IU/m <sup>2</sup> podawana w schemacie M/W/F przez dwa tygodnie w celu zastąpienia jednej dawki PEG pozwala na utrzymanie aktywności L-asparaginazy na poziomie zapewniającym całkowitą deplecję asparaginy ..... | 44        |
| 4.1.2.1.1. Nadir aktywności asparaginy w osoczu (NSAA) po 48 godzinach .....   | 44        |
| 4.1.2.1.2. Nadir aktywności asparaginy w osoczu (NSAA) po 72 godzinach .....   | 45        |
| 4.1.2.1.3. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartość aktywności L-asparaginazy (kryzantaspazy), uznawana za wystarczającą do osiągnięcia dostatecznej deplecji asparaginy (≥0,10 IU/ml) po 48 godzinach .....  | 46        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 4.1.2.1.4. | Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartość aktywności L-asparaginazy (kryzantaspazy), uznawana za wystarczającą do osiągnięcia dostatecznej deplecji asparaginy ( $\geq 0,10$ IU/ml) po 72 godzinach.....   | 47        |
| 4.1.2.2.   | Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko Erwinase® .....  | 49        |
| 4.1.2.3.   | Kontynuacja leczenia Erwinase®, u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną <i>E.coli</i> -asparaginazę pozwala na uzyskanie porównywalnego przeżycia wolnego od zdarzeń jak w grupie chorych, u których nie doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości ..... | 50        |
| 4.1.2.3.1. | Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....  | 50        |
| 4.1.2.3.2. | Wznowa choroby .....   | 51        |
| 4.1.2.3.3. | Zgon.....  | 51        |
| 4.1.2.3.4. | Nadir aktywności kryzantaspazy w osoczu (NSAA) po 72 godzinach.....  | 52        |
| 4.1.2.3.5. | Nadir aktywności kryzantaspazy w osoczu (NSAA) po 96 godzinach.....  | 52        |
| 4.1.2.4.   | Kontynuacja leczenia Erwinase® u chorych, u których wystąpiła cicha inaktywacja pozwala na uzyskanie znacznie wyższych odsetków przeżycia wolnego od zdarzeń .....   | 53        |
| 4.1.2.4.1. | Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....  | 53        |
| 4.1.2.4.1. | Przeżycie całkowite (OS).....  | 54        |
| 4.2.       | Bezpieczeństwo .....   | 55        |
| 4.2.1.1.   | Poszczególne zdarzenia niepożądane.....  | 55        |
| <b>5.</b>  | <b>Wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego wpływu mniejszej niż zakładano w protokole badania liczby dawek L-asparaginazy na wielkość uzyskanych efektów terapeutycznych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej .....</b>   | <b>59</b> |
| 5.1.       | Wpływ zmniejszonej liczby dawek L-asparaginazy na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej .....   | 59        |
| 5.2.       | Wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych .....  | 63        |
| <b>6.</b>  | <b>Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....</b>   | <b>68</b> |
| 6.1.       | Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....   | 68        |
| 6.2.       | Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie danych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Erwinase® .....   | 68        |
| 6.3.       | Opis wybranych reakcji niepożądanych/specjalne grupy pacjentów .....   | 70        |
| 6.3.1.     | <i>Przedawkowanie</i> .....  | 71        |
| 6.4.       | Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL .....  | 71        |
| 6.5.       | Bezpieczeństwo na podstawie badań poświęconych ocenie bezpieczeństwa Erwinase® we wnioskowanej populacji .....   | 71        |
| 6.5.1.     | <i>Wyniki wyszukiwania</i> .....   | 71        |
| 6.5.1.     | <i>Kryteria włączenia/wykluczenia do badania</i> .....   | 71        |
| 6.5.2.     | <i>Charakterystyka interwencji</i> .....   | 72        |
| 6.5.3.     | <i>Bezpieczeństwo</i> .....  | 72        |
| 6.5.3.1.   | Przedwczesne zakończenie leczenia .....  | 72        |
| 6.5.3.2.   | Poszczególne zdarzenia niepożądane.....  | 73        |
| 6.5.3.2.1. | <b>Analiza bezpieczeństwa w wybranych subpopulacjach</b> .....   | 75        |
| <b>7.</b>  | <b>Wnioski.....</b>  | <b>77</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Ograniczenia .....</b>  | <b>79</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Dyskusja .....</b>  | <b>80</b> |
| 9.1.       | Wyszukiwanie.....  | 80        |
| 9.2.       | Wybór komparatora.....   | 80        |
| 9.3.       | Wiarygodność zewnętrzna .....  | 82        |
| 9.4.       | Wiarygodność wewnętrzna .....  | 84        |
| 9.5.       | Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej Erwinase® nie uwzględnione w przeglądzie systematycznym .....   | 84        |

|            |  |            |
|------------|--|------------|
| 9.6.       | Dyskusja z opublikowanymi przeglądami .....  | 86         |
| <b>10.</b> | <b>Załączniki .....</b>  | <b>87</b>  |
| 10.1.      | Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....  | 87         |
| 10.2.      | Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....   | 89         |
| 10.3.      | Diagram wyszukiwania publikacji .....  | 96         |
| 10.1.      | Charakterystyka badań dla „komparatora” .....  | 98         |
| 10.2.      | Ocena wiarygodności badań .....  | 123        |
| 10.3.      | Formularze ekstrakcji danych.....  | 125        |
| 10.3.1.    | Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....   | 125        |
| 10.3.2.    | Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....   | 126        |
| 10.3.3.    | Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychatomicznych (1/2).....  | 126        |
| 10.3.4.    | Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychatomicznych (2/2).....  | 127        |
| 10.3.5.    | Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2) .....  | 127        |
| 10.3.6.    | Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2) .....  | 127        |
| <b>11.</b> | <b>Piśmiennictwo .....</b>   | <b>129</b> |
| 11.1.      | Metodyka .....   | 129        |
| 11.2.      | Badania zaprezentowane w ramach rozdziału historia kryzantaspazy (niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu dla Erwinase®) ..... | 129        |
| 11.3.      | Badania włączone do przeglądu do Erwinase® .....   | 131        |
| 11.4.      | Badania włączone do przeglądu dla komparatora .....  | 131        |
| 11.4.1.    | Zmniejszenie liczby dawek L-asparaginazy.....  | 131        |
| 11.4.2.    | Intensyfikacja leczenia ASPA.....  | 132        |
| 11.5.      | Publikacje włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.....   | 132        |
| 11.6.      | Badania wykluczone z przeglądu systematycznego dla Erwinase® .....   | 132        |
| 11.7.      | Badania wykluczone komparator .....  | 135        |
| 11.8.      | Badania niedostępne.....   | 136        |
| <b>12.</b> | <b>Spis tabel .....</b>  | <b>137</b> |
| <b>13.</b> | <b>Spis wykresów .....</b>   | <b>140</b> |

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY**

Autorzy – Instytut Arcana

|            |  |
|------------|--|
| [REDACTED] | [REDACTED]   |
| [REDACTED] | [REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]   |
| [REDACTED] | [REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[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. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

**Raport wykonano na zlecenie firmy: EUSA Pharma.**

## INDEKS SKRÓTÓW

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>AE</b>                   | Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )  |
| <b>ALL</b>                  | Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> )  |
| <b>AOTMIT</b>               | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| <b>ASPA</b>                 | L-asparaginaza  |
| <b>BFM</b>                  | Protokół leczenia opracowany przez <i>Berlin Frankfurt Munster</i>  |
| <b>CCR</b>                  | Całkowita remisja choroby (ang. <i>continuous complete remission rate</i> )   |
| <b>ChPL</b>                 | Charakterystyka produktu leczniczego  |
| <b>DFCI</b>                 | Protokół leczenia opracowany przez <i>Dana Farber Cancer Institute</i>  |
| <b>DFS</b>                  | Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i> )   |
| <b>DOG</b>                  | Protokół leczenia opracowany przez <i>Dutch Oncology Group</i>  |
| <b>EFS</b>                  | Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event free survival</i> )   |
| <b>EMA</b>                  | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )   |
| <b>EPAR</b>                 | European Public Assessment Report   |
| <b>Erwinia-asparaginaza</b> | Kryzantaspaza (Erwinase®, L-asparaginaza pozyskiwana z <i>Erwinia chrysanthemi</i> )  |
| <b>FDA</b>                  | Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )  |
| <b>HTA</b>                  | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )  |
| <b>ICD-10</b>               | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) |
| <b>i.m.</b>                 | Iniekcja domięśniowa (łac. <i>injectio intramuscularis</i> )  |
| <b>i.v.</b>                 | Iniekcja dożylna (łac. <i>injectio intravenosa</i> )  |
| <b>IU</b>                   | Jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i> )  |
| <b>LBL</b>                  | Chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i> )  |
| <b>LFS</b>                  | Przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (ang. <i>leukemia free survival</i> )  |
| <b>M/W/F</b>                | Schemat podawania Erwinase® (poniedziałek/środa/piątek) (ang. <i>Monday/Wednesday/Friday</i> )  |
| <b>NSAA</b>                 | Nadir aktywności L-asparaginazy (ang. <i>nadir serum asparaginase activity</i> )  |
| <b>OS</b>                   | Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )   |
| <b>OśUN</b>                 | Ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>central nervous system</i> )   |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>QUOROM</b>            | Quality of Reporting of Meta-analyses   |
| <b>PAB</b>               | Poszerzona analiza bezpieczeństwa   |
| <b>PEG- asparaginaza</b> | Pegylowana L-asparaginaza   |
| <b>PICOS</b>             | Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outomes), typ badania (ang. Study) |
| <b>RCT</b>               | Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)   |
| <b>RFS</b>               | Przeżycie wolne od nawotu choroby (ang. <i>relapse free survival</i> )  |
| <b>SD</b>                | Odchylenie standardowe (anf. <i>standard deviation</i> )  |
| <b>s.c.</b>              | Podskórnice (ang. subcutenous)  |
| <b>SE</b>                | Błąd standardowy (anf. <i>standard error</i> )  |
| <b>URPL</b>              | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych   |

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest odpowiedź na pytanie czy kontynuacja leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza) będącego składnikiem terapii złożonej (polichemioterapii) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), u których wystąpiła nadwrażliwość (definiowana jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę (PEG-aspa) uzyskiwaną z *Escherichia coli*.

Biorąc pod uwagę kontekst kliniczny niniejszej analizy, tj. zarówno samą jednostkę chorobową (choroba ultrazadka), jak również niepodważalną skuteczność L-asparaginaz w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej Erwinase® stanowi jedyną opcję terapeutyczną, która dzięki swojej unikalnej odrębności immunologicznej może być z powodzeniem stosowana jako kontynuacja leczenia L-asparaginazą, w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę (definiowana jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez *Escherichia coli*.

W tym celu przeprowadzono drugi przegląd systematyczny, którego celem było zbadanie czy skrócenie czasu podawania/liczby dawek L-asparaginazy, w przypadku braku możliwości jej kontynuowania (na skutek wystąpienia reakcji nadwrażliwości) wpływa na wielkość uzyskanych efektów klinicznych.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *EUSA Pharma*.

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi HTA oraz *Cachrane Callabaration* (ang. *Cachrane Reviewer's Handbook*). W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kryzantaspazą w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość na PEG-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli*.

Dodatkowo przeprowadzono przegląd doniesień naukowych, którego celem było zbadanie czy skrócenie czasu podawania/liczby dawek L-asparaginazy, w przypadku braku możliwości jej kontynuowania (np. na skutek wystąpienia reakcji nadwrażliwości, etc) związane jest z gorszymi wynikami leczenia wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytania kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz rejestr trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.10.2015 r.

W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa dokonano identyfikacji możliwych działań/ zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego, poszukiwano również alertów dotyczących bezpieczeństwa Erwinase® publikowanych na stronach agencji zajmujących się rejestracją leków tj. EMA, URPL, FDA.

### Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie sześć badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla Erwinase®:

- jedno, prospektywne badanie jednoramienne *AALL07P2 (Salzer 2013)*, w którym oceniano efektywność kliniczną kryzantaspazy w populacji chorych, u których wystąpiła reakcja kliniczna na PEG-asparaginazę;
- jedno, prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne *Tang 2014*, w którym oceniano efektywność kliniczną kryzantaspazy w populacji chorych, u których wystąpiła reakcja kliniczna lub „cicha inaktywacja” na PEG asparaginazę;
- jedno prospektywne badanie *Vraaman 2010*, w którym porównywano efekty leczenia Erwinase® podawanej jako kontynuacja u części chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną L-asparaginazę produkowaną



*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspazy) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

przez *Escherichia coli*. w porównaniu do grupy chorych, u których nigdy nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę;

- jedno prospektywne badanie kliniczne *Vrooman 2013* przedstawiające wyniki kontynuacji leczenia produktem leczniczym Erwinase® w przypadku wystąpienia cichej inaktywacji;
- jedno prospektywne badanie *Vrooman 2015*, w którym oceniano efektywność kliniczną kryzantaspazy podawanej dożylnie w populacji chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości (definiowana jako alergica kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na PEG-asparaginazę;
- jedno prospektywne badanie *Plourde 2014*, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania kryzantaspazy w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną/chłoniakiem limfoblastycznym.

oraz **trzy prace** *Larson 1998*, *Silvermann 2001* oraz *Storring 2009* w których oceniano wpływ zmniejszenia liczby dawek L-asparaginazy, w przypadku braku możliwości jej kontynuowania na wielkość uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Ponadto w ramach niniejszego przeglądu, uwzględniono dodatkową jedną pracę wskazaną przez ekspertów medycznych, opisaną jedynie w formie streszczenia - *Ogawa 2005*.

***Analiza efektywności klinicznej kryzantaspazy w populacji pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez Escherichia coli***

Badanie o akronimie *AALL07P2*, które przeprowadzono celem dostarczenia dowodów naukowych dla procesu rejestracyjnego Erwinase® na terenie Stanów Zjednoczonych oceniało skuteczności kryzantaspazy podawanej domięśniowo mierzoną jako uzyskanie aktywności kryzantaspazy powyżej rekomendowanego progu wynoszącego  $\geq 0,10$  IU/mL uznanego jak wystarczający aby osiągnąć cel terapeutyczny w postaci całkowitej deplecji asparaginy. Do badania włączono 59 dzieci i młodych dorosłych z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną<sup>1</sup>, u których w czasie leczenia wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę w  $\geq 2$  stopniu nasilenia. Kryzantaspazę podawano domięśniowo w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> trzy razy w tygodniu w schemacie M/W/F przez dwa tygodnie (6 dawek) w celu zastąpienia każdej przewidzianej protokołem leczenia dawki PEG-asparaginazy. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była ocena odsetka chorych, u których po 48 godzinach uzyskano nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy **wynoszący co najmniej 0,1 IU/ml (osiągnięto cel terapeutyczny)**. **Po I kursie leczenia Erwinase® odsetek pacjentów, którym w czasie 48 h oraz 72 h po podaniu Erwinase® u których osiągnięto minimalny, skuteczny poziom aktywności kryzantaspazy wynosił odpowiednio 92,7% oraz 88,4%**. Powyższe wyniki wskazują, iż w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę, podanie kryzantaspazy domięśniowo w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> x 6 dawek pozwala na zastąpienie pojedynczej dawki PEG-asparaginazy. Analizując profil bezpieczeństwa leczenia w oparciu o wyniki omawianej pracy, nie stwierdzono innych niż spodziewane zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występowały reakcje alergiczne, które dotyczyły 6/55 (10,9%), ponadto zareportowano również przypadki hiperglikemii, które wystąpiły u 6/55 (10,9%) chorych oraz jeden przypadek zapalenia trzustki w 1 stopniu nasilenia. Nie odnotowano przypadków zgonów, krwawienia, zakrzepicy, hiperlipidemii, kwasicy ketonowej.

Podobne wnioski przedstawił w swojej pracy *Tong 2014*, wskazując, iż kontynuacja leczenia Erwinase® u dzieci, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości (alergica kliniczna lub cicha inaktywacja) na PEG-asparaginazę pozwala na uzyskanie aktywności kryzantaspazy na poziomie uznawanym za terapeutyczny. Do badania włączono łącznie 59 dzieci z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych zgodnie z protokołem DCOG-ALL-10. Kryzantaspazę podawano domięśniowo w dawce 20 000 IU/m<sup>2</sup> trzy razy w tygodniu w schemacie M/W/F przez dwa tygodnie (6 dawek) w celu zastąpienia każdej przewidzianej protokołem leczenia dawki PEG-asparaginazy. W czasie pierwszych dwóch tygodni trwania badania wszystkie dzieci otrzymały planowane 6 dawek kryzantaspazy. **U 55/57 (96%) dzieci poziom aktywności kryzantaspazy przekraczał rekomendowany jako zapewniający osiągnięcie celu terapeutycznego leczenia L-asparaginazą poziom aktywności wynoszący co najmniej 100 U/L oraz 57/57 (100%) prób co najmniej 50 U/L**. Wśród 65% oraz 85% chorych uczestniczących w badaniu poziom aktywności kryzantaspazy wynosił odpowiednio  $\geq 100$  U/L oraz  $\geq 50$  U/L. Mediana aktywności L-asparaginazy po 48 h po podaniu leku wynosiła 183 U/L oraz 93 U/L po 72 godzinach od podania Erwinase®. łącznie u dwóch pacjentów 2/59 (3%) odnotowano wystąpienie jawnej reakcji nadwrażliwości po podaniu kryzantaspazy, ponadto u dwóch chorych wystąpił przypadek poważnego zapalenia trzustki, który stanowił bezpośrednią przyczynę dla przerwania leczenia Erwinase®. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperglicydemia oraz hipercholesterolemia w

<sup>1</sup> Należy podkreślić, iż kryteria włączenia do badania obejmowały wiek  $>1$  do  $<30$  roku życia, jednakże ostatecznie do badania włączono chorych w wieku od 2 do 18 roku życia

1 oraz 2 stopniu nasilenia wynosił odpowiednio 32% oraz 37%. Przypadki zakrzepicy jak również hiperamonemii w 3 lub 4 stopniu nasilenia wystąpiły u 9% chorych przyjmujących Erwinase®.

Celem pracy *Vrooman 2015* była ocena skuteczności kryzantaspazy podawanej domięśniowo, rozumianej jako uzyskanie aktywności kryzantaspazy powyżej rekomendowanego progu wynoszącego  $\geq 0,10$  IU/mL po 48 h od podania 5 dawki Erwinase®. Próg ten uznawany jest jako wystarczający aby osiągnąć cel terapeutyczny w postaci całkowitej deplecji asparaginy. Do badania włączono 30 dzieci i młodych dorosłych z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną<sup>2</sup>, u których w czasie leczenia wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę. Kryzantaspazę podawano domięśniowo w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> trzy razy w tygodniu w schemacie M/W/F przez dwa tygodnie (6 dawek) w celu zastąpienia każdej przewidzianej protokołem leczenia dawki PEG-asparaginazy. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była ocena odsetka chorych, u których po 48 godzinach od podania 5 dawki Erwinase® uzyskano nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy **wynoszący co najmniej 0,1 IU/ml (osiągnięto cel terapeutyczny)**. **Po 5 dawce Erwinase® odsetek pacjentów, którym w czasie 48 h po podaniu Erwinase®, u których osiągnięto minimalny, uznawany za wystarczający poziom aktywności kryzantaspazy wynosił 83%**. Drugorzędowy punkt końcowy tj. odsetek chorych, u których  $\geq 0,10$  IU/mL po 72 h od podania 6 dawki leku udało się uzyskać u 43% chorych.

Wyniki wskazują, iż w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę, podanie kryzantaspazy dożylnie w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> x 6 dawek pozwala na zastąpienie pojedynczej dawki PEG-asparaginazy. Analizując profil bezpieczeństwa kryzantaspazy w oparciu o wyniki omawianej pracy, nie stwierdzono wystąpienia, innych niż dotychczas zidentyfikowane zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, jednakże ze względu na nieznaczoną wielkość populacji badanej uznano, iż zaraportowana w badaniu częstość występowania AE nie jest reprezentatywna.

Celem pracy *Vrooman 2010* było porównanie efektywności leczenia Erwinase® podawanej jako kontynuacja u części chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez *Escherichia coli*. z grupą chorych, u których nigdy nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy. Do badania włączono 215 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Pacjentów leczono zgodnie z protokołem DFCI 00-01. W czasie leczenia u 45 pacjentów doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazę, podczas gdy u pozostałych 170 chorych nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną formę *E.coli*-asparaginazy. Spośród 45 chorych, u których doszło do wystąpienia jawnej reakcji alergicznej 42 zmieniono leczenie na kryzantaspazę podawaną w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> i.m dwa razy w tygodniu. W okresie obserwacji wynoszącym 5,4 roku przeżycie wolne od zdarzeń wynosiło 86% w grupie pacjentów leczonych kryzantaspazą oraz 81% w grupie pacjentów leczonych natywną postacią *E.coli*-asparaginazy ( $p = 0,55$ ). **Kontynuacja leczenia Erwinase® u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę pozwala na uzyskanie porównywalnego przeżycia wolnego od zdarzeń jak w grupie chorych, u których nie doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości**. Ponadto w badaniu, wykazano, iż podanie Erwinase® pozwoliło na uzyskanie aktywności kryzantaspazy  $\geq 0,1$  IU/ml u 89% chorych. Co więcej, pożądana aktywność enzymu dzięki zmianie leczenia na kryzantaspazę została osiągnięta u 16/19 (84%) chorych, którzy nigdy nie osiągnęli aktywności uznawanej za wystarczającą do całkowitej deplecji asparaginy. Podczas leczenia kryzantaspazą odnotowano łącznie 14 przypadków wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Umiarkowana do ciężkiej postać zapalenia trzustki, prowadząca do przerwania leczenia wystąpiła u 2 pacjentów leczonych, łagodny przypadek zapalenia trzustki u jednego chorego. Nie odnotowano przypadków zakrzepicy/krwawienia podczas trwania badania.

Wyniki przedstawione w ramach próby klinicznej *Vrooman 2013* wskazują, iż kontynuacja leczenia kryzantaspazą w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> podawaną dwa razy w tygodniu, u pacjentów, u których wystąpiła cicha inaktywacja – w czasie leczenia natywną *E.coli*-asparaginazą znacząco poprawia wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń, które w tej grupie oszacowano na 95% (95% CI: 68; 99), podczas gdy w grupie chorych, u których nie zmieniano leczenia w przypadku wystąpienia cichej inaktywacji wynosi ono 76% (95% CI: 38; 92).

#### ***Wpływ zmniejszonej liczby dawek L-asparaginazy na wielkość uzyskanych efektów terapeutycznych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej***

Wartości terapeutycznej płynącej z leczenia L-asparaginazą nie kwestionuje żaden przedstawiciel środowiska medycznego, dlatego też brak jest prac, w których próbowano by prospektywnie ocenić, jakie konsekwencje kliniczne spotkają pacjenta, u którego konieczne jest skrócenie przewidywanego protokołem leczenia L-asparaginazą.

Autorzy niniejszego przeglądu zidentyfikowali łącznie trzy prace opublikowane w wersji pełnotekstowej (*Larson 1998*, *Silverman 2001*, *Storrington 2009*) oraz jedno streszczenie (*Ogawa 2005*), których autorzy na drodze retrospektywnej analizy danych pacjentów próbowali oszacować wpływ zmniejszenia liczby dawek L-asparaginazy na wyniki pacjentów w leczeniu

ostrej białaczki limfoblastycznej. We wszystkich zidentyfikowanych pracach widoczne jest istotne pogorszenie w zakresie efektów zdrowotnych (EFS, OS, LFS), u chorych, którym nie podano wszystkich planowanych dawek L-asparaginyzy.

W badaniu *Larson 1998* w którym populację docelową stanowili pacjenci dorośli leczeni zgodnie z protokołem w CALGB 881 wykazano, iż 3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS), w grupie chorych, którzy przyjęli wszystkie czternaście zaplanowanych dawek L-asparaginyzy wynosiło 55% (95% CI:44;65), podczas gdy w grupie pacjentów którzy przyjęli 7-10 dawek L-asparaginyzy jedynie 38% (95% CI: 16; 66). Mediana czasu wolnego od zdarzeń białaczkowych była ponad trzykrotnie krótsza w grupie chorych, u których podano jedynie 7-10 z 14 zaplanowanych dawek L-asparaginyzy i wyniosła 1,4 lata, w porównaniu z medianą dla grupy, która przyjęła wszystkie czternaście dawek, która wyniosła 5,1 roku.

Praca *Ogawa 2005* dotyczyła oceny skuteczności leczenia 770 dzieci z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych w ramach protokołu leczenia TCCSG L99-15. Pacjentów podzielono na grupy względem ryzyka wznowy choroby uwzględniając grupę średniego ryzyka (SR) oraz wysokiego ryzyka (HR). L-asparaginazę podano łącznie w 9 dawkach w czasie indukcji leczenia niezależnie od grupy wyjściowego ryzyka. Autorzy badania w niniejszej pracy oceniali skutki przedwczesnego zakończenia leczenia L-asparaginazą. Chorych podzielono na dwie grupy: grupa A stanowili chorzy, którzy otrzymali co najmniej 50% z przepisanych dawek L-asparaginyzy, podczas gdy do grupy B przydzielono chorych, którym podano mniej niż 50% zalecanych dawek L-asparaginyzy. Analiza wyników przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą oraz całkowitego przeżycia wskazała na istotne pogorszenie wyników leczenia w grupie chorych, którym nie podano wszystkich przewidzianych protokołem dawek L-asparaginyzy.

Autorzy badania *Silverman 2001* w ramach analizy *post-hoc* oceniali wpływ skróconego czasu leczenia pacjentów L-asparaginazą na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych. Do badania włączono łącznie 386 chorych z ALL uprzednio nieleczonych. Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z zapisami protokołu *Dana-Farber 91-01*. W momencie analizy danych mediana czasu trwania obserwacji dla badania wynosiła 5 lat. Spośród 352 pacjentów, 43 (12%) otrzymało mniej niż 25 zaplanowanych dawek (tygodni) L-asparaginyzy, pozostałe 308 (88%) pacjentów otrzymało co najmniej 26 zaplanowanych dawek L-asparaginyzy. 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń w grupie pacjentów, u których L-asparaginazę stosowano krócej niż 25 tygodni było istotnie gorsze niż w grupie chorych, u których leczenie kontynuowano przez co najmniej 26 tygodni (73% vs 90%,  $p < 0,01$ ).

W próbie klinicznej *Storring 2009* jednym z celów pobocznych badania była ocena wpływu podania mniejszej liczby dawek L-asparaginyzy na uzyskane efekty kliniczne u dorosłych pacjentów z BCR-ABL negatywną ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych według zmodyfikowanego protokołu *Dana Farber 91-01*. Do badania włączono 85 chorych z ostrą białaczką limfocytową, BCR-ABL negatywnych w wieku od 18 do 65 roku życia. Zgodnie z schematem leczenia L-asparaginazę podawano w fazie indukcji remisji trwającej 4 tygodnie (jedna dawka *E.coli*-asparaginyzy wynosząca 25 000 IU/m<sup>2</sup> i.m., co tydzień w 4 tygodnia) oraz w fazie intensyfikacji leczenia trwającej 30 tygodni (*E.coli* asparaginaza w dawce 12, 500 IU/m<sup>2</sup> i.m. w dniach 1,8 oraz 15 na każdy cykl leczenia (21 dni)). Mediana okresu obserwacji wynosiła 48 miesięcy. Dwunastu pacjentów otrzymało jedynie 80% z przewidzianych protokołem leczenia dla fazy intensyfikacji leczenia dawek L-asparaginyzy (mediana – 31%, zakres: 6-73%) z powodu wystąpienia toksyczności. Przeprowadzona przez autorów badania analiza statystyczna wskazuje, iż pacjenci którzy przyjęli co najmniej 80% z zaplanowanych dawek L-asparaginyzy w czasie intensyfikacji leczenia mieli dużo lepsze rokowania niż pacjenci którzy przyjęli mniej niż 80% z zaplanowanych dawek leku. 3-letnie przeżycie całkowite (OS)  $p = 0,003$  jak również czas wolny od wznowy choroby (RFS),  $p = 0,002$  było istotnie statystycznie dłuższe w grupie chorych, którzy przyjęli co najmniej 80% z zaplanowanych dawek L-asparaginyzy w czasie intensyfikacji leczenia.

Podsumowując, z zebranych doniesień naukowych wynika, iż w przypadku braku możliwości zakończenia planowanego podania wszystkich dawek L-asparaginyzy m.in. z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości obserwowane efekty zdrowotne będą zdecydowanie gorsze od oczekiwanych. Kontynuacja leczenia Erwinase® stanowi jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na pozostałe dostępne typy L-asparaginaz pozwalającą na dokończenie leczenia L-asparaginazami.

#### **Poszerzona analiza bezpieczeństwa kryzantaspazy**

Profil bezpieczeństwa kryzantaspazy stanowił przedmiot wielu badań na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat. Jednak najbardziej reprezentatywne stają się najnowsze wyniki badania *Erwinia Treatment Master Protocol*, obejmujące łącznie niespełna 1 000 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem limfoblastycznym. Badaniem objęto zarówno dzieci jak i dorosłych, ponadto włączono pacjentów nowozdiagnozowanych jak również tych ze wznową choroby. Erwinase® podawano w dawce 25,000 IU/m<sup>2</sup> trzy razy w tygodniu (schemat M/W/F) przez okres dwóch tygodni w celu zastąpienia każdej dawki PEG-asparaginyzy. Wyniki badania potwierdzają dobrze znany profil bezpieczeństwa Erwinase®, autorzy podkreślają, iż nie odnotowano nieprzewidzianych reakcji/zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia kryzantaspazą. Najczęściej obserwowano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, która towarzyszyła około 13,6% chorych i nie przekraczała częstości

występowania obserwowanej w przypadku leczenia *E.coli*-asparaginazą. Pozostałe zdarzenia niepożądane tj. zdarzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, nudności, ból w podbrzuszu, biegunka), a także gorączka, zapalenie trzustki, hiperglikemia, infekcje występowały dużo rzadziej i dotyczyły mniej niż 5% chorych poddanych leczeniu kryzantaspazą. Możliwość podania Erwinase® pozwoliła większości chorych (77,6%) na przyjęcie wszystkich planowanych dawek L-asparaginazy.

## Wnioski

Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, którzy doświadczyli nietolerancji na pegylowaną formę *E coli* asparaginazy nie mają obecnie żadnej innej opcji terapeutycznej, pozwalającej na zakończenie pełnego kursu leczenia a tym samym, utrzymanie długotrwałej, całkowitej remisji choroby. W związku z powyższym, kryzantaspaza jest jedynym lekiem, który daje nadzieję na dłuższą, lepszą przyszłość pacjentów z ALL i powinna nadal stanowić standardową terapię refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

W świetle danych zgromadzonych w drodze przeglądu systematycznego literatury jak również ponad 30-letniej historii stosowania kryzantaspazy w warunkach praktyki klinicznej należy uznać, iż kryzantaspaza jest lekiem o udowodnionej skuteczności jak również dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa. Co więcej wartości terapeutycznej płynącej z leczenia L-asparaginazą nie kwestionuje żaden przedstawiciel środowiska medycznego.

W sytuacji hipotetycznego braku finansowania Erwinase® należy spodziewać się istotnego pogorszenia uzyskiwanych dotychczas wyników leczenia pacjentów z ALL.

Podsumowując, dalsze finansowanie leczenia kryzantaspazą u chorych, u których doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez *E.coli* jest niezbędne w celu umożliwienia chorym uzyskania całkowitej, długotrwałej remisji choroby, w sposób istotny zwiększając prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia.

W ramach wniosków końcowych warto również podkreślić, iż produkt leczniczy Erwinase® stanowił już przedmiot rozważań Prezesa Agencji, w rekomendacji nr. 194/2014 z dnia 4.08.2014 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: 91.) jako świadczenia gwarantowanego przez Agencję, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie Erwinase, przede wszystkim ze względu na fakt, iż „L--asparaginaza jest niezbędnym składnikiem schematów wielolekowych stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. U pacjentów u których wystąpi nadwrażliwość na natywną postać asparaginazy otrzymywaną z *Escherichia coli* oraz na jej pegylowaną formę, że jedyną opcją terapeutyczną, umożliwiającą kontynuację zaplanowanej terapii z zastosowaniem L-asparaginazy, staje się Erwinia L-asparaginaza, ze względu na jej immunologiczną odrębność w odniesieniu do tego enzymu, uzyskiwanego z *Escherichia coli*. Ponadto zdaniem eksperta klinicznego brak dostępności Erwinia L-asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej” [11].

## 1. METODYKA

### 1.1. Cel

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [7];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [8];
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest odpowiedź na pytanie czy kontynuacja leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza) będącego składnikiem terapii złożonej (polichemioterapii) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których doszło do wystąpienia nadwrażliwości na PEG-asparaginazę (definiowaną jako alergię kliniczną lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez *E. coli*?

**Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu chorób rzadkich związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu.**

Biorąc pod uwagę powyższe, zdecydowano o przeprowadzeniu przeglądu doniesień naukowych, którego celem jest określenie, czy skrócenie czasu podawania/liczby dawek L-asparaginazy, w przypadku braku możliwości jej kontynuowania (m.in. na skutek wystąpienia reakcji nadwrażliwości) związane jest z uzyskaniem gorszych wyników leczenia. Cel ten ma zobrazować skale niezaspokojonej potrzeby medycznej w przypadku braku finansowania/dostępu do produktu leczniczego Erwinase®.

### 1.3. Metody identyfikacji badań

### 1.4. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Biorąc pod uwagę dwa powyżej opisane cele analizy klinicznej zdecydowano o przeprowadzeniu dwóch odrębnych przeglądów systematycznych jednego dla ocenianej interwencji/drugiego dla „komparatora”.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do przeglądu systematycznego dla Erwinase®/„komparatora” zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu badań dla Erwinase®

| Parametr                     | Kryteria włączenia   | Kryteria wyłączenia   |
|------------------------------|--|---|
| <b>Populacja (wskazanie)</b> | Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną (dorośli, dzieci), u których wystąpiła nadwrażliwość (definiowana jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”)* na pegylowaną asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i>   | Pacjenci leczeni w ramach I linii leczenia kryzantaspazą  |
| <b>Interwencja</b>           | Erwinase® (kryzantaspaza) podawana jako składnik polichemioterapii w dawce 10 000-25 000 IU/m <sup>2</sup> domięśniowo lub dożylnie <sup>3</sup> co najmniej raz w tygodniu  | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia  |
| <b>Wyniki</b>                | Nadir aktywności L-asparaginazy (nadir serum asparaginase activity, NSAA);<br>Całkowita remisja choroby (complete continuous remission, CCR);<br>Wznowa choroby (relapse);<br>Czas do wznowy choroby (time to relapse, TTR);<br>Przeżycie wolne od zdarzeń (event free survival, EFS);<br>Przeżycie wolne od choroby (disease free survival, DFS);<br>Przeżycie wolne od wznowy choroby (recurrence free survival, RFS);<br>Przeżycie całkowite (overall survival, OS);<br>Bezpieczeństwo. | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia np. PK, immunogenność <sup>4</sup>                 |
| <b>Typ badań</b>             | Prospektywne badania kliniczne, w których celem badania była ocena skuteczności/bezpieczeństwa Erwinase®   | Badania retrospektywne  |
| <b>Status publikacji</b>     | Prace opublikowane w formie pełnotekstowej   | Prace, których wyniki dostępne są jedynie w formie abstraktów, posterów konferencyjnych, listów |

\* obok badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, zdecydowano się również przedstawić wyniki dwóch prac Vrooman 2010 oraz Vrooman 2013, w których eksperymentalne protokoły leczenia zakładały podawanie Erwinase® po wystąpieniu nadwrażliwości na natywną L-asparaginazę, celem takiego postępowania przy założeniu, iż pomiędzy L-aspa produkowanymi przez *E.coli* zachodzą reakcje nadwrażliwości, to istnieje prawdopodobieństwo, iż podanie Erwinase® w po natywnej *E.coli* stanowi korzystniejszą opcję terapeutyczną minimalizując ryzyko reakcji nadwrażliwości. Badania te są szczególnie ważne, gdyż po pierwsze wskazują na istotną korzyść z monitorowania skuteczności L-aspa w czasie rzeczywistym (Vrooman 2013) oraz iż wystąpienie reakcji nadwrażliwości i zmiana leczenia na Erwinase® pozwala na uzyskanie równie zadowalających efektów leczenia, jak w grupie chorych, u których w całym czasie leczenia nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-aspa (Vrooman 2010)

<sup>3</sup> Stosowana w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi (nie określono protokołu leczenia)

<sup>4</sup> Badania oceniające własności farmakokinetyczne oraz immunogenność poszczególnych L-asparaginaz opisano w rozdziale „Historia Kryzantaspazy”

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedynie badania jednoramienne, w których oceniano efektywność kliniczną stosowania kryzantaspazy, jako składnika wchodzącego w skład polichemioterapii we wnioskowanej populacji.

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla „komparatora”

| Parametr                     | Kryteria włączenia  | Kryteria wyłączenia  |
|------------------------------|---|--|
| <b>Populacja (wskazanie)</b> | Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną (dzieci, dorośli)  | Inni niż zdefiniowani w kryteriach włączenia   |
| <b>Interwencja</b>           | L-asparaginaza stosowana zgodnie z zaplanowanym protokołem leczenia (pełna liczba dawek)  | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia   |
| <b>Komparatory</b>           | Podanie mniejszej niż przewidywana liczby dawek L-asparaginazy/<br>Przedwczesne przerwanie leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy  | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia   |
| <b>Wyniki</b>                | Całkowita remisja choroby (complete continous remission, CCR);<br>Wznowa choroby (relapse);<br>Czas do wznowy choroby (time to relapse, TTR);<br>Przeżycie wolne od zdarzeń (event fre survival, EFS);<br>Przeżycie wolne od choroby (disease free survival, DFS);<br>Przeżycie wolne od wznowy choroby (reccurence fre survival, RFS);<br>Przeżycie całkowite (overall survival, OS);<br>Bezpieczeństwo. | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia<br>(parametry PK, PD etc)                           |
| <b>Typ badań</b>             | Badania prospektywne,<br>badania retrospektywne   | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia   |
| <b>Status publikacji</b>     | Prace opublikowane w formie pełnotekstowej  | Prace, których wyniki dostępne są jedynie w formie abstraktów, posterów konferencyjnych, listów. |

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
  - profil bezpieczeństwa Erwinase® wg ChPL;
  - informacje na temat bezpieczeństwa stosowania Erwinase® skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
  - badania oceniające bezpieczeństwo terapii Erwinase® na dużych liczebnie populacjach;

Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i interwencji.

#### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi HTA (zwanymi kiedyś Wytycznymi AOTM) [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego



problemu decyzyjnego. W tym celu przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library ;
  - CRD (Center for Reviews and Dissemination), złożoną z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) i Health Technology Assessment (HTA) Database.

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews);
- inne przeglądy doniesień (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Ostatnie wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 22.10.2015 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (██████████). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

#### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:

- Medline przez PubMed;
- Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono do dnia 22.10.2015 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (██████). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji oraz statusu publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [8].

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji przeszukano rejestr badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). W procesie wyszukiwania przeprowadzonego dnia 22.10.2015 r. użyto następujących haseł kwerendy: *Erwinia AND asparaginase*. W wyniku wyszukiwania łącznie zidentyfikowano 21 publikacji. Cztery prace zostały opisane jako zakończone oraz spełniały kryteria włączenia do przeglądu dla Erwinase® przedstawione w rozdziale 1.4. Wyniki dwóch wymienionych prac zostały opublikowane w wersji pełnotekstowej, wyniki pozostałych prac odnaleziono jedynie w formie streszczenia.

Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) spełniające kryteria włączenia do analizy

| Numer NCT   | Populacja  | Interwencja  | Status publikacji  |
|-------------|--|--|--|
| NCT00537030 | 59 chorych z ALL, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna) na PEG-asparaginazę (co najmniej 2 stopnia wg NCI-CTC), produkowaną przez <i>E. coli</i> . | Sześć dawek Erwinase® podawanej i.m. w ilości 25 000 IU/m <sup>2</sup> w schemacie M/W/F co dwa tygodnie aby zastąpić każdą dawkę PEG-asparaginazy | Wyniki badania zostały opublikowane w pracy <i>Salzer 2013</i> |

| Numer NCT   | Populacja   | Interwencja  | Status publikacji   |
|-------------|---|--|---|
| NCT00590915 | Pacjenci z ALL/LBL których wystąpiła nadwrażliwość na PEG-asparaginazę (alergia kliniczna) co najmniej 2 stopnia wg NCI-CTC)  | Erwinase® podawano i.v. lub i.m. w dawce 25 000 IU/m <sup>2</sup> w schemacie M/W/F co dwa tygodnie aby zastąpić każdą dawkę PEG-asparaginazy              | Wyniki badania zostały opublikowane w pracy <i>Plourde 2014</i>                                     |
| NCT00506597 | 33 pacjentów z ALL/LBL, u których wystąpiła nadwrażliwość na asparaginazę (alergia kliniczna) co najmniej 2 stopnia wg NCI-CTC), produkowaną przez <i>E. coli</i> . | Sześć dawek Erwinase® podawanej i.m. lub s.c. w dawce 25 000 IU/m <sup>2</sup> w schemacie M/W/F co dwa tygodnie aby zastąpić każdą dawkę PEG-asparaginazy | Wyniki na stronie <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> [opisano w ramach PAB] |
| NCT01643408 | 30 pacjentów z ALL/LBL, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna) na L-asparaginazę (co najmniej 2 stopnia wg NCI-CTC) produkowaną przez <i>E.coli</i>  | Erwinase podawano i.v. w dawce 25 000 IU/m <sup>2</sup> w schemacie M/W/F co dwa tygodnie  | Wyniki badania zostały opublikowane w pracy <i>Vrooman 2015</i>                                     |

## 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc

od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego. Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

### **1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna**

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

## 2. WYNIKI WYSZUKIWANIA

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie sześć opublikowanych w formie pełnotekstowej<sup>5</sup> prac, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania kryzantaspazy stanowiącej składnik polichemioterapii w populacji pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez *E.coli* (definiowanej jako alergica kliniczna lub „cicha inaktywacja”):

- Tong 2014 [38, 41];
- Salzer 2013 [90];
- Plourde 2014 (EMTP) [38];
- Vrooman 2010 [43];
- Vrooman 2013 [42];
- Vrooman 2015 [44]

Badanie EMTP skupiało się na wyłącznie na ocenie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Erwinase®, dlatego też wyniki tej pracy przedstawiono w rozdziale „Poszerzona analiza bezpieczeństwa”.

W przeprowadzonym odrębnie dla „komparatora” wyszukiwaniu zidentyfikowano łącznie trzy prace, pozwalające na ocenę wpływu przedwczesnej dyskontynuacji leczenia asparaginazą / zmniejszenia ilości dawek L-asparaginazy na prognozy/wyniki pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną:

- Larson 1998 [45];
- Silverman 2001 [47];
- Storrington 2009 [48].

Dodatkowo zdecydowano się przedstawić zidentyfikowane w ramach przeglądu niesystematycznego prace dotyczące wpływu intensyfikacji leczenia L-asparaginazami na wielkość uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych poświęconych ocenie efektywności klinicznej Erwinase® w wnioskowanym wskazaniu.

Ponadto, w ramach wprowadzenia do analizy głównej przeprowadzono przegląd doniesień naukowych, przedstawiający historię L-asparaginaz, ze szczególnym uwzględnieniem badań dotyczących stosowania kryzantaspazy wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Celem rozdziału wprowadzającego jest pokazanie odbiorcy istoty leczenia z udziałem L-asparaginaz jako składnika polichemioterapii, ze szczególnym uwzględnieniem istniejących różnic pomiędzy kryzantaspazą a L-asparaginazami produkowanymi przez *Escherichia coli*.

---

<sup>5</sup> Wyniki badań dostępne jedynie w formie streszczenia (Ogawa 2014, Okusanya 2015) przedstawiono krótko w rozdziale Dyskusja.

### 3. HISTORIA KRYZANTASPAZY

#### 3.1. Wstęp

- **Od ponad 40 lat L-asparaginaza nieprzerwanie stanowi podstawę leczenia chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną. W tym czasie prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego w Polsce w populacji pediatrycznej wzrosło z 19,6% do 86,2%. Doskonałe wyniki terapii zawdzięcza się ciągłym modyfikacjom protokołów leczenia**

Historia leczenia z wykorzystaniem L-asparaginaz sięga lat 60-tych ubiegłego stulecia, kiedy to *Broome* wskazał [22], iż inhibicja asparaginy w komórkach białaczkowych świnki morskiej wiąże się z utratą zdolności do wzrostu guza. Pierwsze eksperymenty kliniczne z udziałem asparaginazy podawanej w dawce 12,000 IU/m<sup>2</sup> wprowadzonej na etapie indukcji remisji w leczeniu nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej pozwalały na uzyskanie remisji choroby (CR) u 62,5% dzieci leczonych [24]. Autorzy pracy *Ortega 1977* [30] przeprowadzili eksperyment, w którym wykazali, iż dodanie L-asparaginazy do stosowanej ówczesnie winkrystyny oraz prednizonu w sposób istotny zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej remisji choroby nie zwiększając istotnie ryzyka wystąpienia najczęściej raportowanych działań niepożądanych. Odsetek pacjentów z całkowitą remisją choroby w przypadku leczenia skojarzonego winkrystyna-prednizon (ówczesny standard leczenia) zgodnie z danymi literaturowymi wynosił od 83-95%, podczas gdy autorzy badania *Ortega 1977*, modyfikując leczenie poprzez dodanie L - asparaginazy uzyskali odsetek całkowitej remisji choroby (CCR) na poziomie 93% [30]. Podobnie wyniki randomizowanej próby klinicznej *Wehinger 1981* [127] porównującej efekty leczenia dodania L-asparaginazy, obok stosowanego prednizonu oraz winkrystyny w fazie indukcji leczenia w porównaniu z podaniem jedynie leczenia skojarzonego prednizon-winkrystyna pozwoliło na otrzymanie całkowitej remisji (CCR) u 54% (5/13) pacjentów przyjmujących L-asparaginazę, podczas gdy w grupie chorych przyjmujących w indukcji jedynie prednizon-winkrystynę odsetek ten wynosił 15,4% (2/13).

Wszystkie L-asparaginazy są białkami o dużej masie cząsteczkowej oraz obcym biologicznie pochodzeniu, dlatego też, iż podawanie związane jest z ryzykiem reakcji ze strony układu immunologicznego gospodarza. Ze względu na efekt przeciwciała te określa się jako przeciwciała neutralizujące (ang. NAB). Wystąpienie reakcji nadwrażliwości u chorych jest równoznaczne z brakiem dalszej skuteczności leczenia L-asparaginazą i wymaga konieczności zmiany rodzaju L-asparaginazy na inną. Częstość występowania reakcji nadwrażliwości na L-asparaginazę zależy od fazy leczenia jak również zastosowanego protokołu leczenia. Dane literaturowe wskazują, iż u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną wynosi ona od 3% do 35% [22]. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości prowadzi do konieczności zaprzestania leczenia daną L-asparaginazą, co negatywnie wpływa na wyniki leczenia. Dzięki istnieniu kryzantaspazy, która jest enzymem immunologicznie odrębnym od L-asparaginaz produkowanych przez *Escherichia coli* możliwe jest kontynuowanie leczenia w grupie pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na formy L-asparaginaz produkowane przez *E.coli* (w tym nadwrażliwość na PEG-aspa). Najistotniejszym jest fakt, iż leczenia pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy *E. coli* wymagająca zmiany leczenia na Erwinase® wyniki leczenia są równie satysfakcjonujące jak wyniki w grupie pacjentów, u których nigdy nie doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości [42].

Jedynie w części przypadków pojawienie się przeciwciał przeciwko L-asparaginazie bezpośrednio koreluje z wystąpieniem alergii klinicznej. Istnieje również zjawisko cichej inaktywacji (ang. *silent inactivation*), tj. powstania przeciwciał przeciwko L-asparaginazie bez towarzyszących jej objawów klinicznych. Według ekspertów jest to zjawisko jeszcze groźniejsze od jawnej klinicznej reakcji alergicznej, gdyż nie dając żadnych objawów zmniejsza szanse chorego na uzyskanie długotrwałej całkowitej remisji choroby. Udowodniono bowiem, iż wytworzenie się przeciwciał skierowanych przeciwko L-asparaginazie jest bezpośrednio związane ze zmniejszonym efektem anty-białaczkowym [22].

Obecnie w celu monitorowania aktywności L-asparaginazy wykorzystuje się oznaczanie przeciwciał przeciwko L-asparaginazie lub też bardziej powszechnie oznaczanie aktywności asparaginazy. **Uznaje się, iż aktywność asparaginazy  $\geq 100$  IU/L pozwala na całkowitą deplecję asparaginy, zapewniając optymalne wyniki leczenia, co oznacza, iż poziom aktywności asparaginazy  $< 100$  IU/L należy uznać za niewystarczający, aby uzyskać optymalną skuteczność.**

Aktualnie w większości protokołów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej zaleca się monitorowanie aktywności L-asparaginazy/oznaczanie przeciwciał, i w przypadku wystąpienia tzw. *cichej inaktywacji* definiowanej jako obecność przeciwciał przeciwko L-ASPA/ spadek poziomu aktywności L-APSA poniżej 100 IU/L.

W Polsce trwają obecnie prace nad wprowadzeniem ogólnopolskiego systemu monitorowania aktywności L-asparaginazy w czasie rzeczywistym u chorych leczonych na ostrą białaczkę limfoblastyczną.

### 3.2. Pierwsze doniesienia dotyczące efektywności kryzantaspazy

- **Wprowadzenie kryzantaspazy dało możliwość kontynuacji leczenia L-asparaginazą w grupie chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez *Escherichia coli***
- **Dzięki możliwości zastosowania Erwinase® zdecydowana większość chorych mogła z powodzeniem zakończyć planowany cykl leczenia L-asparaginazą, uzyskując optymalne wyniki leczenia**

Pierwsze doniesienia dotyczące stosowania kryzantaspazy w literaturze medycznej pojawiły się na przełomie lat 80/90 tych ubiegłego wieku. Autorzy pracy *Eden 1990* [24] oceniali toksyczność stosowania kryzantaspazy, w porównaniu z natywną formą *E.coli*-asparaginazy wśród dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Obie L-asparaginazy podawano w dawce 6 000 IU/m<sup>2</sup> trzy razy w tygodniu przez trzy tygodnie. Badanie zostało zaprojektowane w taki sposób, aby porównać bezpieczeństwo ocenianego leku do innych L-asparaginaz, jednakże liczbę otrzymanych przypadków estymowano w taki sposób, aby to bezpośrednie porównanie było możliwe. Badanie obejmowało 758 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych protokołem UKALL-VIII. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy względem rodzaju przyjmowanej L-asparaginazy. Część pacjentów poddana została leczeniu z udziałem natywnej *E.coli*-asparaginazy (N=275), pozostali leczeni byli kryzantaspazą (N=483).

Podawanie *E.coli*-asparaginazy związane było z częstszym występowaniem neurotoksyczności, zapalenia trzustki oraz zagrażającym życiu przypadkom sepsy (odpowiednio 4%, 2% oraz 20%) w porównaniu z przyjmowaniem kryzantaspazy (2%, 0% oraz 18%). W badaniu tym wskazano również, iż w okresie obserwacji wynoszącym 4,5 roku nie odnotowano istotnych różnic w zakresie EFS pomiędzy poszczególnymi typami L-asparaginaz (brak szczegółowych danych w postaci odsetka).

Tabela 4. Wyniki badania Eden 1990

| AE, n (%)                       | Eden 1990                               |                          |
|---------------------------------|---|--------------------------|
|                                 | <i>E. coli</i> -asparaginaza<br>N = 275 | Kryzantaspaza<br>N = 483 |
| Śpiączka + drgawki              | 12 (4,4)                                | 10 (2,1)                 |
| Jawne krwawienie podczas sepsy  | 12 (4,4)                                | 16 (3,3)                 |
| Hyperfibrynogenemia             | 6 (2,2)                                 | 2 (0,4)                  |
| Ostre zapalenie trzustki        | 5 (1,8)                                 | 0 (0,0)                  |
| Reakcje anafilaktyczne          | 1 (0,4)                                 | 1 (0,2)                  |
| Cukrzyca                        | 4 (1,5)                                 | 1 (0,2)                  |
| Powiększenie wątroby            | 3 (1,1)                                 | 3 (0,6)                  |
| Zgon z powodu toksyczności      | 10 (3,6)                                | 9 (1,9)                  |
| Ciężka sepsa (w fazie indukcji) | 56 (20,4)                               | 87 (18,0)                |

Kolejna praca opublikowana przez *Billett 1992* [20] stanowiła retrospektywnie zebrany zbiór danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kryzantaspazy podawanej domięśniowo w populacji 31 chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez *E.coli*. Odsetek chorych, u których po zastosowaniu kryzantaspazy wystąpiły reakcje nadwrażliwości (alergie kliniczne) wynosił 22,6%. U dwóch pacjentów, zareportowano wystąpienie reakcji alergicznych o charakterze miejscowym, podczas gdy u 5 o charakterze ogólnoustrojowym. Żadna z odnotowanych reakcji alergicznych nie wymagała hospitalizacji pacjenta. Większość z raportowanych zdarzeń niepożądanych miały charakter miejscowy (pokrzywka, obrzęk) i ustępowało po podaniu difenhydraminy. Możliwość kontynuacji leczenia kryzantaspazą, a w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na natywną *E.coli*-asparaginazę pozwoliło na zakończenie planowanego cyklu leczenia L-asparaginazą u 94% chorych.

### 3.3. Parametry farmakokinetyczne kryzantaspazy są różne od własności L-asparaginaz produkowanych przez *Escherichia coli*

- Każda z dostępnych obecnie L-asparaginaz różni się pod względem własności farmakokinetycznych. Dlatego też, konieczne jest ustalenie optymalnej dawki kryzantaspazy w drodze eksperymentów klinicznych

Wyniki przeprowadzonego we latach 90-tych badań autorstwa *Asselin* [17, 18], których celem było porównanie własności farmakokinetycznych trzech dostępnych na rynku typów L-asparaginaz wskazują na ich odmienne własności farmakokinetyczne.

Badanie przeprowadzono w latach 1987-1991 na liczącej 37 grupie pacjentów leczonych zgodnie z protokołem DFCI 87-001. W ramach badania chorych losowo przydzielono do jednej z trzech grup w zależności od rodzaju przyjętej L-asparaginazy: natywna *E.coli*-asparaginaza, PEG-asparaginaza oraz kryzantaspaza. Dawkowanie poszczególnych interwencji wynosiło: 25 000 IU/m<sup>2</sup>, 2 500 IU/m<sup>2</sup> oraz 25 000 IU/m<sup>2</sup>. Wszystkie interwencje podawano domięśniowo jako pojedynczą iniekcję w dniu pierwszym trwającego przez pięć dni okresu



badawczego. Próbkę osocza pobierano codziennie przez kolejne 26 dni indukcji leczenia. Wyniki przeprowadzonej przez autorów badania analizy statystycznej wskazują, iż okres półtrwania Erwinase® jest istotnie krótszy niż analogiczny okres półtrwania natywnej *E.coli*-asparaginazy ( $p < 0,001$ ). Podobnie okres półtrwania natywnej *E.coli*-asparaginazy jest znacząco krótszy niż PEG-asparaginazy ( $P < 0,0001$ ). Porównywane trzy preparaty różniły się również czasem trwania deplecji asparaginazy ( $p < 0,01$ ). Aktywność L-asparaginazy w osoczu utrzymująca się na poziomie  $> 0,01$  IU/ml u pacjentów przyjmujących PEG-asparaginazę wynosiła 26 dni, podczas gdy aktywność enzymatyczna po podaniu odpowiednio natywnej *E.coli*-asparaginazy oraz kryzantaspazy zaniknęła po odpowiednio 13 oraz 8 dniach.

Autorzy innej pracy *Albertsen* [13, 14] w swoich badaniach pojęli się oceny własności farmakokinetycznych kryzantaspazy podawanej dożylnie w ramach protokołu NOHO 92 ALL. Badaniem objęto łącznie 13 dzieci, wśród których stosowano kryzantaspazę w dawce wynoszącej  $30\,000$  IU/m<sup>2</sup> w czasie 3 h infuzji w ramach indukcji remisji. Wyniki badania pokazały, iż okres półtrwania po podaniu dożylnym kryzantaspazy jest jeszcze krótszy niż po podaniu domięśniowym i wynosi 0,64 h (zakres: 3,7-9,3).

Tak więc, kryzantaspaza charakteryzuje się istotnie krótszym okresem półtrwania w porównaniu z L-asparaginazami produkowanymi przez *E.coli*. Dlatego też podawanie identycznych dawek leku, nie uwzględniając różnic w własnościach farmakokinetycznych może skutkować brakiem dostatecznej (terapeutycznej) deplecji asparaginazy, a tym samym przekładać się na gorszy efekt kliniczny. **Konieczne jest, zatem ustalenie w drodze eksperymentów klinicznych skutecznej dawki oraz częstości podawania kryzantaspazy, bazując na oznaczeniu aktywności L-asparaginazy, zapewniającej wystarczającą deplecję asparaginazy.**

Tabela 5. Porównanie parametrów farmakokinetycznych dostępnych typów L-asparaginaz – *Asselin* [17, 18]

| Parametr  | <i>E. coli</i> -asparaginaza<br>N = 17 | PEG-asparaginaza<br>N = 10 | Kryzantaspaza i.m.<br>N = 10 |
|---|--|----------------------------|------------------------------|
| Okres półtrwania; średnia (SD)                            | 1,28 (0,35) dni                        | 5,73 (3,24) dni            | 0,65 (0,13) dni              |
| Deplecja asparaginazy (zakres)                            | 14-23 dni                              | 26-34 dni                  | 7-15 dni                     |
| Wartość szczytowa ( <i>peak</i> ) aktywności asparaginazy | 24-48 h                                | 72-96 h                    | W czasie 24 h                |

W badaniu *Asselin* [17, 18], wykazano również, iż w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na natywną formę *E.coli*-asparaginazy dochodzi do zmiany parametrów farmakokinetycznych L-asparaginaz. Najistotniejszym jest fakt, iż w przypadku wystąpienia jawnej reakcji nadwrażliwości na natywną formę L-asparaginazy produkowaną przez *E coli* obserwuje się redukcję okresu półtrwania zarówno dla samej natywnej postaci jak również dla PEG-asparaginazy, która zgodnie ze starszymi protokołami leczenia stosowana jest w przypadku reakcji alergicznych na natywną formę *E.coli* asparaginazy, a to z kolei może wpłynąć na skrócenie czasu całkowitej deplecji asparaginazy (a tym samym na osiągnięcie celu terapeutycznego).

Tabela 6. Wpływ reakcji nadwrażliwości na okres półtrwania L-asparaginaz – *Asselin* [17, 18]

| Radzaj ASPA                        | Okres półtrwania<br>(dane literaturowe) | Okres półtrwania w przypadku reakcji nadwrażliwości na <i>E cali</i> . *N = 5 |
|------------------------------------|---|---|
| Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza | 1,28 (0,35) dnia                        | Nieoznaczalny   |
| PEG-asparaginaza                   | 5,73 (3,24) dnia                        | 1,82 (0,3) dnia   |

\* nadwrażliwość na natywną formę *E.coli* asparaginazy

W świetle wyników badania porównującego parametry farmakokinetyczne różnych typów L-asparaginaz konieczne stało się określenie odpowiedniej dawki kryzantaspazy, pozwalającej na uzyskanie optymalnych wyników leczenia.

Autorzy pracy *Pinheiro 1999* [32] podjęli w drodze eksperymentu próbę określenia optymalnej dawki Erwinase®, która to pozwoli na uzyskanie podobnej aktywności L-asparaginazy obserwowanej dla natywnej *E.coli*-asparaginazy. Do badania włączono 21 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem limfoblastycznym leczonych zgodnie z protokołem BFM-95. Wszyscy pacjenci otrzymali L-asparaginazę w dawce 10 000 IU/m<sup>2</sup> w dniu 8,11,15 oraz 18 fazy indukcji zgodnie z obowiązującymi zapisami protokołu. W fazie reindukcji zdecydowano się podwoić dawkę podając wszystkim pacjentom 20 000 IU/m<sup>2</sup> kryzantaspazy trzy razy w tygodniu (schemat M/W/F) rozpoczynając od 8 dnia protokołu przez trzy kolejne tygodnie. Spośród 21 pacjentów włączonych do leczenia 18 otrzymało pełne 9 dawek Erwinase®. Dane pochodzące z przeanalizowania 108 próbek osocza (od 21 pacjentów) wskazują, iż dwa dni po podaniu kryzantaspazy średni poziom aktywności L-asparaginazy wynosił 156 IU/L (<20-539). Odsetek pacjentów, u których aktywność kryzantaspazy osiągnęła poziom  $\geq 100$  IU/ml wynosił 67%. Uznano zatem, iż kryzantaspaza podawana w dawce 20 000 IU/m<sup>2</sup> trzy razy w tygodniu może zostać uznana za farmakokinetyczny odpowiednik dla dawki 10 000 IU/m<sup>2</sup> x 4 natywnej *E.coli*-asparaginazy.

### 3.4. Kryzantaspaza jest enzymem immunologicznie odrębnym od L-asparaginaz produkowanych przez *E.coli*

- Kryzantaspaza jest cząsteczką immunologicznie odrębna od L-asparaginaz produkowanych przez *E.coli*, dzięki czemu może być z powodzeniem stosowana jako zamiennik w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na wszystkie rodzaje *E.coli* –asparaginazy,
- Istnieją również dowody naukowe, wskazujące, iż częstość występowania reakcji nadwrażliwości w czasie leczenia Erwinase® jest niższa niż w przypadku pozostałych dostępnych L-ASPA produkowanych przez *E.coli*

Kryzantaspaza jest cząsteczką immunologicznie odrębną od L-asparaginaz produkowanych przez *E.coli*, dzięki czemu może być z powodzeniem stosowana jako zamiennik w przypadku wytworzenia się przeciwciał skierowanych przeciwko *E.coli* –asparaginazom w czasie trwania leczenia.

Analizie poddano próbki osocza pochodzące od 16 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych protokołem BFM-95, u których wykryto obecność przeciwciał skierowanych przeciwko natywnej formie *E.coli* asparaginazy.

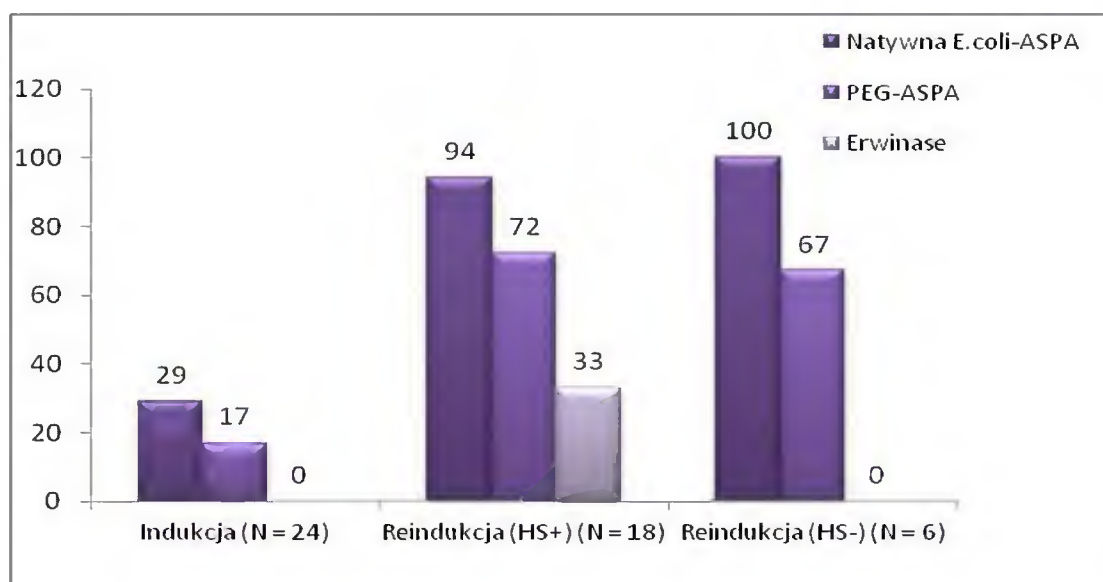
U jedenastu spośród 16 chorych wystąpiła reakcja nadwrażliwości (alergia kliniczna). Wyniki badania wskazują, iż u 9/11 chorych stwierdzono obecność przeciwciał reagujących krzyżowo z preparatami zawierającymi w składzie natywną postać *E.coli*-asparaginazę (Medac, Kidrolase), ponadto w przypadku 6/11 próbek stwierdzono również reakcje krzyżową z PEG-asparaginazą.

U pięciu z grupy 16 chorych wystąpiła tzw. *cicha inaktywacja* w czasie leczenia *E.coli*-asparaginazą. Wyniki badania wskazują, iż u 4/5 chorych stwierdzono obecność przeciwciał reagujących krzyżowo z preparatami zawierającymi w składzie natywną postać *E.coli*-asparaginazę (Medac, Kidrolase) jak również reakcje krzyżową z PEG-asparaginazą [37]. Nie zaobserwowano zjawiska reakcji krzyżowej z produktem zawierającym w składzie kryzantaspazę [37].

Tabela 7. Wyniki oceny reakcji krzyżowej przeciwciał pomiędzy różnymi typami L-asparaginaz [37]

| Wystąpienie alergii klinicznej | Liczba próbek, w których wystąpiła reakcja krzyżowa z przeciwciałami <i>E.coli</i> |           |            |           |
|--------------------------------|--|-----------|------------|-----------|
|                                | Medac®   | Oncaspar® | Kidrolase® | Erwinase® |
| Brak<br>N = 5                  | 4  | 4         | 4          | 0         |
| Obecna<br>N = 11               | 9  | 6         | 9          | 0         |

Podobne badanie, którego celem była ocena występowania reakcji krzyżowych pomiędzy poszczególnymi typami L-asparaginaz przeprowadził Wang 2003 [34]. Do badania włączono łącznie 22 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem Hodgkina leczonych zgodnie z protokołem *St Jude Children Research Hospital*. Zgodnie z zapisami protokołu wszyscy pacjenci przyjmowali natywną *E.coli*-asparaginazę w dawce 10 000 IU/m<sup>2</sup> i.m. w łącznej liczbie dawek wynoszących dziewięć w fazie indukcji i reindukcji leczenia. Kolejno w fazie kontynuacji L-asparaginazę przyjmowano raz w miesiącu przez okres siedmiu miesięcy. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości leczenie zmieniano na kryzantaspazę w dawce identycznej jak dawka natywnej *E.coli*-asparaginazy. W przypadku kolejnego epizodu alergii podawano PEG-asparaginazę w dawce 2 5000 IU/m<sup>2</sup>. W czasie każdej z faz leczenia monitorowano wystąpienie przeciwciał anty-ASPA. Po zakończeniu fazy indukcji u żadnego pacjenta nie nastąpiła konieczność zmiany leczenia L-asparaginazą. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko natywnej *E.coli*-asparaginazie stwierdzono u 29% leczonych, u 17% leczonych wystąpiła reakcja krzyżowa z PEG-asparaginazą. Obecności przeciwciał skierowanych przeciwko Erwinase® nie stwierdzono. W fazie reindukcji u 18 pacjentów wystąpiła konieczność zmiany leczenia na Erwinase®. Wyniki drugiego pomiaru wskazują, iż u 94% chorych stwierdzono przeciwciała przeciwko natywnej *E.coli* asparaginazy. Odsetek chorych u których stwierdzono obecność przeciwciał anty-Erwinia wynosił 33%, podczas gdy odsetek pacjentów u których wykryto przeciwciała anty PEG-asparaginazie - 72%. Wśród pacjentów, u których w czasie leczenia nie doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości również obserwowano obecność przeciwciał przeciwko natywnej *E.coli*-asparaginazie oraz PEG-asparaginazie ale nie przeciwko Erwinase®. Podsumowując, zjawisko reakcji krzyżowej występuje tylko pomiędzy rodzajami L-asparaginaz produkowanych przez *Escherichia coli*. *Erwinia*-asparaginaza dzięki swoim odrębnym własnościom immunologicznym, może być z powodzeniem stosowana w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez *E.coli*.



HS+: obecność reakcji nadwrażliwości, HS-: brak reakcji nadwrażliwości

**Rysunek 1. Reakcje krzyżowe pomiędzy poszczególnymi typami L-asparaginaz (Wang 2003)**

Powyższe wyniki znajdują potwierdzenie w obserwacjach opisanych m.in. w pracy *Panyosan 2004* [31], której wyniki pokazały, iż kontynuacja leczenia Erwinase®, w chorych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna) na PEG-asparaginazę, u których wykryto obecność przeciwciał anty *E.coli*-ASPA w okresie leczenia wynoszącym 30 miesięcy wiąże się z wystąpieniem 3/115 zdarzeń białaczkowych (HR = 0,6) podczas gdy w grupie u których nie wystąpiła jawna reakcja nadwrażliwości (obecne przeciwciała) i u których kontynuowano leczenie PEG-asparaginazą liczba zdarzeń białaczkowych wynosiła 13/81 (HR = 3,2). Potwierdza to fakt, braku reakcji krzyżowej pomiędzy *E.coli*/PEG-asparaginazą a kryzantaspazą, gdyż w przypadku jej istnienia nie udałooby się uzyskać tak dobrych wyników leczenia.

Wyniki badania *Vrooman 2010* [42] potwierdzają, iż Erwinase® pozwala na przywrócenie skutecznej aktywności L-asparaginazy (kryzantaspazy). Wśród 38 pacjentów, u których doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości na *E.coli* asparaginazę oraz którym zmieniono leczenie na Erwinase® mediana aktywności kryzantaspazy po trzech dniach od podania leku wynosiła 0,247 IU/ML, a odsetek pacjentów, u których uzyskano aktywność powyżej poziomu uznawanego za wystarczający aby osiągnąć deplecję asparaginy - 83%.

Podsumowując, pomiędzy natywną a pegylowaną formą L-asparaginazy produkowanej przez *E.coli* istnieje zjawisko reakcji krzyżowej, oznacza to, iż przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na natywną *E.coli*-asparaginazę z dużym prawdopodobieństwem zastąpienie jej przez formę PEG-asparaginazy będzie nieskuteczne (ze względu na wystąpienie reakcji krzyżowej). Nie stwierdzono reakcji krzyżowej pomiędzy L-asparaginazami produkowanymi przez *E.coli* a kryzantaspazą. Zjawisko to można wytłumaczyć istnieniem różnic w zakresie budowy pomiędzy L-asparaginazami produkowanymi przez *Escherichia coli* a tą pozyskiwaną z *Erwinia chysanthemi*.

### **3.5. Niższa skuteczność kryzantaspazy w porównaniu z natywną formą *E.coli*-asparaginazy wynikała z niedostosowania dawkowania/częstości podania do jej własności farmakokinetycznych**

- Wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną natywnej formy *E.coli*-asparaginazy oraz kryzantaspazy podawanej w tych samych dawkach w leczeniu I linii ostrej białaczki limfoblastycznej stanowią namacalny dowód przemawiający za koniecznością dopasowania dawki wynikającą z odmiennych parametrów farmakokinetycznych poszczególnych enzymów

Przeprowadzone w latach 2002-2007 badania porównujące efekty leczenia po podaniu identycznych dawek *E.coli* asparaginazy oraz kryzantaspazy wynoszących 10 000 IU/m<sup>2</sup> w ramach leczenia I linii ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego wskazują na gorszą skuteczność leczenia w przypadku stosowania kryzantaspazy [23, 29, 33, 27, 28].

Wyniki obu prac utrzymują, iż chory przyjmujący natywną formę *E.coli*-asparaginazy uzyskali wyższe odsetki odpowiedzi na leczenie niż pacjenci poddani terapii kryzantaspazą. Odsetek całkowitej remisji choroby w grupach wynosił odpowiednio 98,8% vs 96,2%. Co więcej uzyskana odpowiedź utrzymywała się w tej grupie u większego odsetka chorych w czasie trwania okresu obserwacji (72,5% vs 59,6%). Dodatkowo w obu włączonych badaniach stwierdzono, iż większy odsetek chorych, którzy osiągnęli 5-letni lub 6-letni EFS występował również w grupie chorych przyjmujących *E.coli* asparaginazę. Wartość hazardu względnego dla niepowodzenia uzyskania remisji, bądź nawrotu choroby lub zgonu w badaniu *Duval 2002* wynosi HR=1,59 (95% CI: 1,23;2,06). Większy odsetek chorych, którzy osiągnęli 5/6-letnie przeżycie całkowite, w badaniu 58881 zaobserwowano także w grupie chorych przyjmujących *E.coli*-ASPA względem chorych otrzymujących *Erwinia*-ASPA (83,2/83,9% versus 76,8/75,1%), natomiast hazard względny dla ryzyka zgonu wynosił 1,66 (95 CI%: 1,20;2,23).

Na podstawie wyników obu włączonych badań wykazano również, iż w grupie przyjmującej *Erwinia* asparaginazę częściej obserwowano nawrót choroby niż w grupie chorych otrzymujących *E.coli* asparaginazę (odpowiednio – badanie *Moghrabi 2007*: 10% versus 19%; badanie 58881: 34,5% versus. 23,1 %).

Tabela 8. Wyniki badania *Duval 2002* oraz *Moghrabi 2007*

| Parametr                                    | <i>Duval 2002 [23, 33]</i><br>(badanie 58881) <sup>^</sup> |                          |              | <i>Moghrabi 2007 [29]</i>                |                          |              |
|---|--|--------------------------|--------------|--|--------------------------|--------------|
|   | <i>E. coli</i><br>asparaginaza<br>N = 354                  | Kryzantaspaza<br>N = 346 | Wartość<br>p | <i>E coli</i><br>asparaginaza<br>N = 147 | Kryzantaspaza<br>N = 139 | Wartość<br>p |
| Nawrót choroby, n (%)                       | 77 (23,1)  | 110 (34,5)               | -            | (10)                                     | (19)                     | 0,02         |
| 5-letni odsetek nawrotów choroby, %         | 23,6   | 35,0                     | -            | -  | -                        | -            |
| 5 letni EF5 %, [5E]                         | 74 (2,4)   | 61 (2,7)                 | 0,0006       | 89 (3)                                   | 78 (4)                   | 0,01         |
| 6-letni EF5, % [5E]                         | 73 (2,4)   | 60 (2,6)                 | 0,0004       | -  | -                        | -            |
| 5 letni O5; %, [5E]                         | 83,2 (2)   | 76,8 (2,4)               | -            | -  | -                        | -            |
| 6-letni O5, % [5E]                          | 83,9 (2,0)   | 75,1 (2,3)               | 0,002        | -  | -                        | -            |
| Toksyczność, n (%)                          | 35 (24)**  | 14 (10)**                | <0,01        | -  | -                        | -            |
| Reakcje alergiczne, n (%)                   | 9 (2,5)  | 9 (2,6)                  | -            | 21 (14)**                                | 8 (6,0)**                | 0,03         |
| Zapalenie trzustki, n (%)                   | 1 (0,3)  | 3 (0,9)                  | -            | 9 (6,0)**                                | 3 (2,0)**                | 0,14         |
| Zakrzepica, n (%)                           | -  | -                        | -            | 7 (5,0)**                                | 1 (1,0)**                | 0,17         |
| Zaburzenia krzepnięcia, n (%)               | 107 (30,2)   | 41 (11,8)                | <0,0001      | -  | -                        | -            |
| Neurotoksyczność (III-IV stopień), n (%)    | 9 (2,5)  | 5 (1,4)                  | -            | -  | -                        | -            |
| Drgawki, n (%)                              | 6 (1,7)  | 1 (0,3)                  | -            | -  | -                        | -            |
| Cukrzyca wymagająca podania insuliny, n (%) | 5 (1,4)  | 2 (0,6)                  | -            | -  | -                        | -            |
| Hepatotoksyczność (III-IV stopień), n (%)   | 16 (4,5)   | 13 (3,8)                 | -            | -  | -                        | -            |
| Zakażenia (III-IV stopień), n (%)           | 18 (5,1)   | 16 (4,6)                 | -            | -  | -                        | -            |
| Zgon, n (%)                                 | 1 (0,3)  | 2 (0,6)                  | -            | -  | -                        | -            |

<sup>^</sup>W badaniu tym wyniki podawano łącznie dla wszystkich włączonych do grup pacjentów chorych na ALL jaki i chłoniaka limfoblastycznego. Chorzy na ALL stanowili 94% (334) pacjentów w grupie ASP *E.coli*, natomiast w grupie ASP *Erwinia* 92% (319) włączonych do niej chorych,

w tabeli przedstawiono wyniki w populacji chorych na ALL. ^^ dane podane dla wszystkich chorych włączonych do poszczególnych ramion (z uwzględnieniem chorych na chłoniaka): n1=346, n2= 354. ^^ ^ nieosiągnięcie remisji definiowane jako niepowodzenie uzyskania remisji choroby u chorego określanego po zakończeniu fazy indukcji-konsolidacji. ^^ ^^ dane pochodzą z publikacji *Vilmer 2000*.

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

W obu włączonych badaniach w grupie chorych przyjmujących kryzantaspazę rzadziej raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych względem *E.coli* asparaginazy. W badaniu *Moghrabi 2007* w grupie chorych otrzymujących Erwinase® względem grupy pacjentów stosujących natywną formę *E.coli*-asparaginazy rzadziej obserwowano objawy toksyczności (ogółem), alergię, zapalenia trzustki oraz zakrzepicę (kolejno: 10% vs. 24%; 6% vs. 14%; 2% vs. 6%; 1% vs. 5%), natomiast w badaniu 58881 rzadziej w tej grupie względem natywnej *E.coli* asparaginazy raportowano zaburzenia krzepnięcia krwi (11,8% vs. 30,2%), neurotoksyczność (w ¼ stopniu nasilenia) (1,4% vs. 2,5%), drgawki (0,3% vs. 1,7%), przypadki cukrzycy wymagające podania insuliny (0,6% vs. 1,4%) oraz w odniesieniu do toksyczności w obrębie wątroby i zakażenia w 3/4 stopniach nasilenia (odpowiednio: 3,8% vs. 4,5%; 4,6% vs. 5,1%).

Podsumowując, biorąc pod uwagę odmienne właściwości farmakokinetyczne *E. coli*-asparaginazy oraz Erwinase® konieczna jest modyfikacja dawki/ częstotliwości podawania kryzantaspazy, w taki sposób aby zapewnić uzyskanie celu terapeutycznego tj. całkowitej deplecji asparaginy.

Biorąc pod uwagę różnice z zakresie parametrów farmakokinetycznych poszczególnych L-asparaginaz, ustalono dawki ekwiwalentne leków, pozwalające na uzyskanie całkowitej deplecji asparaginy w czasie dwóch porównywalnych tygodni leczenia:

- *E.coli*-asparaginaza: 6 000 - 10 000 IU/m<sup>2</sup> co 2- 3 dni;
- PEG-asparaginaza 2 500 – 3 500 IU/m<sup>2</sup> co dwa tygodnie;
- Kryzantaspaza: 20 000 – 25 000 IU/m<sup>2</sup> co 2-3 dni przez dwa tygodnie w celu zastąpienia jednej dawki PEG-asparaginazy. [32]

### 3.6. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko L-asparaginazom związana jest z uzyskaniem gorszych efektów leczenia

- Wyniki badań pokazują, iż wytworzenie się przeciwciał przeciwko L-asparaginazie prowadzi do spadku aktywności enzymu, co w konsekwencji może prowadzić do pogorszenia wyników leczenia

L-asparaginaza jako białko pochodzenia bakteryjnego o wysokim ciężarze cząsteczkowym ma duży potencjał generowania odpowiedzi immunologicznej i może spowodować powstanie przeciwciał [22]. Przeciwciała te zmniejszają skuteczność asparaginazy przez zwiększenie klirensu asparaginazy i/lub neutralizowanie aktywności tego enzymu [80]. Przeciwciała anty-asparaginaza są głównym powodem oporności na leczenie asparaginazą a także są odpowiedzialne za wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

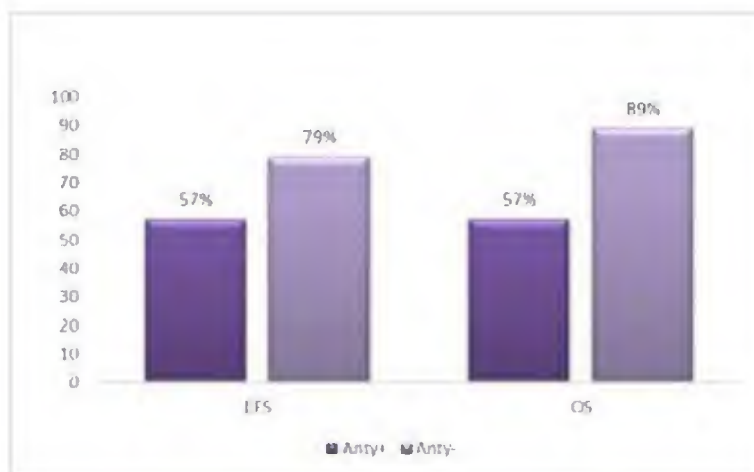
W wyniku odpowiedzi immunologicznej na L-asparaginazę może dojść do pojawienia się:

- objawów nadwrażliwości pod postacią reakcji miejscowych (rumień, obrzęk, świąd) lub objawów ogólnoustrojowych (wysypka, pokrzywka, duszność, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, a nawet wstrząs anafilaktyczny), 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. Uznaje się, iż obecność przeciwciał skierowanych przeciwko L-asparaginazie manifestuje się poprzez wystąpienie reakcji nadwrażliwości, jednakże zidentyfikowano również przypadki, gdy reakcja nadwrażliwości pojawiała się bez obecności przeciwciał;

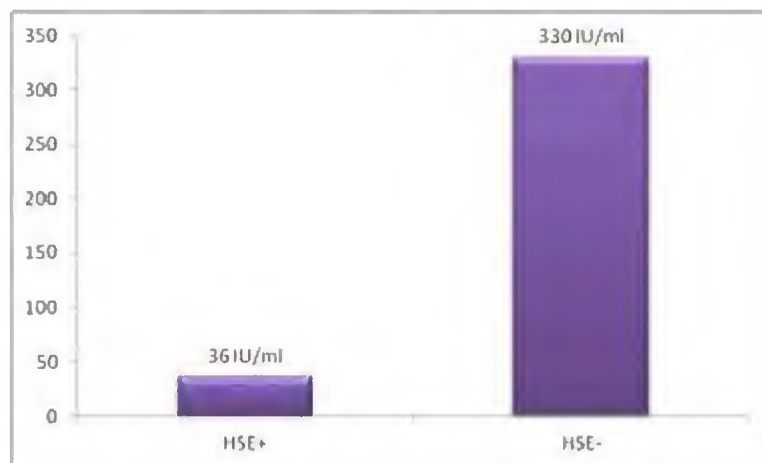
- inaktywacji enzymu i skrócenia jego okresu półtrwania, co powoduje obniżenie aktywności asparaginazy bez klinicznych objawów nadwrażliwości czyli, tzw. **cichą inaktywację (ang. „silent inactivaton”)**

Głównym celem badania przeprowadzonego przez Zalewska Szewczyk 2007 [36] była ocena wpływu wytworzenia się przeciwciał anti-ASPA na aktywności samego enzymu jak również uzyskane efekty zdrowotne. Badaniem objęto łącznie 47 dzieci leczonych zgodnie z protokołem BFM. Mediana okresu obserwacji wynosiła 30 miesięcy. Obecność przeciwciał anti-ASPA typu IgM oraz IgG w czasie indukcji stwierdzono w osoczu odpowiednio u 13/47 oraz 10/47 chorych, podczas gdy w fazie reindukcji leczenia u 19/47 oraz 20/47 pacjentów. U dzieci, u których doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwko L-asparaginazie odnotowano istotnie gorsze przeżycie wolne od zdarzeń jak również przeżycie całkowite. 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) wyniosło odpowiednio 57% w grupie pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała oraz 79% w ramieniu chorych u których nie doszło do wytworzenia się przeciwciał ( $P < 0,02$ ). Podobnie 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wyniosło odpowiednio 57% versus 89% ( $p < 0,01$ ).



Rysunek 2. Zależność pomiędzy wytworzeniem się przeciwciał anti-ASPA a efektami zdrowotnymi (Zalewska Szewczyk 2007)

W fazie reindukcji leczenia u 17/47 chorych doszło do wystąpienia jawnej klinicznie reakcji nadwrażliwości. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości wiązało się nierozłącznie ze spadkiem aktywności enzymu, mediana aktywność L-asparaginazy w tej grupie wynosiła zaledwie 36 IU/ml (co oznacza, iż była poniżej poziomu uznawanego za wystarczający w celu uzyskania dostatecznej deplekcji asparaginy), podczas gdy w grupie chorych, u których nie wystąpiły reakcje nadwrażliwości mediana ta była niespełna 10 krotnie wyższa i wynosiła 330 IU/ml ( $p = 0,0005$ ). Niską aktywność enzymatyczną stwierdzono u 73% chorych z obecnością przeciwciał, podczas gdy jedynie u 22% pacjentów, u których nie stwierdzono ich obecności ( $p = 0,004$ ).



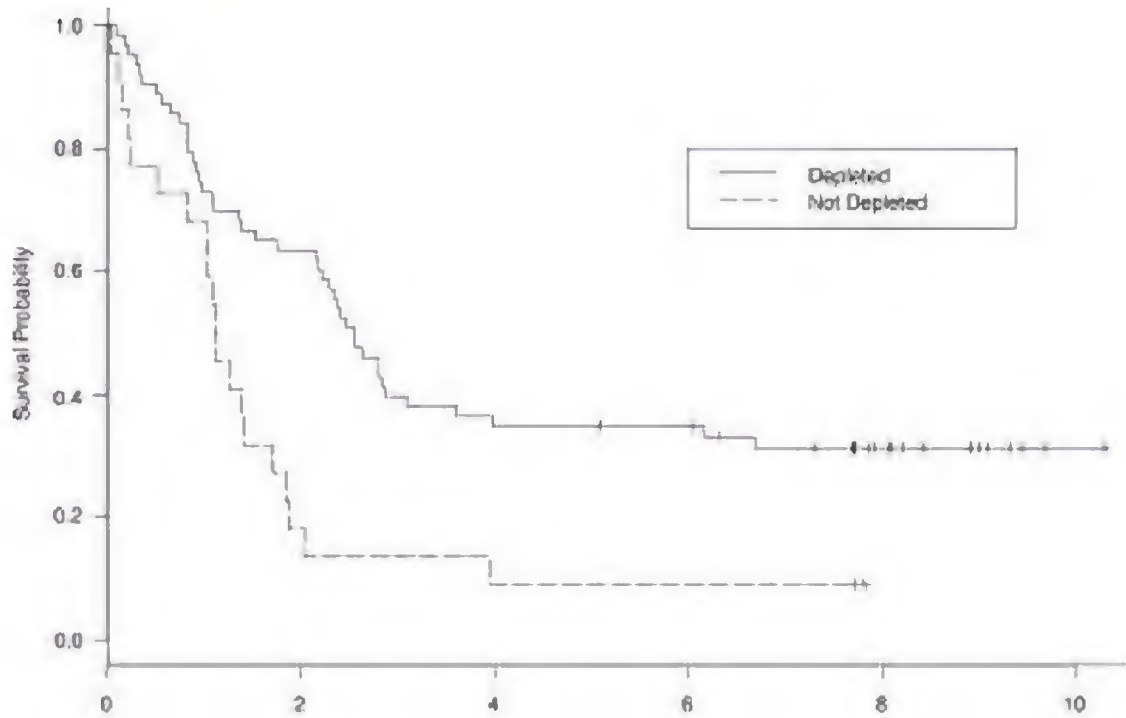
Rysunek 3. Mediana aktywności L-asparaginazy a wystąpienie reakcji nadwrażliwości (Zalewska Szewczyk 2007)

Przeciwciała skierowane przeciwko-asparaginazom redukują aktywność L-asparaginazy, co w konsekwencji może pogorszyć oczekiwaną skuteczność leczenia. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia przeciwciał dochodzi do zjawiska niewystarczającej deplecji asparaginy (całkowita deplecja asparaginy uznawana jest za cel leczenia L-asparaginazami), tj. aktywność asparaginazy utrzymuje się poniżej 100 IU/L [19, 36, 31]. Istnieją w literaturze medycznej dowody potwierdzające, iż brak wystarczającej deplecji asparaginy, skutkuje istotnie gorszymi efektami leczenia. Analiza danych z badania *Panosyan 2004* [31] wskazuje, w grupie pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciwko *E.coli*-asparaginazie, jedynie u jednej czwartej (24%) z nich aktywność L-asparaginazy była na poziomie oznaczalnym, podczas gdy w zdecydowanej większości przypadków (76%) poziom aktywności L-asparaginazy był nieznaczalny. Oznacza to, iż u zdecydowanej większości przypadków obecność przeciwciał jest równoznaczna z utratą skuteczności, a dalsze kontynuowanie leczenia daną L-asparaginazą nie przynosi oczekiwanej korzyści klinicznej.

Autorzy badania *Wetzler 2007* [35], którego celem było porównanie uzyskanych efektów leczenia (OS oraz DFS) u 85 dorosłych pacjentów z ALL leczonych zgodnie z protokołem CALGB 9511 pomiędzy grupą pacjentów, u których uzyskano/ nie uzyskano całkowitej deplecji asparaginy definiowanej jako uzyskanie aktywności L-asparaginazy wynoszącej co najmniej 0,03 IU/ml utrzymującej się przez 14 dni po podaniu co najmniej jednej z czterech planowanych dawek PEG-asparaginazy wykazali, iż brak wystarczającej deplecji asparaginy skutkuje uzyskaniem istotnie gorszych wyników leczenia. Hazard względy dla zgonu (OS) w grupie, która nie osiągnęła wystarczającej deplecji asparaginy, w porównaniu z grupą, dla której osiągnięto całkowitą deplecję asparaginy wynosi  $HR = 2,37$  (95% CI: 1,38; 4,09). Podobnie istotne gorsze wyniki w tej grupie obserwowano dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) -  $HR = 2,21$  (95% CI: 1,19; 4,13).



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza) w leczeniu astrej białaczki limfoblastycznej



Rysunek 4. Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego u chorych, u których uzyskano/ nie uzyskano całkowitej deplecji asparaginy (Wetzler 2007)

### 3.7. Kontynuacja leczenia kryzantaspazą u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazy pozwala na uzyskanie oczekiwanych efektów leczenia

- Wyniki badań pokazują, iż wystąpienie w trakcie leczenia *E.coli*-asparaginazą jawnej reakcji nadwrażliwości lub cichej inaktywacji w przypadku braku zmiany leczenia związane jest z istotnie gorszymi efektami leczenia;
- Wprowadzenie bieżącego monitorowania aktywności L-asparaginazy, w celu oceny skuteczności leczenia oraz w przypadku spadku aktywności enzymu kontynuacja leczenia Erwinase® powinna stanowić standard w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Istnieją trzy drogi postępowania w przypadku wykrycia oporności na L-asparaginazę produkowaną przez *E.coli*:

- Całkowite zaprzestanie stosowania L-asparaginazy, co związane jest z uzyskaniem istotnie gorszych efektów leczenia;
- Kontynuacja leczenia daną L-asparaginazą z jednoczesnym wprowadzeniem do leczenia produktów leczniczych łagodzących objawy reakcji nadwrażliwości;
- Zmiana L-asparaginazy produkowanej przez *E.coli* na kryzantaspazę.

Całkowite zaprzestanie leczenia L-asparaginazami nie stanowi odpowiedniej opcji terapeutycznej, ze względu na udowodniony gorszy wynik leczenia. Obecnie L-asparaginazy stanowią trzon leczenia chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną, co więcej brak jest technologii medycznej która mogłaby zastąpić L-asparaginazy, a jednocześnie pozwolić na uzyskanie tak dużych odsetków całkowitej remisji choroby, u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną.

Zastosowanie profilaktyki eliminującej objawy reakcji nadwrażliwości stanowi pewien rodzaj leczenia objawowego, nie rozwiązując nadal istniejącego problemu tj. braku całkowitej deplecji poziomu asparaginy a co za tym idzie nieskuteczności leczenia. Ponadto istnieją dowody naukowe, wskazujące iż kontynuacja leczenia L-asparaginazą zwiększa ryzyko wystąpienia toksyczności.

**Zmiana L-asparaginazy produkowanej przez *E.coli* na kryzantaspazę stanowi najbardziej odpowiednie postępowanie, ze względu na brak reakcji krzyżowej pomiędzy tymi dwoma produktami.** Istnieją w literaturze prace, potwierdzające, iż zmiana rodzaju L-asparaginazy na Erwinase® w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości pozwala na uzyskanie równie korzystnych efektów terapeutycznych, jak w przypadku chorych, u których przez cały okres trwania badania nie doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

Autorzy badania *Vrooman 2010* [42] porównali efekty kontynuacji leczenia kryzantaspazą u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości, i pacjentów, którzy kontynuowali leczenie natywną *E.coli*-asparaginazą. W badaniu udział wzięło 215 nowozdiagnozowanych dzieci wg protokołu *Dana-Farber* otrzymywali 30 dawek *E.coli*-asparaginazy. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazę leczenie zmieniano podając kryzantaspazę w dawce 25,000 IU/m<sup>2</sup> podawaną dwa razy w tygodniu co 3-4 dni. Łącznie u 45/215 pacjentów wystąpiła reakcja nadwrażliwości, 42/45 chorym zmieniono leczenie na kryzantaspazę. Dane dotyczące poziomu aktywności L-asparaginazy (ang. *nadir serum asparaginase activity*, NSAA) dostępne były dla 38 chorych, którym zmieniono leczenie. Wyniki wskazują, iż u 89% pacjentów, którym zmieniono leczenie na Erwinase® ponownie osiągnęło terapeutyczny poziom aktywności L-asparaginazy (>100 IU/l). Wyniki tej pracy pokazały również, iż w okresie leczenia wynoszącym 5,4 roku przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w grupie pacjentów, u których nie wystąpiły reakcje nadwrażliwości na L-asparaginazę wynosiło 81% i nie różniło się znacząco od przeżycia zaraportowanego dla grupy pacjentów, którym zmieniono leczenie na kryzantaspazę – 86%, p = 0,55.

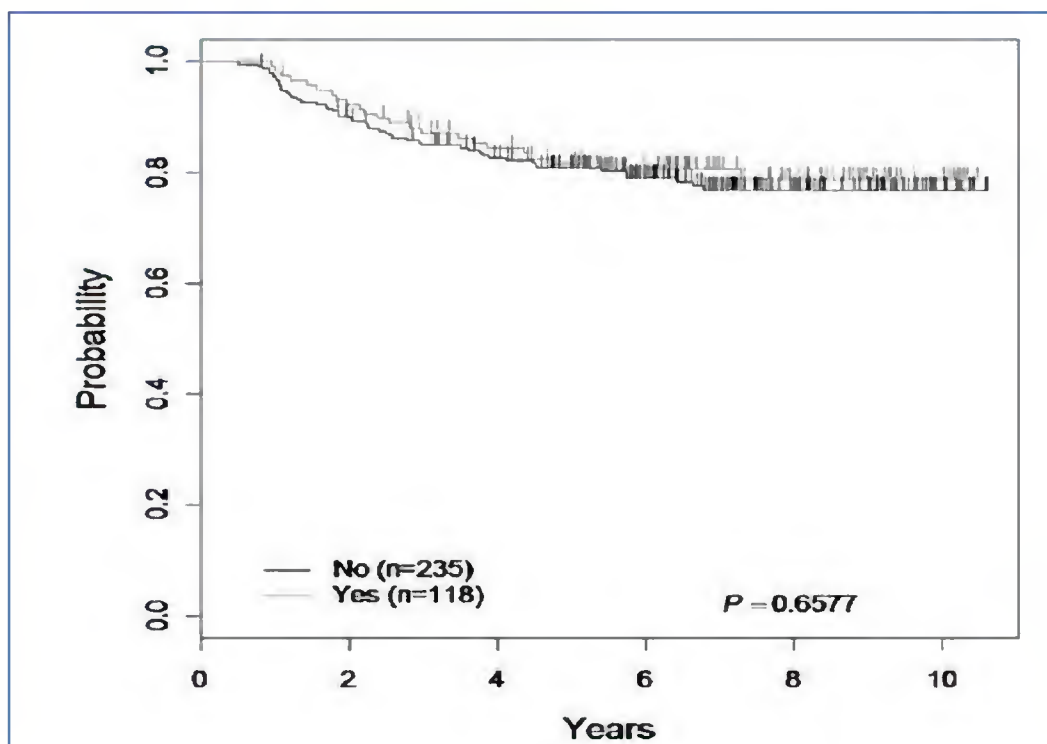
Również wyniki badania *Panosyan 2004* [31] przeprowadzonego przez *Childrens Oncology Goup* 1961 u dzieci z grupy wysokiego ryzyka potwierdzają istnienie korzyści klinicznej ze zmiany leczenia na Erwinase® w przypadku wystąpienia cichej inaktywacji. Do badania włączono ponad 1 000 dzieci. Początkowo pacjenci otrzymywali *E.coli*-asparaginazę w dawce 6 000 IU/m<sup>2</sup> w liczbie 9 dawek w fazie indukcji. Następnie pacjentów podzielono na dwie grupy: grupa chorych dobrze odpowiadających na leczenie kontynuowała leczenie *E.coli*-asparaginazą, grupa słabiej odpowiadająca na leczenie zmieniła leczenie na PEG-asparaginazę. Pacjentom, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości (alergia kliniczna) zmieniono leczenie na kryzantaspazę (6 000 IU/m<sup>2</sup>), niezależnie od obecności/braku przeciwciał. **Analiza cząstkowa obejmująca wyniki dla 280 pacjentów z okresie co najmniej 30 miesięcy po okresie indukcji, wykazała, iż pacjenci, u których wystąpiła cicha inaktywacja (definiowana jako stwierdzenie obecności przeciwciał przeciwko L-asparaginazie, bez towarzyszącej jawnej manifestacji reakcji nadwrażliwości) mieli istotnie wyższy odsetek zdarzeń białaczkowych w porównaniu do tych, u których wystąpiła jawna reakcja nadwrażliwości (tj. u których zmieniono leczenie na Erwinase®) (16% vs 2,6% HR = 3,2 p = 0,01).**

Tabela 9. Wyniki badania *Panosyan 2004*

| Grupa, pacjenci, u których wystąpił/a                     | Wyniki   |                              |                       |
|---|----------|------------------------------|-----------------------|
|   | N (%)    | Zmiana leczenia na Erwinase® | Zdarzenia białaczkowe |
| Brak reakcji nadwrażliwości (zarówno jawnej jak i cichej) | 57 (20)  | NIE                          | 5,2%                  |
| Alergia kliniczna   | 142 (51) | TAK                          | 3,5%                  |
| „Cicha inaktywacja”                                       | 81 (29)  | NIE                          | 16,0%                 |

Wyniki pracy *Vrooman 2013* [43] również wskazują na istnienie korzyści płynących z bieżącego monitorowania aktywności L-asparaginazy w czasie leczenia. W badaniu wzięło udział 492 dzieci i młodzieży z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych protokołem Dana-Farber 00-01. Jednym z celów badania było określenie korzyści z ciągłego monitorowania aktywności L-asparaginazy a w przypadku wystąpienia „cichej inaktywacji” zmiany leczenia na Erwinase® podawanej w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> dwa razy w tygodniu. Pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup. Jedna grupa dostawała L-asparaginazę w dawce stałej, druga grupa przyjmowała L-asparaginazę w dawce indywidualnie dobranej. W obu grupach monitorowano aktywność L-asparaginazy, jednakże jedynie w grupie pacjentów przyjmujących indywidualną dawkę w przypadku poziomu aktywności < 100 IU/L zmiano leczenie na Erwinase®. 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń w grupie pacjentów przyjmujących stałe dawki L-asparaginazy wynosiło 82% i było istotnie gorsze niż w grupie, w której istniała możliwość modyfikowania/zmiany leczenia na Erwinase® gdzie wynosiło 90% (p = 0,04). Autorzy otrzymane wyniki tłumaczą korzyściami wynikającymi z bieżącego monitorowania aktywności L-asparaginazy i wczesnym wychwyceniem momentu wystąpienia zjawiska „cichej inaktywacji” oraz natychmiastową zmianą leczenia na Erwinase®. W opisywanym badaniu wystąpienie cichej inaktywacji definiowano jako wystąpienie w dwóch następujących po sobie oznaczeniach aktywności asparaginazy o wartości poniżej 100 IU/ml lub wystąpienie w ramach jednego pomiaru aktywności asparaginazy poniżej 100 IU/ml z towarzyszącym pojawieniem się przeciwciałami. Wyniki tej pracy wskazują również, iż po zmianie stosowanego leczenia, na skutek wystąpienia cichej inaktywacji na Erwinase® u 17/19 pacjentów poziom aktywności powrócił do wartości zapewniających całkowitą deplecję asparaginy ( $\geq 100$  IU/l), podczas gdy 18 pacjentów, u których wystąpiła cicha inaktywacja, a grupie przydzielonej do stałej dawki L-asparaginazy nigdy nie wystąpiła alergia kliniczna a tym samym nigdy nie zastosowano u nich zmiany leczenia poziom aktywności L-asparaginazy był nieoznaczalny. Sytuacja ta przełożyła się na wyniki leczenia 5-letni EFS u pacjentów, u których monitorowano wystąpienie cichej inaktywacji i w przypadku jej wystąpienia zmieniono leczenie na Erwinase® sięgał 95%, podczas gdy w grupie pacjentów, u których również wystąpiła cicha inaktywacja, jednakże nadal kontynuowano leczenie *E.coli* asparaginazą 5-letnie EFS uzyskano u 76% chorych. NNT wynosi 5 co oznacza, iż poddając 5 pacjentów zmianie L-asparaginazy w przypadku wystąpienia cichej inaktywacji zapobiegnie się jednemu przypadkowi śmierci lub wznowcy choroby.

Wnioski z badania *Ko 2015* [26] potwierdzają wyniki zaobserwowane wcześniej, iż kontynuacja leczenia kryzantaspazą u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości pozwala na uzyskanie zbliżonych efektów leczenia jak w populacji chorych, u których w całym okresie trwania leczenia nie doszło wystąpienia reakcji nadwrażliwości. W badaniu udział wzięło 353 nowozdiagnozowanych dzieci zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka leczonych wg protokołu *Children Cancer Oncology Group*, poddanych leczeniu PEG-asparaginazą w dawce 2500 IU/m<sup>2</sup>. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę w fazie konsolidacji leczenie zmieniano podając kryzantaspazę podawaną w dawce 10,000 IU/m<sup>2</sup> podawaną co drugi dzień przez dwa tygodnie w celu zastąpienia jednej dawki PEG-asparaginazy (łącznie 6 dawek). Łącznie u 118/353 pacjentów wystąpiła reakcja nadwrażliwości, wymagająca zmiany leczenia na Erwinase®. Pozostałych 245/353 pacjentów kontynuowało leczenie PEG-asparaginazą. Autorzy porównali przeżycie wolne od zdarzeń w grupie chorych, u których na skutek wystąpienia reakcji nadwrażliwości konieczna była zmiana terapii na Erwinase® oraz grupy chorych, którzy cały okres badania otrzymywali PEG-asparaginazę. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) było podobne w obu grupach (80,8% vs 81,6%; p = 0,66) uzyskane wyniki pozwalają wyciągnąć wniosek, iż zmiana leczenia na Erwinase® pozwala na utrzymanie dobrych wyników leczenia.



Wykres 1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w grupie chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości wymagająca zmiany leczenia na Erwinase® oraz w grupie chorych, u których nie wystąpiła alergia i kontynuowali leczenie PEG-asparaginazą (*Ko 2015*)

Podsumowując, w świetle przedstawionych wyników badań istnieje konieczność monitorowania aktywności L-asparaginazy, a w przypadku wystąpienia „cichej inaktywacji” zmiany rodzaju stosowanej L-asparaginazy. Taki schemat postępowania pozwoli na uzyskanie optymalnych wyników leczenia u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

## 4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KRYZANTASPAZY W POPULACJI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA NADWRAŻLIWOŚĆ NA PEGYLOWANĄ ASPARAGINAZĘ PRODUKOWANĄ PRZEZ *ESCHERICHIA COLI*

### 4.1. Wyniki wyszukiwania

Odnaleziono trzy badania kliniczne<sup>6</sup>, których celem była ocena skuteczności klinicznej Erwinase® w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na PEG-asparaginazę:

- Salzer 2013 [90];
- Tong 2014 [38, 41];
- *Vrooman 2010 [42]*;<sup>7</sup>
- *Vrooman 2013 [43]*;
- Vrooman 2015 [44].

Celem badania *Salzer 2013* będącego poprawnie zaprojektowanym otwartym, badaniem klinicznym, przeprowadzonym w 31 ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych było zweryfikowanie czy podawanie Erwinase® (kryzantaspaza) domięśniowo w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> w schemacie M/W/F przez dwa tygodnie u pacjentów, u których wystąpiła alergia kliniczna (co najmniej 2 stopnia wg CTC) na PEG-asparaginazę pozwoli na uzyskanie poziomu aktywności asparaginazy wynoszącego co najmniej 100 IU/ml. **Taki poziom aktywności asparaginazy został uznany jak wystarczający, aby zapewnić sukces terapeutyczny tj. całkowitą deplecję asparaginy.**

Celem próby klinicznej *Tong 2014* będącej prospektywnym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym przeprowadzonym w dwóch ośrodkach na terenie Holandii była ocena efektywności klinicznej Erwinase® podawanej w dawce 20 000 IU/m<sup>2</sup> trzy razy w tygodniu przez kolejne dwa tygodnie do zakończenia 30-tygodniowego leczenia L-asparaginazą u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na PEG-asparaginazę.

Celem badania *Vrooman 2010* było zbadanie czy zmiana zastosowanie kryzantaspazy w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na natywną postać *E.coli*-asparaginazy pozwoli na uzyskanie efektów leczenia zbliżonych do tych obserwowanych u chorych, u których nigdy nie doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości wymagającej zmiany terapii.

Celem pracy *Vrooman 2013* była weryfikacja, czy istnieje korzyść kliniczna płynąca z indywidualnie dobranej dawki L-asparaginazy/modyfikacji leczenia L-ASPA w zależności od wyników pomiarów bieżącego monitorowania aktywności L-asparaginazy w porównaniu z podaniem stałej dawki L-asparaginazy bez względu na wyniki pomiarów aktywności enzymu u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych według protokołu DFCL-00-01.

Celem próby klinicznej *Vrooman 2015* było zbadanie czy kontynuacja leczenia kryzantaspazą podawaną dożylnie we wlewie trwającym 1 h w dawce wynoszącej 25 000 IU/m<sup>2</sup> w schemacie M/W/F (Poniedziałek, Środa, Piątek) co dwa tygodnie w przypadku nadwrażliwości na PEG-aspa (definiowanej jako alergia kliniczna) jako zastępstwo

<sup>6</sup> Praca *Plourde 2014* została przedstawiona w rozdziale Poszerzona analiza bezpieczeństwa

<sup>7</sup> Praca *Vrooman 2010* oraz *Vrooman 2013* przeprowadzona została na populacji chorych, u których kryzantaspaza podawana była po nadwrażliwości na natywną *E.coli*-asparaginazę, ze względu na takie zapisy protokołu, jednakże zdecydowano się ją przedstawić w celu ukazania pełniejszej oceny efektywności klinicznej kryzantaspazy

dla każdej przewidzianej w protokole dawki PEG-asparaginazy, pozwoli na osiągnięcie aktywności leku uznawanej za wystarczającą, aby zapewnić sukces terapeutyczny tj. całkowitą deplecję asparaginy.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy Salzer 2013 i Tong 2014

| Badanie                 | Salzer 2013  | Tong 2014  |
|-------------------------|--|--|
| Ocena wg AOTM           | IV A   | IV A   |
| Liczba ośrodków         | Wieloośrodkowe, n=31 (Stany Zjednoczone)   | Wieloośrodkowe, n=2 (Holandia)   |
| typ badania             | Jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne  | Jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne  |
| Metodyka                | NSAA $\geq 0,1$ IU/ml po 48 godzinach od podania dawki leku zostanie osiągnięty u co najmniej 70% pacjentów  | Brak danych  |
| hipoteza badawcza       |  |  |
| Oceniane punkty końcowe | <p><b>Pierwszorzędowe</b></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 48 godzinach <math>\geq 0,1</math> IU/ml</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia kryzantaspazą.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe</b></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 72 godzinach <math>\geq 0,1</math> IU/ml.</li> </ul> | <p><b>Pierwszorzędowe</b></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy (NSAA) <math>\geq 0,1</math> IU/ml po 48 h oraz 72 h;</li> <li>Przeciwciała anty-Erwinia asparaginaza</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia kryzantaspazą;</li> <li>wystąpienie cichej inaktywacji;</li> </ul> |
| Utrata z badania        | <ul style="list-style-type: none"> <li>N = 3 pacjentów*</li> </ul>   | Brak danych  |
| Rodzaj analizy          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena bezpieczeństwa : N = 58**</li> <li>Ocena parametrów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych: N = 53</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena skuteczności: N = 57</li> </ul>   |
| Źródła finansowania     | EUSA Pharma, National Institute of Health  | Kiko Foundation, EUSA Pharma, National Institute of Health, National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities   |
| Numer NCT               | NCT00537030  | Brak danych  |
| Publikacje do badania   | Salzer 2013 [90]   | Tong 2014 [38, 41]   |

\*dwóch pacjentów nie uwzględniono w ocenie efektywności klinicznej ze względu na błąd w zastosowanym leczeniu, chorym podano omyłkowo E.coli asparaginazę, jeden pacjent nie otrzymał leczenia kryzantaspazą; \*\* wszyscy którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę Erwinase®

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy *Vraaman 2010*, *Vraaman 2013* oraz *Vraaman 2015*

| Badanie                 | <i>Vraaman 2010</i>  | <i>Vraaman 2013</i>  | <i>Vraaman 2015</i>  |
|-------------------------|--|--|--|
| Ocena wg AOTM           | IV A   | II A   | IV A   |
| Liczba ośrodków         | Wieloośrodkowe   | Wieloośrodkowe   | Wieloośrodkowe (n = 10)  |
| typ badania             | Prospektywne badanie kliniczne z równoległą grupą kontrolną  | Randomizowana próba kliniczna (brak danych dotyczących rodzaju randomizacji)   | Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej  |
| Metodyka                |  |  |  |
| zaślepienie             | Badanie prowadzono w schemacie <i>open-label</i>   | Badanie prowadzono w schemacie <i>open-label</i>   | Badanie prowadzono w schemacie <i>open-label</i>   |
| hipoteza badawcza       | Brak danych  | <i>Superiority</i> w kontekście bezpieczeństwa (ID vs FD)  | Brak danych  |
| Oceniane końcowe punkty | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);</li> <li>• wznowa choroby; <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon;</li> </ul> </li> <li>• NSAA (3 dni) oraz NSAA (4 dni)</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje nadwrażliwości; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapalenie trzustki; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakrzepica;</li> <li>• Krwawienie;</li> <li>• Hiperglikemia.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wystąpienie cichej inaktywacji (SI);</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS); <ul style="list-style-type: none"> <li>• p przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); <ul style="list-style-type: none"> <li>• wznowa choroby; <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyczność związana z podaniem L-asparaginazy</li> </ul> | <p><b>Pierwszorzędowe</b></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 48 godzinach <math>\geq 0,1</math> IU/ml</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia kryzantaspazą;</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe</b></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <p>nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 72 godzinach <math>\geq 0,1</math> IU/ml</p> <p>przeciwciała przeciwko Erwinase®</p> |
| Utrata z badania        | Brak danych  | Brak danych  | TAK (n = 14)***  |
| Źródła finansowania     | <i>National Cancer Institute</i>   | <i>National Cancer Institute</i>   | <i>Jazz Pharmaceuticals</i>  |
| Numer NCT               | NCT00537030  | NCT00165178  | NCT01643408  |
| Publikacje do badania   | <i>Vraaman 2010</i> [42]   | <i>Vraaman 2013</i> [43]   | <i>Vraaman 2015</i> [44]   |

\*zaprezentowano jedynie te punkty końcowe, które odnosiły się do celu badania: \*\* w badaniu *Vraaman 2013* autorzy podani jedynie iż zastosowali losowy przydział pacjentów do grup, brak jest informacji odnośnie metody randomizacji oraz utraty chorych z badania, dlatego też w skali Jadad badanie to oceniano na 1/5 pkt.; \*\*\* liczba chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie Erwinase®

#### 4.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań *Salzer 2013* i *Tong 2014*

| Badanie             | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|---------------------|--|--|
| <b>Salzer 2013</b>  | Pacjenci w wieku >1 i <30 lat, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości stopnia (alergia kliniczna) $\geq 2$ (wg. NCI CTCAE) na PEG – asparaginazę i którym pozostał co najmniej jeden cykl terapii L-asparaginazą w ramach stosowanego protokołu leczenia (COG ALL) | Pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali Erwinase® lub u których w wywiadzie stwierdzono zapalenie trzustki stopnia $\geq 2$   |
| <b>Tong 2014</b>    | Pacjenci w wieku od 1 do 18 roku życia z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną<br>Dzieci, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na PEG-asparaginazę leczenia w ramach protokołu DCOG-ALL-10               | Nie podano   |
| <b>Vrooman 2015</b> | Pacjenci w wieku $\geq 1$ do $\leq 30$ roku życia z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości stopnia $\geq 2$ na PEG-asparaginazę (alergia kliniczna)   | Pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali Erwinase® lub u których w wywiadzie stwierdzono zapalenie trzustki stopnia $\geq 3$ , zakrzepica wymagająca podania antykoagulantów, krwawienie związane z leczeniem L-asparaginazami |

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów we włączonych badaniach klinicznych zostały dokładnie określone. W obu badaniach włączono pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę (alergia kliniczna – badania *Salzer 2013*, *Vrooman 2015*, alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja” – *Tong 2014*).

W próbie klinicznej *Salzer 2013* oraz *Vrooman 2015* podano kryteria wykluczenia z badania. Chorzy wcześniej leczeni Erwinase® lub ci, u których w wywiadzie raportowano wystąpienie zapalenia trzustki w co najmniej 2 (*Salzer 2013*) lub  $\geq 3$  (*Vrooman 2015*) stopniu nasilenia zostali wykluczeni z badania.

Łącznie do badania *Salzer 2013* włączono 58 pacjentów w wieku od 1 do 30 lat. Średni wiek chorych w momencie włączenia wynosił 9,7 lat. Większość chorych stanowili chłopcy (~60%). U niespełna 90% chorych dominowała białaczka z komórek B. Połowa pacjentów rozpoczęła leczenie L-asparaginazą w czasie od 0-3 miesięcy od diagnozy. Średnia liczba dawek PEG-asparaginazy wynosiła 3.

W ramach próby klinicznej *Tong 2014* włączono 59 dzieci. Mediana wieku chorych w momencie diagnozy wynosiła 7 lat (zakres: 1,8-17,5). Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia wynosiła 6 lat. Dziewczynki stanowiły 40% leczonych. Podobnie jak w badaniu *Salzer 2013* białaczka wywodziła się z linii komórek B.

Do badania *Vrooman 2010* łącznie włączono 215 dzieci w wieku od 1 do <10 roku życia, u których poziom leukocytów wynosił < 50 000 z białaczką z komórek B, z zajęciem CNS. Pacjentów leczono zgodnie z protokołem DFCI 00-01.

W czasie leczenia u 45 pacjentów doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazę, podczas gdy u pozostałych 170 chorych nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną formę *E.coli*-asparaginazy. Spośród 45 chorych, u których doszło do wystąpienia jawnej reakcji alergicznej 42 zmieniono leczenie na kryzantaspazę podawaną w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> i.m dwa razy w tygodniu. Dane dotyczące aktywności



kryzantaspazy dostępne były dla 38 chorych. U 5/14 pacjentów doszło do wystąpienia miejscowej reakcji alergicznej, podczas gdy 9 pozostałym zmieniono leczenie na skutek ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości.

Do badania *Vrooman 2013* włączono 492 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną w wieku od 1 do 18 roku życia. Pacjentów podzielono ze względu na grupy ryzyka. Grupa standardowego ryzyka obejmowała chorych pacjentów w wieku od 1-18 roku życia, u których liczba białych krwinek wynosiła <50 000, z komórek B, z zajęciem centralnego układu nerwowego. Pacjenci którzy nie spełniali powyższych kryteriów przydzieleni zostali do grupy wysokiego ryzyka. Chorzy, u których stwierdzono mutację w obrębie chromosomu *Philadelphia* przydzieleni zostali do grupy wysokiego ryzyka, w momencie uzyskania CR kwalifikowani zostali do przeszczepu.

Do badania *Vrooman 2015* włączono 30 pacjentów, z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną. Średni wiek chorych włączonych do badania wynosił 7,9 lat, niespełna 40% leczonych stanowiły dziewczynki/kobiety.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka pacjentów włączonych do badań *Salzer 2013, Tong 2014 oraz Vrooman 2015*

| Cecha populacji  | <i>Salzer 2013</i> | <i>Tong 2014</i> | <i>Vrooman 2015</i> |
|--|--------------------|------------------|---------------------|
| Liczebność, N  | 58                 | 59               | 30                  |
| Wiek, średnia w latach (SD), [zakres]                                  | 9,7 (5,20) [2-18]  | 7,0 [1,8-17,5]** | 7,90 (5,08) [1-17]  |
| Płeć żeńska (K), n (%)   | 24 (41,4)          | 23 (39)          | 11 (37)             |
| Rasa biała, n (%)  | 45 (77,6)          | Bd               | 25 (83)             |
| ALL z prekursorów komórek B, n (%)                                     | 51 (88)            | 53 (90)          | 23 (77)             |
| Immunotyp z komórek T, n (%)   | 7 (12)             | 6 (10)           | 6 (20)              |
| Czas od diagnozy 0-3 miesiące, n (%)                                   | 29* (50)           | Bd               | bd                  |
| Czas od diagnozy 4-6 miesiące, n (%)                                   | 26* (44,8)         | Bd               | bd                  |
| Czas od diagnozy 7-9 miesiące, n (%)                                   | 3* (5,2)           | Bd               | bd                  |
| Liczba dawek PEG-asparaginazy przed terapią Erwinase, mediana [zakres] | 3 [1-5]            | Bd               | bd                  |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\* mediana [zakres], w momencie diagnozy

Tabela 14. Charakterystyka pacjentów włączonych do badań *Vrooman 2010 oraz Vrooman 2013*

| Cecha populacji                       | <i>Vrooman 2010</i>         |               | <i>Vrooman 2013</i>    |
|---------------------------------------|-----------------------------|---------------|------------------------|
|                                       | <i>E.coli</i> -asparaginaza | Kryzantaspaza | L-asparaginaza (FD/ID) |
| Liczebność, N                         | 170                         | 42            | 492                    |
| Wiek, mediana w latach (SD), [zakres] | 4 (1-17)                    | 5,5 (1-17)    | 4,75 (1-17,8)          |

| Cecha populacji                                      | Vrooman 2010                    |                 | Vrooman 2013           |
|--|---------------------------------|-----------------|------------------------|
|  | <i>E.coli</i> -<br>asparaginaza | Kryzantaspaza   | L-asparaginaza (FD/ID) |
| <b>Grupa ryzyka zgodnie z protokołem DFCl, n (%)</b> |                                 |                 |                        |
|  | 100 (59)                        | 26 (62)         | 282 (57)               |
| <b>Umiarkowane ryzyko</b>                            | 70 (41)                         | 16 (38)         | 210 (43)               |
| <b>Wysokie ryzyko</b>                                |                                 |                 |                        |
| <b>Immunotyp z komórek T, n (%)</b>                  | 12 (7)                          | 6 (14)          | 49 (10)                |
| <b>WBC ilość/<math>\mu</math>l, mediana (zakres)</b> | 13,5 (1,5-320,7)                | 9,8 (1,2-252,2) | 11,4 (0,9-865,1)       |
| <b>&lt; 50 000</b>                                   | 158 (93)                        | 36 (86)         | 391 (79)               |
| <b><math>\geq</math> 50 000</b>                      | 12 (7)                          | 6 (14)          | 101 (21)               |
| <b>Zajęcie CN5-3 w momencie diagnozy, n (%)</b>      | 4 (2)                           | 0 (0)           | 17 (3)                 |
| <b>Obecność chromosomu <i>Philadelphia</i></b>       | 4 (2)                           | 0 (0)           | Bd                     |

#### 4.1.2. Charakterystyka interwencji

W próbie klinicznej *Salzer 2013* wszyscy pacjenci przyjmowali Erwinase® domięśniowo w dawce wynoszącej 25 000 IU/m<sup>2</sup> w schemacie M/W/F (Poniedziałek, Środa, Piątek) co dwa tygodnie jako zastępstwo dla każdej przewidzianej w protokole dawki PEG-asparaginazy. Nie podano informacji dotyczącej łącznego czasu trwania leczenia kryzantaspazą. Spośród 55 pacjentów uczestniczących w leczeniu 44 (80%) przyjęło wszystkie planowane dawki asparaginazy przewidziane protokołem leczenia.

W badaniu *Tong 2014* w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę leczenie zmieniano na kryzantaspazę podawaną dożylnie w dawce wynoszącej 20 000 IU/m<sup>2</sup> i.v. trzy razy w tygodniu do zakończenia przewidzianego czasu leczenia asparaginazą wynoszącego 30 tygodni. W czasie pierwszych dwóch tygodni trwania badania (podawania kryzantaspazy) monitorowano aktywność L-asparaginazy, w przypadku utrzymującego się wysokiego poziomu aktywności ASPA wynoszącego po 72 h od podania kryzantaspazy co najmniej 100 U/L, częstość podawania Erwinase® została zredukowana do dwóch podań tygodniowo.

W próbie klinicznej *Vrooman 2010* pacjentów podzielono w zależności od obecności/braku jawnej reakcji alergicznej na natywną postać L-asparaginazy. Pacjentom, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazę zmieniono leczenie na kryzantaspazę podawaną w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> i.m. dwa razy w tygodniu. Pozostali pacjenci kontynuowali leczenie natywną *E.coli*-asparaginazę w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> podawaną domięśniowo (1 dawka w indukcji) oraz w czasie intensyfikacji raz w tygodniu przez okres 30 tygodni rozpoczynając od 7 tygodnia od rozpoznania choroby. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na Erwinase® leczenie zmieniano na PEG-asparaginazę i.m. w dawce 2 500 IU/m<sup>2</sup> podawanej raz w tygodniu. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 5,4 roku. Autorzy podali, iż 34/42 (81% chorych ukończyło co najmniej 26 z 30 tygodni leczenia L-asparaginazą oraz 27/42 (64%) ukończyło cały zaplanowany cykl leczenia.

W badaniu *Vrooman 2013* pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup: pierwsza z nich przyjmowała stałą dawkę L-asparaginazy, podczas gdy druga dawkę indywidualnie dostosowaną w zależności od bieżących wyników pomiaru aktywności L-asparaginazy, tak aby utrzymać aktywność asparaginazy na poziomie 0,1-0,14 IU/ml. W przypadku wystąpienia cichej inaktywacji lub jawnej klinicznie reakcji nadwrażliwości (jakiegokolwiek stopnia) w grupie chorych, przydzielonych do indywidualnie dobranej dawki (ID) leczenie zmieniano na kryzantaspazę

podawaną w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> i.m. dwa razy w tygodniu. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na Erwinase® lub w przypadku braku dostępu do Erwinase® leczenie zmieniano na PEG-asparaginazę i.m. w dawce 2 500 IU/m<sup>2</sup> podawano raz w tygodniu. Leczenie zakończono w przypadku, gdy czas trwania całkowitej remisji u danego chorego wynosił co najmniej 24 miesiące. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 4,9 lat. Co najmniej 25 tygodni planowanego leczenia L-asparaginazą ukończyło odpowiednio 88% versus 87% pacjentów z grupy przyjmującej indywidualnie dobraną dawkę asparaginazy.

W próbie klinicznej *Vrooman 2015* wszyscy pacjenci przyjmowali Erwinase® dożylnie we wlewie trwającym 1 h w dawce wynoszącej 25 000 IU/m<sup>2</sup> w schemacie M/W/F (Poniedziałek, Środa, Piątek) co dwa tygodnie jako zastępstwo dla każdej przewidzianej w protokole dawki PEG-asparaginazy, do czasu zakończenia planowanego protokołem leczenia okresu podawania L-asparaginazy.

Tabela 15. Charakterystyka interwencji w badaniach *Salzer 2013*, *Tong 2014*, *Vrooman 2010*, *Vrooman 2013* oraz *Vrooman 2015*

| Badanie             | Interwencja                          | Dawkowanie  | Sposób podania leku         | Okres leczenia  |
|---------------------|--------------------------------------|---|-----------------------------|---|
| <i>Salzer 2013</i>  | Erwinase®<br>(kryzantaspaza)         | 25 000 IU/m <sup>2</sup> x 6 i.m. M/W/F, przez 2 tygodnie, w zastępstwie za każdą pozostałą dawkę PEG-asparaginazy  | Domięśniowo ( <i>i.m.</i> ) | Czas przewidziany protokołem leczenia (nie podano)  |
| <i>Tong 2014</i>    | Erwinase®<br>(kryzantaspaza)         | 20 000 IU/m <sup>2</sup> i.v. trzy razy w tygodniu do zakończenia przewidzianego czasu leczenia L-asparaginazą wynoszącego 30 tygodni w zastępstwie za każdą pozostałą dawkę PEG-asparaginazy | Dożylnie ( <i>i.v.</i> )    | Do zakończenia przewidzianego protokołem 30 tyg. okresu podawania L-asparaginazy                                |
| <i>Vrooman 2010</i> | Erwinase®<br>(kryzantaspaza)         | 25 000 IU/m <sup>2</sup> i.m. dwa razy w tygodniu co 3-4 dni  | Domięśniowo ( <i>i.m.</i> ) | Do zakończenia przewidzianego protokołem 30 tyg. okresu podawania L-asparaginazy                                |
|                     | Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza   | Indukcja:<br>25 000 IU/m <sup>2</sup> i.m. jedna dawka<br>Intensyfikacja:<br>25 000 IU/m <sup>2</sup> i.m. raz w tygodniu przez 30 tygodni  | Domięśniowo ( <i>i.m.</i> ) | Do zakończenia przewidzianego protokołem 30 tyg. okresu podawania L-asparaginazy (faza intensyfikacji leczenia) |
| <i>Vrooman 2013</i> | FD<br>(faza intensyfikacji leczenia) | Stała dawka <i>E.coli</i> -asparaginazy wynosząca 25 000 IU/m <sup>2</sup> co tydzień   | Domięśniowo ( <i>i.m.</i> ) | Do zakończenia przewidzianego protokołem 30 tyg. okresu podawania L-asparaginazy (faza intensyfikacji leczenia) |
|                     | ID<br>(faza intensyfikacji leczenia) | Dobrana indywidualnie dawka <i>E.coli</i> -asparaginazy<br>Dawkowanie rozpoczynano od podawania 12 500 IU/m <sup>2</sup> raz w  |                             |   |

| Badanie             | Interwencja                      | Dawkowanie   | Sposób podania leku | Okres leczenia  |
|---------------------|----------------------------------|--|---------------------|---|
|                     |                                  | tygodniu (mediana dawki 17 500 IU/m <sup>2</sup> )   |                     |   |
| <b>Vrooman 2015</b> | <b>Erwinase® (kryzantaspaza)</b> | 25 000 IU/m <sup>2</sup> i.v. we wlewie trwającym 1 h w schemacie M/W/F, przez 2 tygodnie, w zastępstwie za każdą pozostałą dawkę PEG-asparaginazy | Dożylnie (i.v.)     | Do zakończenia przewidzianego protokołem leczenia okresu podawania L-asparaginazy |

FD: stała dawka L-asparaginazy; ID: indywidualnie dobrana dawka L-asparaginazy

**4.1.2.1. Erwinase® w dawce 20 000 - 25 000 IU/m<sup>2</sup> podawana w schemacie M/W/F przez dwa tygodnie w celu zastąpienia jednej dawki PEG pozwala na utrzymanie aktywności L-asparaginazy na poziomie zapewniającym całkowitą deplecję asparaginy**

- Kontynuacja leczenia kryzantaspazą w dawce 20-25 000 IU/m<sup>2</sup> podawana trzy razy w tygodniu przez 2 tygodnie w celu zastąpienia każdej dawki PEG-asparaginazy, u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości pozwala na uzyskanie aktywności L-asparaginazy uznawanej za wystarczającą aby uzyskać całkowitą długotrwałą deplecję asparaginy u ponad 90% chorych

W analizowanych badaniach skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- NSAA 48 h - nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy po 48 godzinach  $\geq 0,1$  IU/ml (pierwszorzędowy punktu końcowy - *Salzer 2013, Vrooman 2015*)
- NSAA 72 h- nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy po 72 godzinach (*Salzer 2013, Tong 2014, Vrooman 2015*);
- Przeciwciała anty-Erwinia asparaginaza (*Tong 2014, Vrooman 2015*).

W pracy *AALL07P2* populację w oparciu, o której oceniano wyniki w zakresie farmakokinetyki Erwinase® stanowili chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępne były próbki osocza pozwalające na oznaczenie aktywności kryzantaspazy - łącznie 53 pacjentów.

W próbie klinicznej *Tong 2014* populację, dla której dokonano oceny skuteczności stanowili chorzy, których włączono do badania oraz u których nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

W badaniu *Vrooman 2015* populację w oparciu, o której oceniano wyniki w zakresie farmakokinetyki Erwinase® stanowili chorzy, którzy ukończyli cały pierwszy cykl leczenia kryzantaspazą (podanie 6 dawek leku) oraz dla których dostępne były wyniki pozwalające na oznaczenie aktywności L-asparaginazy.

**4.1.2.1.1. Nadir aktywności asparaginazy w osoczu (NSAA) po 48 godzinach**

W badaniu *Salzer 2013* pomiar NSAA w 48 godzinach od podania kryzantaspazy został przeprowadzony u 41 pacjentów podczas pierwszego etapu leczenia (kurs 1). Próbki od 14 pacjentów zostały wyłączone z analizy statystycznej ze względu na: brak pobrania materiału do oznaczenia, pobranie materiału w czasie różniącym się o więcej niż 5% od założonych 48 godzin, brak zarejestrowanego czasu pobrania lub dawki.

W próbie klinicznej *Vrooman 2015* pomiar aktywności NSAA po 48 godzinach od podania 6 dawek kryzantaspazy przeprowadzono w oparciu o dane dla 24 pacjentów.

Tabela 16. NSAA po 48 godzinach po każdym kursie leczenia (Salzer 2013)

| kurs             | NSAA (IU/ml) |             | NSAA ≥ 0,10 IU/ml       |                      |
|------------------|--------------|-------------|-------------------------|----------------------|
|                  | Mediana      | Zakres      | Liczba pacjentów, n (%) | Liczba próbek, n (%) |
| 1                | 0,715        | <LOQ-2,884  | 50 (100)                | 151 (97,4)           |
| 2                | 0,654        | <LOQ-1,294  | 23 (92)                 | 26 (92,9)            |
| 3                | 0,551        | 0,099-1,429 | 28 (96,6)               | 36 (97,3)            |
| 4                | 0,418        | 0,080-1,635 | 16 (100)                | 23 (95,8)            |
| ≥ 5              | 0,669        | <LOQ-1,114  | 10 (83,3)               | 16 (84,2)            |
| <b>Wszystkie</b> | 0,645        | <LOQ-2,884  | 52 (100)                | 252 (95,8)           |

<LOQ: poniżej dolnego limitu oznaczenia

W badaniu Salzer 2013 mediana aktywności asparaginazy w czasie 48 godzin po podaniu I kursu Erwinase® wynosiła 0,684 (zakres: <LOQ-2,884) IU/ml.

Tabela 17. NSAA po 48 godzinach po każdej dawce kryzantaspazy (Vrooman 2015)

| Dawka      | NSAA (IU/ml), Średnia (SD) |
|------------|----------------------------|
| 1 (N = 19) | 0,37 (0,28)                |
| 2 (N = 23) | 0,42 (0,36)                |
| 3          | -                          |
| 4 (N = 22) | 0,32 (0,24)                |
| 5 (N = 24) | 0,32 (0, 23)               |

W próbie klinicznej Vrooman 2015 średnia NSAA po 48 h od podania Erwinase® wynosiła 0,37 IU/ml (SD: 0,28).

#### 4.1.2.1.2. Nadir aktywności asparaginazy w osoczu (NSAA) po 72 godzinach

W badaniu Salzer 2013 pomiar NSAA po 72 godzinach od podania kryzantaspazy został przeprowadzony u 43 pacjentów podczas pierwszego etapu leczenia (kurs 1).

W próbie klinicznej Vrooman 2015 pomiar NSAA po 72 godzinach od podania kryzantaspazy został przeprowadzony u 21 chorych.

Tabela 18. NSAA po 72 godzinach po każdym cyklu leczenia (Salzer 2013)

| Cykl | NSAA (IU/ml) |               | NSAA ≥ 0,10 IU/ml       |                      |
|------|--------------|---------------|-------------------------|----------------------|
|      | Mediana      | Zakres        | Liczba pacjentów, n (%) | Liczba próbek, n (%) |
| 1    | 0,251        | (0,043-1,612) | 49 (98)                 | 73 (84,9)            |
| 2    | 0,248        | <LOQ-0,873    | 15 (78,9)               | 15 (78,9)            |

| Cykl             | NSAA (IU/ml) |             | NSAA $\geq$ 0,10 IU/ml  |                      |
|------------------|--------------|-------------|-------------------------|----------------------|
|                  | Mediana      | Zakres      | Liczba pacjentów, n (%) | Liczba próbek, n (%) |
| 3                | 0,163        | 0,030-0,741 | 16 (88,9)               | 16 (88,9)            |
| 4                | 0,457        | <LOQ-0,622  | 6 (85,7)                | 6 (85,7)             |
| $\geq 5$         | 0,245        | 0,087-0,717 | 10 (90,9)               | 15 (83,3)            |
| <b>Wszystkie</b> | 0,248        | <LOQ-1,612  | 52 (100)                | 125 (84,5)           |

<LOQ: poniżej dolnego limitu oznaczenia

W badaniu *Salzer 2013* mediana aktywności asparaginazy w czasie 72 godzin po podaniu I dawki Erwinase® wynosiła 0,327 (zakres: 0,043-1,026) IU/ml.

Tabela 19. NSAA po 72 godzinach po podaniu III oraz VI dawki (*Vrooman 2015*)

| Dawka | NSAA (IU/ml)  |
|-------|---------------|
|       | Mediana (SD)  |
| 3     | 0,088 (0,095) |
| 6     | 0,089 (0,072) |

W próbie klinicznej *Vrooman 2015* średnia wartość NSAA w czasie 72 godzin po podaniu III dawki Erwinase® wynosiła 0,088 IU/ml (SD: 0,095), podczas gdy po podaniu 6 dawki - 0,089 IU/ml (SD: 0,072).

#### 4.1.2.1.3. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartość aktywności L-asparaginazy (kryzantaspazy), uznawana za wystarczającą do osiągnięcia dostatecznej deplekcji asparaginy ( $\geq$ 0,10 IU/ml) po 48 godzinach

Autorzy pracy *Salzer 2013* podali, iż po upływie 48 godzin od podania kryzantaspazy 38/41 (92,7%) pacjentów osiągnęło wartość aktywności L-asparaginazy wynoszącą, co najmniej 0,10 IU/ml. Tym samym osiągnięto założony w metodyce odsetek chorych, u których leczenie kryzantaspazą uznane zostało za skuteczne. Odsetki pacjentów, u których aktywność L-asparaginazy utrzymywała się na poziomie zapewniającym skuteczność terapii ( $\geq$ 0,1 IU/ml) dla poszczególnych kursów leczenia wynosiła - 100% - I kurs, 92% - II kurs; 96,6% - III kurs, 100% - IV kurs oraz 83,3% -  $\geq$  V kurs, co oznacza, iż u zdecydowanej większości chorych cel leczenia został osiągnięty (patrz Tabela 16).

W badaniu *Vrooman 2015*, podano, iż po upływie 48 h od podania pierwszej dawki Erwinase® odsetek chorych, u których osiągnięto założony poziom aktywności kryzantaspazy wynoszący, co najmniej 0,10 IU/ml wynosił 100%. Szczegółowe informacje przedstawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 20. Odsetek chorych, u których po upływie 48 h po podaniu pierwszej dawki Erwinase® osiągnięto poziom aktywności kryzantaspazy wynoszący, co najmniej 0,10 IU/ml (*Vrooman 2015*)

| Dawka       | NSAA $\geq$ 0,10 IU/ml, odsetek chorych |
|-------------|---|
| 1 (po 48 h) | 100%                                    |

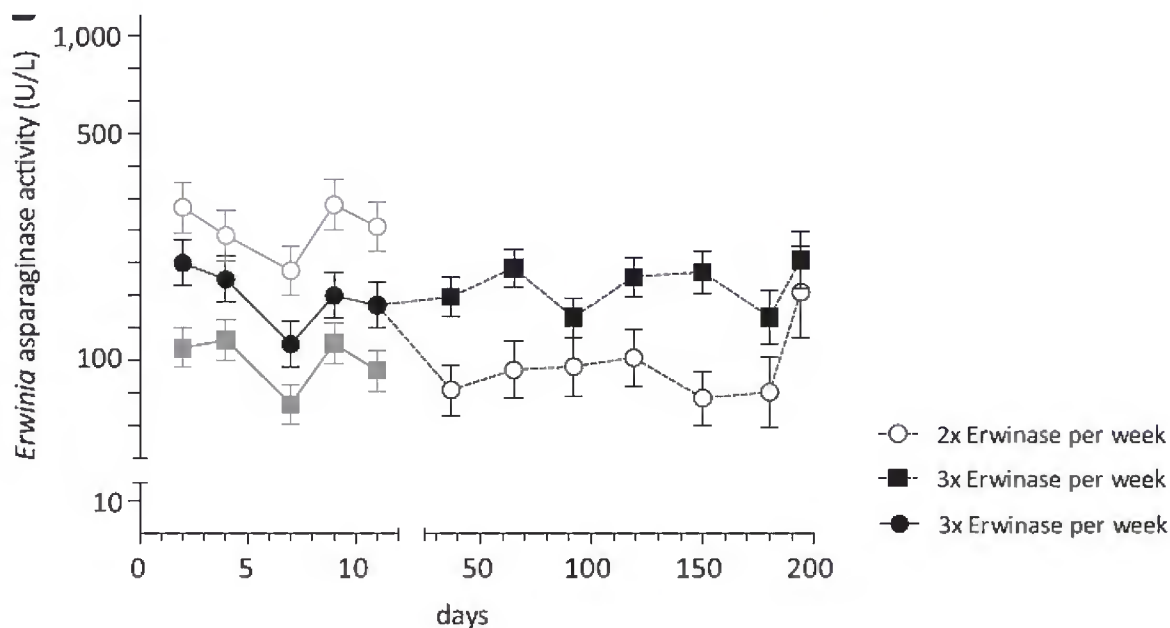
Tabela 21. Odsetek chorych, u których osiągnięto założony poziom aktywności kryzantaspazy (Vrooman 2015)

| Dawka | N  | Odsetek pacjentów, u których uzyskano aktywność kryzantaspazy wynoszącą: |                        |                        |
|-------|----|--|------------------------|------------------------|
|       |    | N5AA $\geq$ 0,050 IU/ml  | N5AA $\geq$ 0,10 IU/ml | N5AA $\geq$ 0,40 IU/ml |
| 1     | 19 | 100  | 89                     | 32                     |
| 2     | 23 | 100  | 91                     | 43                     |
| 3     | 21 | 52   | 38                     | 0                      |
| 4     | 22 | 95   | 82                     | 36                     |
| 5     | 24 | 92   | 83 (63; 95)            | 29                     |

4.1.2.1.4. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartość aktywności L-asparaginazy (kryzantaspazy), uznawana za wystarczającą do osiągnięcia dostatecznej deplecji asparaginy ( $\geq$ 0,10 IU/ml) po 72 godzinach

W badaniu *Salzer 2013* podano, iż po upływie 72 godzin od podania kryzantaspazy 38/43 (88,4%) pacjentów osiągnęło wartość aktywności L-asparaginazy wynoszącą, co najmniej 0,10 IU/ml. Odsetki pacjentów, u których aktywność L-asparaginazy utrzymywała się na poziomie zapewniającym skuteczność terapii ( $\geq$ 0,1 IU/ml) dla poszczególnych kursów leczenia wynosiły - 98% - I kurs, 78,9% - II kurs; 88,9% - III kurs, 85,7% - IV kurs oraz 90,9% -  $\geq$  V kurs, co oznacza, iż u zdecydowanej większości chorych cel leczenia został osiągnięty (patrz Tabela 18).

W próbie klinicznej *Tong 2014* pomiaru aktywności L-asparaginazy (kryzantaspazy) dokonywano po 72 godzinach od podania Erwinase®. Aktywność kryzantaspazy mierzono w oparciu o 444 próbki osocza zebrane od 57 pacjentów, u których nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości na Erwinase® do zakończenia 30 tygodni ekspozycji na lek. Poniżej przedstawiono graficznie zmiany aktywności L-asparaginazy w czasie trwania badania. U dzieci, które otrzymywały Erwinase® dwa razy w tygodniu wystąpił znaczący spadek aktywności Erwinia-asparaginazy w 37 dniu (6 tygodniu) trwania badania w porównaniu do dnia 11 (tygodnia) terapii ( $p = 0,002$ ). Wśród dzieci, które kontynuowały leczenie Erwinase® 3 razy w tygodniu zareportowano znaczący stały wzrost aktywności Erwinia-asparaginazy ( $p = 0,004$ ). Następnie w późniejszych tygodniach leczenia aktywność Erwinia-asparaginazy w omawianych grupach pozostawała na niezmiennym poziomie do końca trwania badania.



Rysunek 5. Zmiana aktywności kryzantaspazy wraz z czasem trwania badania (Tong 2014)

W czasie pierwszych dwóch tygodni trwania badania wszystkie dzieci otrzymały planowane 6 dawek kryzantaspazy. U 55/57 (96%) dzieci co najmniej jeden raz poziom aktywności kryzantaspazy przekraczał rekomendowany jako zapewniający osiągnięcie celu terapeutycznego leczenia L-asparaginazą poziom aktywności wynoszący co najmniej 100 U/L oraz 57/57 (100%) prób co najmniej 50 U/L. Wśród odpowiednio 65% oraz 85% chorych uczestniczących w badaniu poziom aktywności Erwinase® wynosił odpowiednio  $\geq 100$  U/L oraz  $\geq 50$  U/L. Mediana aktywności L-asparaginazy po 48 h po podaniu leku wynosiła 183 U/L oraz 93 U/L po 72 godzinach od podania Erwinase®. U 19/57 (33%) dzieci nastąpiła konieczność redukcji liczby podań Erwinase® z trzech do dwóch tygodniowo ze względu na wysoki poziom aktywności L-asparaginazy ( $\geq 100$  U/L dla 72 h) w czasie pierwszych dwóch tygodni trwania badania. Mediana aktywności L-asparaginazy po 48 h oraz 72 h po podaniu leku wynosiła odpowiednio 177 U/L oraz 86 U/L. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo wyniki aktywności L-asparaginazy w czasie podawania Erwinase® w fazie intensyfikacji leczenia (tabela poniżej).

Tabela 22. Aktywność L-asparaginazy (Erwinase®) (Tang 2014)

| Czas  | Aktywność L-asparaginazy | Liczba próbek, N = 231 |                 |                  | Liczba chorych, N = 57 |                 |                  |
|---|--------------------------|------------------------|-----------------|------------------|------------------------|-----------------|------------------|
|   | Mediana (zakres)         | $\geq 20$ IU/ml        | $\geq 50$ IU/ml | $\geq 100$ IU/ml | $\geq 20$ IU/ml        | $\geq 50$ IU/ml | $\geq 100$ IU/ml |
| <b>0-2 tydzień podawania Erwinase®</b>                        |                          |                        |                 |                  |                        |                 |                  |
| Erwinase® 3 x tydz.   | 157 (11-913)             | 98%                    | 85%             | 65%              | 95%*                   | 60%*            | 32%*             |
| Co najmniej jedna próbka z wynikiem $\geq 20, 50$ lub 100 U/L |                          |                        |                 |                  | 100%                   | 100%            | 96%              |
| <b>6-30 tydzień podawania Erwinase®</b>                       |                          |                        |                 |                  |                        |                 |                  |
| Erwinase® 3 x tydz.   | 182 (22-737)             | 100%                   | 94%             | 77%              | 100%*                  | 87%*            | 47%*             |



| Czas  | Aktywność L-asparaginazy | Liczba próbek, N = 231 |           |            | Liczba chorych, N = 57 |           |            |
|---|--------------------------|------------------------|-----------|------------|------------------------|-----------|------------|
|   | Mediana (zakres)         | ≥20 IU/ml              | ≥50 IU/ml | ≥100 IU/ml | ≥20 IU/ml              | ≥50 IU/ml | ≥100 IU/ml |
| Co najmniej jedna próbka z wynikiem ≥20, 50 lub 100 U/L |                          |                        |           |            | 100%                   | 100%      | 100%       |
| Erwinase® 2 x tydz.                                     | 83 (14-908)              | 96%                    | 86%       | 34%        | 95%*                   | 68%*      | 11%*       |
| Co najmniej jedna próbka z wynikiem ≥20, 50 lub 100 U/L |                          |                        |           |            | 100%                   | 100%      | 100%       |

\*odsetek pacjentów, dla których we wszystkich próbkach uzyskano aktywność kryzantaspazy co najmniej 20, 50 lub 100 U/L

W badaniu *Vrooman 2015* oceniano odsetek pacjentów, u których uzyskano aktywność kryzantaspazy wynoszącą co najmniej ≥0,05 IU/ml, ≥0,1 IU/ml oraz ≥0,4 IU/ml, po odpowiednio 3 oraz 6 dawce Erwinase®.

Tabela 23. Aktywność Erwinia-asparaginazy (*Vrooman 2015*)

| Dawka      | Odsetek pacjentów, u których uzyskano aktywność L-A5PA wynoszącą: |             |            |
|------------|---|-------------|------------|
|            | ≥0,05 IU/ml   | ≥0,1 IU/ml  | ≥0,4 IU/ml |
| 3 (N = 21) | 52  | 38          | 0          |
| 6 (N = 21) | 52  | 43 (22; 66) | 0          |

Wyniki badania wskazują, iż odsetek chorych, u których uzyskano aktywność kryzantaspazy wynoszącą co najmniej 0,1 IU/ml po 72 h po podaniu trzeciej oraz szóstej dawki kryzantaspazy wynosi odpowiednio 38% oraz 43%. Bazując, na danych o aktywności kryzantaspazy po 72 h od podania dawki Erwinase®, zdecydowano o zmianie protokołu u pacjentów kontynuujących leczenie L-asparaginazą. Zmiana dotyczyła częstości podawania Erwinase®, zdecydowano iż czas odstępu pomiędzy kolejnymi infuzjami zostanie skrócony i będzie wynosić max. 48 h. Po zmianie częstości podawania NSAA po 48 h po podaniu Erwinase® utrzymywał się powyżej 0,1 IU/ml (dwóch pacjentów kontynuowało terapię). Mediana aktywności kryzantaspazy wynosiła 0,472 IU/ml (zakres: 0,282; 1,485).

#### 4.1.2.2. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko Erwinase®

W badaniu *Vrooman 2015* oceniano wytworzenie się przeciwciał przeciwko kryzantaspazie. Łącznie pobrano 155 próbek od 30 chorych. W przypadku pięciu próbek (należących do czterech pacjentów) wykryto obecność przeciwciał skierowanych przeciwko kryzantaspazie. Wśród trzech z czterech chorych, u których doszło do wytworzenia się przeciwciał wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

Tabela 24. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko Erwinase® (*Vrooman 2015*)

| Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko Erwinase® |  |
|---|--|
| Liczba próbek z przeciwciałami                        | Liczba pacjentów, u których zidentyfikowano przeciwciała przeciwko Erwinase® |
| 5/155 (3,22)  | 4/30 (13,3)  |

**4.1.2.3. Kontynuacja leczenia Erwinase®, u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną *E.coli*-asparaginazę pozwala na uzyskanie porównywalnego przeżycia wolnego od zdarzeń jak w grupie chorych, u których nie doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości**

- Kontynuacja leczenia kryzantaspazą w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> podawana dwa razy w tygodniu, u pacjentów, u których wystąpiła reakcji nadwrażliwości na natywną *E.coli*-asparaginazę pozwala na uzyskanie zbliżonego przeżycia wolnego od zdarzeń jak w grupie chorych, u których nie doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości

W badaniu *Vrooman 2010* oceniano następujące punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
- Zgon;
- Wznowa choroby;
- NSAA (72 h) -- nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy po 72 godzinach  $\geq 0,1$  IU/ml;
- NSAA (96 h) - nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy po 96 godzinach  $\geq 0,1$  IU/ml;

Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 5,4 roku.

**4.1.2.3.1. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)**

Autorzy badania definiowali przeżycie wolne od zdarzeń jako czas od momentu postawienia diagnozy do wystąpienia któregośkolwiek z poniższych zdarzeń: niepowodzenie w indukcji remisji, zgon podczas indukcji remisji, zgon podczas remisji lub wznowa choroby. Biorąc pod uwagę definicje do analizy włączono pacjentów, którzy żyli i osiągnęli całkowitą remisję choroby w momencie rozpoczęcia intensyfikacji leczenia.

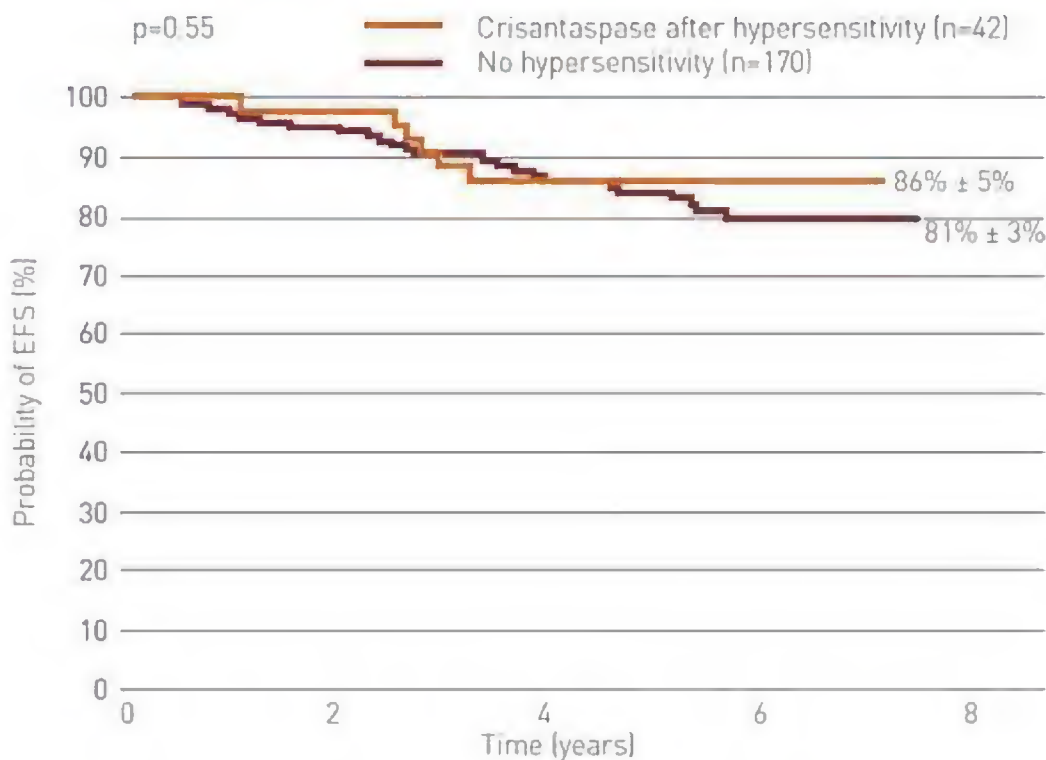
Tabela 25. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - *Vraaman 2010*

| Badanie             | Interwencja                 | Okres obserwacji | Przeżycie wolne od zdarzeń |                |             |           | GRADE  |
|---------------------|-----------------------------|------------------|----------------------------|----------------|-------------|-----------|--------|
|                     |                             |                  | N                          | Liczba zdarzeń | EFS, % (SE) | Wartość P |        |
| <i>Vrooman 2010</i> | Kryzantaspaza               | 5,4 roku         | 42                         | 6              | 86 (5)      | 0,55      | Wysoka |
|                     | <i>E.coli</i> -asparaginaza |                  | 170                        | 30             | 81 (3)      |           |        |

W okresie obserwacji wynoszącym 5,4 roku przeżycie wolne od zdarzeń wynosiło 86% w grupie pacjentów leczonych kryzantaspazą oraz 81% w grupie pacjentów leczonych natywną postacią *E.coli*-asparaginazy (  $p = 0,55$ ).

**Kontynuacja leczenia Erwinase® u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę pozwala na uzyskanie porównywalnego przeżycia wolnego od zdarzeń jak w grupie chorych, u których nie doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości.**

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Erwinose® (kryzantosporo) w leczeniu ostrej biotoczki limfoblastycznej



Rysunek 6. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w grupie chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości wymagająca zmiany leczenia na Erwinase® oraz w grupie chorych, u których nie wystąpiła alergia i kontynuowali leczenie E.coli-asparaginazą (Vrooman 2010)

#### 4.1.2.3.2. Wznowa choroby

Autorzy pracy Vrooman 2010 podali, iż po upływie niespełna 5,4 roku obserwacji, w grupie pacjentów, u których zmieniono leczenie na Erwinase® u pięciu chorych doszło do wystąpienia wznowy choroby.

Tabela 26. Wznowa choroby - Vrooman 2010

| Badanie      | Interwencja   | Okres obserwacji | Wznowa choroby |          |
|--------------|---------------|------------------|----------------|----------|
|              |               |                  | N              | n (%)    |
| Vrooman 2010 | Kryzantaspaza | 5,4 roku         | 42             | 5 (11,9) |

#### 4.1.2.3.3. Zgon

W badaniu Vrooman 2010, odnotowano, iż grupie chorych, u których zmieniono leczenie na kryzantaspazę jeden pacjent będący w remisji choroby zmarł w wyniku sepsy.

Tabela 27. Zgon - Vrooman 2010

| Badanie      | Interwencja   | Okres obserwacji | Zgon |         |
|--------------|---------------|------------------|------|---------|
|              |               |                  | N    | n (%)   |
| Vrooman 2010 | Kryzantaspaza | 5,4 roku         | 42   | 1 (2,4) |

#### 4.1.2.3.4. Nadir aktywności kryzantaspazy w osoczu (NSAA) po 72 godzinach

Autorzy badania podali, iż 38/42 pacjentów posiadało co najmniej jeden wynik pomiaru aktywności kryzantaspazy. Próbkę w celu oznaczenia poziomu aktywności L-asparaginazy pobrano trzy dni po podaniu dawki kryzantaspazy oraz bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki enzymu.

Tabela 28. NSAA po 72 godzinach od podania Erwinase® – Vrooman 2010

| Badanie             | NSAA po 72 h  |                      |  |
|---------------------|---------------|----------------------|--|
|                     | Liczba próbek | Mediana (zakres)     | % pacjentów, u których poziom aktywności kryzantaspazy wynosi $\geq 0,1$ IU/ml |
| <b>Vrooman 2010</b> | 88            | 0,247 (<0,025-1,036) | 83   |

Mediana aktywności kryzantaspazy wynosiła 0,247 (zakres: <0,025-1,036) IU/ml. Po upływie 3 dni od podania kryzantaspazy 83% pacjentów osiągnęło wartość aktywności L-asparaginazy wynoszącą co najmniej 0,10 IU/ml.

Spośród 38 pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące aktywności kryzantaspazy dla 33 dostępne były również wyniki dotyczące aktywności E.coli-asparaginazy, sprzed leczenia Erwinase®. U jedynie 14/33 (42%) chorych aktywność L-asparaginazy utrzymywała się na poziomie uznawanym za zapewniający osiągnięcie celu terapeutycznego. Dla porównania 34/38 (89%) pacjentów posiadało aktywność kryzantaspazy  $\geq 0,1$  IU/ml po zmianie leczenia. Co więcej, pożądana aktywność enzymu dzięki zmianie leczenia na kryzantaspazę została osiągnięta u 16/19 (84%) chorych, u których nigdy wcześniej podczas leczenia E.coli-ASPA nie osiągnięto aktywności uznawanej za wystarczającą do całkowitej deplecji asparaginy.

#### 4.1.2.3.5. Nadir aktywności kryzantaspazy w osoczu (NSAA) po 96 godzinach

Autorzy pracy podali, iż 38/42 pacjentów posiadało co najmniej jeden wynik pomiaru w kierunku aktywności kryzantaspazy. Próbkę w celu oznaczenia poziomu aktywności L-asparaginazy pobierano cztery dni po podaniu dawki kryzantaspazy oraz bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku.

Tabela 29. NSAA po 96 h od podania Erwinase® – Vrooman 2010

| Badanie             | NSAA po 96 h  |                     |  |
|---------------------|---------------|---------------------|--|
|                     | Liczba próbek | Mediana (zakres)    | % pacjentów, u których poziom aktywności kryzantaspazy wynosi $\geq 0,1$ IU/ml |
| <b>Vrooman 2010</b> | 98            | 0,077 (0,025-0,757) | 42   |

Mediana aktywności kryzantaspazy wynosiła 0,077 (zakres: <0,025-0,757) IU/ml. Po upływie czterech dni od podania kryzantaspazy 42% pacjentów osiągnęło wartość aktywności L-asparaginazy wynoszącą co najmniej 0,10 IU/ml.

#### 4.1.2.4. Kontynuacja leczenia Erwinase® u chorych, u których wystąpiła cicha inaktywacja pozwala na uzyskanie znacznie wyższych odsetków przeżycia wolnego od zdarzeń

- Kontynuacja leczenia kryzantaspazą w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> podawana dwa razy w tygodniu, u pacjentów, u których wystąpiła cicha inaktywacja pozwala na uzyskanie 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń wynoszącego 95%

Autorzy podali, iż częstość zmiany leczenia na Erwinase® była istotnie większa w ramieniu, które przyjmowało indywidualnie dobraną dawkę L-asparaginazy w porównaniu z ramieniem gdzie chorzy przyjmowali stałą dawkę L-asparaginazy. Pomimo, iż częstość zmiany leczenia wynikająca z wystąpienia jawnej reakcji nadwrażliwości była porównywalna między ramionami (FD: 20% versus ID: 21%), to w ramieniu ID 19 (10%) pacjentom zmieniono leczenie na Erwinase® ze względu na wystąpienie cichej inaktywacji.

Łącznie 19 pacjentów z ramienia, w którym wprowadzono bieżące monitorowanie aktywności asparaginazy wystąpiła cicha inaktywacja, wymagająca zmiany leczenia na kryzantaspazę. 17/19 pacjentów, u których wystąpiła konieczność zmiany leczenia miało aktywność asparaginazy pozwalająca na całkowita deplecję asparaginy ( $\geq 0,1$  IU/ml) w co najmniej jednym pomiarze podczas leczenia Erwinase®, co oznacza, iż zmiana leczenia pozwoliła na przywrócenie aktywności asparaginazy, a tym samym uzyskanie celu terapeutycznego.

W ramieniu poddanym leczeniu stałą dawką L-asparaginazy FD 18 (9%) pacjentów nigdy nie uzyskało wartości aktywności asparaginazy wnoszącej  $\geq 0,1$  IU/ml oraz jednocześnie nie wystąpiła u nich alergia kliniczna, stanowiąca podstawę do zmiany leczenia na kryzantaspazę (nigdy nie zmieniono leczenia).

##### 4.1.2.4.1. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Autorzy badania definiowali przeżycie wolne od zdarzeń jako czas od momentu postawienia diagnozy do wystąpienia któregośkolwiek z poniższych zdarzeń: niepowodzenie w indukcji remisji, zgon podczas indukcji remisji, zgon podczas remisji lub wznowa choroby). Biorąc pod uwagę definicje do analizy włączono pacjentów, którzy żyli i osiągnęli całkowitą remisję choroby w momencie rozpoczęcia intensyfikacji leczenia.

Tabela 30. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - Vrooman 2013

| Grupa                                       | Interwencja | Przeżycie wolne od zdarzeń |                 |           | GRADE  |
|---|-------------|----------------------------|-----------------|-----------|--------|
|   |             | N                          | EFS, % (95% CI) | Wartość P |        |
| <b>Ogółem</b>                               | FD          | 195                        | 82 (75; 87)     | 0,04      | Wysoka |
|   | ID          | 90                         | 90 (84; 94)     |           |        |
| <b>max NSAA <math>\geq 0,1</math> IU/ml</b> | FD          | 150                        | 85 (78;90)      | 0,16      | Wysoka |
|   | ID          | 129                        | 90 (83; 95)     |           |        |
| <b>max NSAA <math>&lt; 0,1</math> IU/ml</b> | FD          | 36                         | 73 (52; 86)     | 0,058     | Wysoka |
|   | ID          | 51                         | 91 (79; 97)     |           |        |
|   | FD          | bd                         | 76 (38; 92)     | 0,99      | Wysoka |

| Grupa  | Interwencja | Przeżycie wolne od zdarzeń |                 |           | GRADE  |
|--|-------------|----------------------------|-----------------|-----------|--------|
|  |             | N                          | EF5, % (95% CI) | Wartość P |        |
| <b>max NSAA &lt; 0,1 IU/ml, bez zmiany leczenia</b>          | ID          | bd                         | 78 (35; 94)     |           |        |
|  | FD          | n/d                        | n/d             |           |        |
| <b>max NSAA &lt; 0,1 IU/ml, zmiana leczenia na Erwinase®</b> | ID          | 19                         | 95 (68; 99)     | -         | Wysoka |

FD: stała dawka L-asparaginazy; ID: indywidualnie modyfikowana dawka L-asparaginazy

5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń było istotnie niższe w ramieniu chorych przyjmujących stałą dawkę L-asparaginazy - 82% (95% CI: 75; 87) w porównaniu z grupą pacjentów, u których dawkowanie dobierano indywidualnie w celu zachowania aktywności asparaginazy pozwalającej na całkowitą deplecję asparaginazy - 90% (95%CI: 84;94) ( $p = 0,04$ ). Analiza w podgrupach pokazała, iż zmiana leczenia na Erwinase® w przypadku wystąpienia cichej inaktywacji (spadek aktywności L-asparaginazy < 0,1 IU/ml) pozwala na uzyskanie 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń u 95% (95%CI: 68;99) leczonych, podczas gdy w podgrupie chorych, u których wystąpiła cicha inaktywacja i nie zmieniono leczenia (pacjenci cały czas kontynuowali leczenie natywną E.coli-asparaginazą) 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosi jedynie 76% (95%CI: 38; 92). NNT wynosi 5 co oznacza, iż poddając 5 pacjentów zmianie L-asparaginazy w przypadku wystąpienia cichej inaktywacji zapobiegniemy jednemu przypadkowi śmierci lub wznowcy choroby.

Podsumowując, wyniki badania *Vrooman 2013* po pierwsze wskazują na istnienie korzyści wynikającej z bieżącego monitorowania aktywności asparaginazy, jak również na korzyści z indywidualnego podejścia do dawkowania L-asparaginazy w przypadku spadku poziomu aktywności poniżej poziomu zapewniającego skuteczność. Jednak w badaniu tym istotnie jest również, iż zmiana leczenia na Erwinase® w przypadku wystąpienia cichej inaktywacji pozwala na uzyskanie bardzo wysokich odsetków przeżycia wolnego od zdarzeń.

#### 4.1.2.4.1. Przeżycie całkowite (O5)

Autorzy badania definiowali przeżycie całkowite jako czas od momentu postawienia diagnozy do zgonu bez względu na przyczynę. Biorąc pod uwagę definicje do analizy włączono pacjentów, którzy żyli w momencie rozpoczęcia intensyfikacji leczenia.

Tabela 31. Przeżycie całkowite (O5) - *Vrooman 2013*

| Badanie             | Interwencja | Przeżycie całkowite |                |           | GRADE  |
|---------------------|-------------|---------------------|----------------|-----------|--------|
|                     |             | N                   | O5, % (95% CI) | Wartość P |        |
| <b>Vrooman 2013</b> | FD          | 195                 | 93 (88; 96)    |           |        |
|                     | ID          | 90                  | 96 (92;98)     | 0,18      | Wysoka |

FD: stała dawka L-asparaginazy; ID: indywidualnie modyfikowana dawka L-asparaginazy

5-letnie przeżycie całkowite wynosiło 93% (95% CI: 88; 96) w ramieniu pacjentów przyjmujących stałą dawkę L-asparaginazy, podczas gdy 96% (95% CI: 92;98) w grupie chorych przyjmujących indywidualnie dobraną dawkę L-asparaginazy. Obserwowane różnice nie są istotne statystycznie.

## 4.2. Bezpieczeństwo

W badaniu *Salzer 2013* przeprowadzono również ocenę bezpieczeństwa terapii. Pomimo, iż autorzy podali, że populację włączoną do oceny bezpieczeństwa stanowią pacjenci, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę kryzantaspazy (N = 58) ostatecznie wyniki obejmują dane dla 55 pacjentów.

W pracy *Tong 2014a* stanowiącej publikację do badania *Tong 2014* autorzy przedstawili wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla 22 pacjentów, którym zmieniono leczenie na Erwinase® w ramach badania *Tong 2014* i ukończyli pełne 30 tygodni leczenia kryzantaspazą.

Autorzy pracy *Vrooman 2010* dokonali oceny bezpieczeństwa stosowania kryzantaspazy w czasie obserwacji wynoszącym 5,4 roku. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona uwzględniając dane dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W publikacji *Vrooman 2013* autorzy dokonali oceny bezpieczeństwa biorąc pod uwagę dane dla pacjentów losowo przydzielonych do ramion terapeutycznych.

W pracy *Vrooman 2015* autorzy dokonali oceny bezpieczeństwa w oparciu o dane dla wszystkich chorych, uczestniczących w badaniu.

W większości prac oceny stopnia nasilenia zareportowanych zdarzeń niepożądanych dokonano w oparciu kryteria *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* wersja 3.0, jedynie w badaniu *Vrooman 2015* zastosowano kryteria *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* wersja 4.0.

### 4.2.1.1. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy próby klinicznej *Salzer 2013* podali iż u 6/55 (10,9%) leczonych wystąpiła reakcja alergiczna. Ponadto zareportowano również przypadki hiperglikemii, które wystąpiły u 6/55 (10,9%) chorych oraz jeden przypadek zapalenia trzustki w pierwszym stopniu nasilenia. Nie odnotowano przypadków zgonów, krwawienia, zakrzepicy, hiperlipidemii, kwasicy ketonowej.

W próbie klinicznej *Tong 2014* łącznie u dwóch pacjentów 2/59 (3%) odnotowano wystąpienie jawnej reakcji nadwrażliwości po podaniu kryzantaspazy. W obu przypadkach aktywność L-asparaginazy była nieoznaczalna. Nie zareportowano przypadków wystąpienia cichej inaktywacji definiowanej jako aktywność L-asparaginazy poniżej 20 U/L drugiego dnia po podaniu Erwinase®, przy braku jawnej reakcji nadwrażliwości.

W pracy *Tong 2014a* stanowiącej publikację do badania *Tong 2014* porównywano profil bezpieczeństwa dwóch typów L-asparaginaz: PEG-asparaginazy oraz Erwinia-asparaginazy. W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania Erwinase®. łącznie u dwóch chorych wystąpił przypadek poważnego zapalenia trzustki, który stanowił bezpośrednią przyczynę dla przerwania leczenia Erwinase®. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperglicydemia oraz hipercholesterolemia w 1 oraz 2 stopniu nasilenia wynosiła odpowiednio 32% oraz 37%. Przypadki zakrzepicy jak również hiperamonemii w ¼ stopniu nasilenia wystąpiły u 9% chorych przyjmujących Erwinase®. Żaden z pacjentów poddanych terapii kryzantaspazą nie przyjmował profilaktycznie leczenia p/zakrzepowego. U wszystkich pacjentów przerwano czasowo podawanie Erwinase® i wznowiono po 3-4 tygodniach przerwy wraz z profilaktycznym podawaniem heparyny drobnocząsteczkowej przez okres stosowania L-asparaginazy. Nie odnotowano przypadków zakrzepicy. Toksyczność związaną z układem nerwowym raportowano u jednego pacjenta leczonego kryzantaspazą.

W publikacji *Vrooman 2010* autorzy podali, iż podczas leczenia kryzantaspazą odnotowano łącznie 14 przypadków wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Umiarkowane do ciężkiej zapalenie trzustki, prowadzące do przerwania leczenia wystąpiło u 2 pacjentów leczonych, łagodny przypadek zapalenia trzustki u jednego chorego. Nie odnotowano przypadków zakrzepicy/krwawienia podczas trwania badania.

Autorzy pracy *Vrooman 2013* podali, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ocenianych w badaniu zdarzeń niepożądanych. Potwierdzają to wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów analizy. (Tabela 35)

W badaniu *Vrooman 2015* autorzy podali, iż nie odnotowano przypadków zgonu jak również reakcji anafilaktycznych. Odsetek chorych, u których wystąpiło jakiegokolwiek AE wynosił 77%, AE w stopniu ¼ dotyczyły 33% chorych. Łącznie, u 11 leczonych odnotowano wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Większość z nich występowała w 2 stopniu nasilenia. U 10/11 (91%) chorych wystąpienie reakcji alergicznej spowodowało konieczność przedwczesnego wycofania leczenia. Jeden chory, u którego reakcja alergiczna wystąpiła w pierwszym stopniu nasilenia, czasowo przerwał leczenie kryzantaspazą by po ustąpieniu powrócić do leczenia. U 2 (7%) chorych wystąpiło zapalenie trzustki, podczas gdy u 1 (3%) zakrzepica. Odnotowano również pojedyncze przypadki wystąpienia zmęczenia, bakteriemii, posocznicy, bólu kończyn, bólu w okolicy podbrzusza, jak również pogorszenia apetytu (Tabela 36, Tabela 37).

Tabela 32. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem Erwinase® (*Solzer 2013*)

| Rodzaj AE                        | Ogółem   | I stopnia | II stopnia | III stopnia | IV-V stopnia |
|----------------------------------|----------|-----------|------------|-------------|--------------|
| Reakcje alergiczne, n (%)        | 6 (10,9) | 0         | 4          | 2           | 0            |
| Hiperglikemia, n (%)             | 6 (10,9) | 3         | 2          | 1           | 0            |
| Zapalenie trzustki, n (%)        | 1 (1,8)  | 1         | 0          | 0           | 0            |
| Krwawienie/<br>zakrzepica, n (%) | 0 (0,0)  | 0         | 0          | 0           | 0            |

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane po podaniu Erwinase® (*Tong 2014a*)

| Rodzaj AE                                   | I-II stopnia | III-IV stopnia |
|---|--------------|----------------|
| Zapalenie trzustki, n (%)                   | 1 (5)        | 2 (9)          |
| Hipertriglicydemia, n (%)                   | 7 (32)       | 0 (0)          |
| Hipercholesterolemia, n (%)                 | 8 (37)       | 0 (0)          |
| Hiperamonemia, n (%)                        | 9 (41)       | 2 (9)          |
| Zakrzepica, n (%)                           | 0 (0)        | 2 (9)          |
| Toksyczność obejmująca układ nerwowy, n (%) | 0 (0)        | 1 (5)          |

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po podaniu Erwinase® (*Vrooman 2010*)

| Rodzaj AE   | n (%)     |
|---|-----------|
| Reakcje nadwrażliwości:   | 14 (34%)* |
| • miejscowa   | 5         |
| • ogólnoustrojowa   | 9         |
| Zapalenie trzustki (umiarkowane/ciężkie wymagające zaprzestania podawania leku) | 2 (5)**   |



| Rodzaj AE                                      | n (%) |
|--|-------|
| Zapalenie trzustki (łagodne, bez konsekwencji) | 1 (2) |
| Hiperglikemia                                  | 1 (2) |
| Zakrzepica/krwawienie                          | 0 (0) |

\* mediana czasu do wystąpienia alergii na Erwinase® wynosiła 8 tygodni (zakres: 2-15,5 tygodnia); \*\* L-asparaginaza stosowana była przez odpowiednio 21,5 oraz 28 tygodnia

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane (Vrooman 2013)

| Rodzaj AE              | Interwencja | N   | n (%)   | OR (95% CI)       | GRADE  |
|------------------------|-------------|-----|---------|-------------------|--------|
| Jakiegokolwiek AE      | ID          | 189 | 59 (31) | 0,95 (0,62; 1,46) | Wysoka |
|                        | FD          | 195 | 63 (32) |                   |        |
| Reakcje nadwrażliwości | ID          | 189 | 40 (21) | 1,07 (0,65; 1,76) | Wysoka |
|                        | FD          | 195 | 39 (20) |                   |        |
| Zapalenie trzustki     | ID          | 189 | 12 (6)  | 1,25 (0,53; 2,98) | Wysoka |
|                        | FD          | 195 | 10 (5)  |                   |        |
| Zakrzepica             | ID          | 189 | 13 (7)  | 0,83 (0,39; 1,77) | Wysoka |
|                        | FD          | 195 | 16 (8)  |                   |        |

FD: stała dawka L-asparaginazy; ID: indywidualnie modyfikowana dawka L-asparaginazy

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane (Vrooman 2015)

| Rodzaj AE                                  | Cykl 1<br>(N = 30) | Cykl 2<br>(N = 21) | Cykl 3<br>(N = 15) | Cykl 4<br>(N = 10) | Cykl 5<br>(N = 6) | Cykl 6<br>(N = 1) | łącznie*<br>(N = 30) |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| ≥1 AE,                                     | 15 (50)            | 11 (52)            | 6 (40)             | 2 (20)             | 1 (17)            | 1 (100)           | 23 (77)              |
| ≥1 AE ¼ stopnia                            | 5 (17)             | 4 (19)             | 4 (27)             | 1 (10)             | 1 (17)            | 0 (0)             | 10 (33)              |
| Nadwrażliwość/reakcje towarzyszące infuzji | 5 (17)             | 2 (10)             | 2 (13)             | 0 (0)              | 1 (17)            | 1 (100)           | 11 (37)              |
| Zapalenie trzustki                         | 1 (3)              | 0 (0)              | 0 (0)              | 1 (10)             | 0 (0)             | 0 (0)             | 2 (7)                |
| Zakrzepica                                 | 1 (3)              | 0 (0)              | 0 (0)              | 0 (0)              | 0 (0)             | 0 (0)             | 1 (3)                |
| Hiperglikemia                              | 2 (7)              | 4 (19)             | 0 (0)              | 0 (0)              | 0 (0)             | 0 (0)             | 5 (17)               |
| Nudności i/lub wymioty                     | 7 (23)             | 2 (10)             | 0 (0)              | 1 (10)             | 0 (0)             | 0 (0)             | 7 (23)               |

| Rodzaj AE                 | Cykl 1<br>(N = 30) | Cykl 2<br>(N = 21) | Cykl 3<br>(N = 15) | Cykl 4<br>(N = 10) | Cykl 5<br>(N = 6) | Cykl 6<br>(N = 1) | łącznie*<br>(N = 30) |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| Wzrost poziomu ASPAT/ALAT | 0 (0)              | 1 (5)              | 0 (0)              | 0 (0)              | 0 (0)             | 0 (0)             | 1 (3)                |
| Gorączka/neutropenia      | 1 (3)              | 1 (5)              | 2 (13)             | 0 (0)              | 0 (0)             | 0 (0)             | 4 (13)               |
| Infekcje/sepsa            | 1 (3)              | 1 (5)              | 0 (0)              | 0 (0)              | 0 (0)             | 0 (0)             | 2 (7)                |

\* każdy pacjent został uwzględniony tylko raz (dla danej toksyczności);

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane ¼ stopnia (Vraaman 2015)

| Rodzaj AE                          | n (%)   |
|------------------------------------|---------|
| Ogółem                             | 10 (33) |
| Zgon                               | 0 (0)   |
| Reakcje anafilatyczne              | 0 (0)   |
| Reakcje nadwrażliwości (pokrzywka) | 1 (3)   |
| Zapalenie trzustki                 | 2 (7)   |
| Hiperglikemia                      | 1 (3)   |
| Nudności i/lub wymioty             | 2 (7)   |
| Gorączka/neutropenia               | 4 (13)  |
| Zapalenie błony śluzowej żołądka   | 2 (7)   |
| Zmęczenie                          | 1 (3)   |
| Bakteremia                         | 1 (3)   |
| Posocznica                         | 1 (3)   |
| Spadek apetytu                     | 1 (3)   |
| Neuropatia obwodowa                | 1 (3)   |
| Tyłna odwracalna encefalopatia     | 1 (3)   |
| Ból kończyn                        | 1 (3)   |
| Ból w obrębie brzucha              | 1 (3)   |

## 5. WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO DOTYCZĄCEGO WPŁYWU MNIEJSZEJ NIŻ ZAKŁADANO W PROTOKOLE BADANIA LICZBY DAWEK L-ASPARAGINAZY NA WIELKOŚĆ UZYSKANYCH EFEKTÓW TERAPEUTYCZNYCH W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ

- Podanie mniejszej niż zakładano liczby dawek L-asparaginazy związane jest z uzyskaniem istotnie gorszego przeżycia wolnego od choroby, przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń białaczkowych

### 5.1. Wpływ zmniejszonej liczby dawek L-asparaginazy na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Zgodnie z założeniami opisanymi w metodyce niniejszej analizy celem dodatkowego przeglądu systematycznego jest ocena, czy skrócenie czasu podawania/liczby dawek L-asparaginazy, związane jest z gorszymi wynikami leczenia u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

**Wnioski płynące z tego rozdziału mają zobrazować skalę niezaspokojonej potrzeby medycznej (ang. unmet need) w przypadku braku finansowania/dostępu do produktu leczniczego Erwinase®.**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie trzy prace, które najbliższemu odpowiadają na zadane pytanie kliniczne tj. prezentują dane dotyczące wpływu mniejszej niż zaplanowane protokołem leczenia liczby dawek L-asparaginazy na uzyskane efekty terapeutyczne u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną:

- Larson 1998 [45];
- Silvermann 2001 [47];
- Storrington 2009 [48].

Dane te w większości przypadków, mają charakter retrospektywny, gdyż zaprojektowanie badania, w którego celu miałyby się znaleźć zadane pytanie kliniczne byłoby wysoce nieetyczne.

Dodatkowo w ramach badania ankietowego poproszono ekspertów medycznych zajmujących się leczeniem ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce, o wskazanie publikacji, w których autorzy analizowali wpływ skróconego czasu leczenia L-asparaginazą na wyniki terapii w omawianej populacji. Obok zidentyfikowanych w wyniku przeglądu prac, wskazano również jedno retrospektywne badanie opisane jedynie w formie streszczenia Ogawa 2005 [46], którego wyniki również przedstawiono w niniejszym rozdziale.

Charakterystyki wszystkich badań zaprezentowanych w tym rozdziale przedstawiono w rozdziale 10.1.

#### **Larson 1998 [45]**

Praca Larson 1998 to retrospektywna analiza wyników leczenia na podstawie informacji przedstawionych w kartach pacjentów uczestniczącym w badaniu klinicznym oceniającym efektywność kliniczną leczenia przeciwbiałaczkowego według protokołu CALGB 881. Celem badania postawionym przez autorów pracy, była weryfikacja hipotezy, iż zmniejszenie liczby planowanych protokołem leczenia dawek L-asparaginazy wpływa na wielkość uzyskanych efektów leczenia u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

W latach 1988 do 1991 do badania włączono 214 dorosłych, wcześniej nieleczonych chorych z ALL, których leczono zgodnie z zapisami zawartymi w protokole CALGB 881. Wszyscy pacjenci otrzymywali L-asparaginazę podawaną podskórnie w dawce 6 000 IU/m<sup>2</sup> w dniach 5,8,11,15,18 oraz 22 czterotygodniowego okresu indukcji

oraz w 15, 18, 22 oraz 25 dniu fazy wczesnej intensyfikacji leczenia trwającej również cztery tygodnie. Sposób 141 pacjentów włączonych, 82 (58%) otrzymało wszystkie 14 zaplanowanych dawek L-asparaginazy, pozostałe 38 (27%) otrzymało 12-13 zaplanowanych dawek leku, podczas gdy 21 (15%) otrzymało  $\leq 11$  dawek L-asparaginazy. Sześciu pacjentów przyjęło jedynie od 3-6 dawek, co oznacza, iż chorzy ci przyjęli jedynie dawki przewidziane w fazie indukcji leczenia. Ośmiu pacjentów przyjęło od 7-10 dawek L-asparaginazy. Autorzy podali również, iż prawdopodobne jest, że wielu chorych z grupy, którzy trzymali 12-13 dawek L-asparaginazy w rzeczywistości przyjęło wszystkie planowane dawki leku.

U 15 pacjentów doszło do wystąpienia ciężkiego zapalenia trzustki, aż 11/15 pacjentów w związku z tym przyjęło mniej niż 11 planowanych dawek leku, podczas gdy 4/15 przyjęło od 12-13 planowanych dawek L-asparaginazy. Zarówno długość czasu przeżycia wolnego od białaczki jak również 3-letnie przeżycie wolne od białaczki wyrażone jako odsetek chorych było najwyższe w grupie pacjentów, u których podano wszystkie 14 zaplanowanych dawek L-asparaginazy i zmniejszyła się wraz z zmniejszeniem się łącznej liczby rzeczywiście przyjętych dawek L-asparaginazy (<14 etc).

Tabela 38. Wpływ zmniejszonej liczby podań dawek L-asparaginazy na przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną

| Liczba przyjętych dawek L-asparaginazy | Przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS) |               |
|--|--|---------------|
|  | 3-letnie, % (95% CI)                           | Mediana, lata |
| 14 dawek L-A5PA, (N = 82)              | 55 (44; 65)                                    | 5,1           |
| 12-13 dawek L-A5PA, (N = 38)           | 47 (33; 62)                                    | 2,4           |
| $\leq 11$ dawek L-A5PA, (N = 21)       | 48 (29; 67)                                    | 1,5           |
| 7-10 dawek L-A5PA, (N = 8)             | 38 (16; 66)                                    | 1,2           |
| $\leq 6$ dawek L-A5PA, (N = 6)         | 33 (12; 65)                                    | 0,6           |

#### Ogawa 2005 [46]

Praca Ogawa 2005 jest badaniem prospektywnym, którego celem była ocena skuteczności leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną w ramach protokołu *Tokio Childrens Cancer Study Group* (TCCSG) L99-15. Do badania kolejno włączono dzieci z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną w latach 1993 oraz 2003 w ramach protokołu leczenia TCCSG L99-15. Pacjentów podzielono na trzy grupy względem ryzyka uwzględniając m.in. takie cechy jak wiek pacjenta, liczbę leukocytów, immunotyp oraz wyniki odpowiedzi na podanie prednizolonu: grupa średniego ryzyka (SR), grupa wysokiego ryzyka (HR) oraz grupa bardzo wysokiego ryzyka (HEX). Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego był wskazany w przypadku 50% dzieci z grupy wysokiego ryzyka. Łącznie w badaniu wzięło udział 770 dzieci, z czego 267 (35%) stanowili chorzy z grupy średniego ryzyka, 317 (41%), z grupy wysokiego ryzyka oraz 186 (24%) z grupy bardzo wysokiego ryzyka.

L-asparaginaza podawana była łącznie w 9 dawkach w czasie indukcji niezależnie od grupy wyjściowego ryzyka. Łączna liczba podań L-asparaginazy w czasie całego leczenia wynosiła 19 w grupie SR, 20 w grupie HR oraz co najmniej 10 w grupie HEX.

Autorzy badania w niniejszej pracy oceniali skutki wcześniejszego wycofania leczenia L-asparaginazą u pacjentów leczonych zgodnie z protokołem TCCSG. Dane analizowano retrospektywnie. Chorych podzielono na dwie grupy: grupa A stanowi chorzy, którzy otrzymali co najmniej 50% z przepisanych dawek L-asparaginazy, podczas gdy do grupy B przydzielono chorych, którym podano mniej niż 50% zalecanych dawek L-asparaginazy.

Całkowitą remisję choroby uzyskano u 259 (95%) chorych z grupy SR, 311 (98%) z grupy HR oraz 171 (92%) z grupy HEX. Wśród pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję choroby 195 (83,7%) w grupie SR, 223 (78,8%) z grupy HR oraz 123 (83,7%) z grupy HEX otrzymali wszystkie zaplanowane dawki L-asparaginazy.

Analizując wyniki przeżycia wolnego od zdarzeń oraz całkowitego przeżycia widoczne jest istotne pogorszenie wyników leczenia w grupie chorych, którym nie podano wszystkich przewidzianych protokołem dawek L-asparaginazy. Istotne statystycznie różnice na niekorzyść chorych, którym podano jedynie 50% ze wszystkich dawek L-asparaginazy odnotowano jedynie dla grupy standardowego ryzyka. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentów wysokiego ryzyka, która prawdopodobnie wynika z znamiennej dysproporcji w wielkości populacji (grupa A, N = 269, grupa B, N = 14 chorych) różnica w uzyskanych efektach zarówno dla przeżycia wolnego od zdarzeń EFS (12%) jak i przeżycia całkowitego OS (38%) jest istotna klinicznie.

Tabela 39. Wpływ skróconego okresu leczenia L-asparaginazą na przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

| Grupa ryzyka (N) | EFS (SE), % |             |           | OS (SE), % |             |           |
|------------------|-------------|-------------|-----------|------------|-------------|-----------|
|                  | Grupa A     | Grupa B     | Wartość p | Grupa A    | Grupa B     | Wartość p |
| SR (223/10)      | 92,9 (2,4)  | 74,1 (16,1) | 0,025     | 97,8 (1,1) | 88,9 (10,5) | 0,066     |
| HR (269/14)      | 78,5 (3,2)  | 66,7 (19,2) | 0,969     | 88,9 (2,6) | 50,0 (25,0) | 0,158     |
| HEX (142/5)      | 58,2 (5,5)  | 75,5 (21,7) | 0,514     | 75,6 (4,3) | 80,0 (17,9) | 0,873     |

#### Silverman 2001 [47]

Badanie *Silverman 2001* było poprawnie zaprojektowanym badaniem klinicznym z randomizacją, którego celem była ocena skuteczności zmodyfikowanego protokołu leczenia *Dana-Farber 91-01* wśród dzieci z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną. W ramach analizy *post-hoc* oceniano wpływ skróconego czasu leczenia pacjentów L-asparaginazą na efekty zdrowotne.

Do badania włączono łącznie 386 chorych z ALL uprzednio nieleczonych w wieku od 0-18 lat. Spośród nich dziewięciu pacjentów nie spełniło kryterium włączenia, w tym sześciu z powodu błędnej Dia gnozy, dwóch z powodu wcześniejszego leczenia oraz jeden z powodu braku zgody na udział w badaniu. Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z zapisami protokołu *Dana-Farber 91-01*. W kontekście zastosowanego leczenia L-asparaginazą jednym z celów leczenia była weryfikacja hipotezy, czy podawanie PEG-asparaginazy zamiast natywnej *E.coli*-asparaginazy wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania reakcji nadwrażliwości. W tym celu pacjentów przydzielono losowo do grupy chorych przyjmujących *E.coli*-asparaginazę w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> i.m. co tydzień (30 podań) przez 30 tygodni fazy intensyfikacji leczenia oraz PEG-asparaginazę w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> i.m. co dwa tygodnie (15 podań) przez 30 tygodni fazy intensyfikacji leczenia. W przypadku wystąpienia jawnej reakcji nadwrażliwości na natywną *E.coli*-asparaginazę pacjentom zmieniano leczenie na PEG-asparaginazę. Kolejno w przypadku wystąpienia nadwrażliwości na natywną PEG-asparaginazę, terapię kontynuowano podając kryzantaspazę w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> dwa razy w tygodniu do czasu zakończenia fazy intensyfikacji trwającej 30 tygodni. W momencie analizy danych mediana czasu trwania obserwacji dla badania wynosiła 5 lat. łącznie całkowita, ciągła remisja choroby miała miejsce u 370/377 (98%) chorych. Oszacowane 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wyniosło 83% ± 2% dla 377 chorych. W grupie wysokiego ryzyka (HR) 5-EFS wynosił 81% podczas gdy dla grupy standardowego ryzyka (SR) 87%. Różnica pomiędzy populacjami w 5-EFS nie była istotna statystycznie (p = 0,24). W kontekście testowanej hipotezy badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie 5-EFS dla populacji chorych przyjmujących PEG-asparaginazę oraz *E.coli*-asparaginazę 78% vs 84%, p = 0,29.

Tabela 40. Wyniki badania Silverman 2001

| 5-letni EFS, %   |                    |  |
|--|--------------------|--|
| PEG-aspa (R)   | Natywna L-aspa (R) | Wartość p                                  |
| 78%  | 84%                | 0,29                                       |
| <u>Wrażliwość na L-aspa-&gt; kontynuacja Erwinase®</u> |                    | <u>Brak wrażliwości natywną/PEG L-aspa</u> |
| bd   |                    | 0,31                                       |
| <u>≤25 tygodni leczenia L-aspa</u>                     |                    | <u>≥26 tygodni leczenia L-aspa</u>         |
| 73% (SE: 7)  |                    | 90% (SE: 2) <0,01                          |

Przeprowadzona analiza danych dla pacjentów, którzy pozostawali przy życiu w stanie całkowitej remisji choroby 40 tygodni po diagnozie (tak więc prawdopodobnie przyjęli wszystkie z zaplanowanych dawek L-asparaginazy) w celu oceny, czy nietolerancja/reakcja na ASPA przekłada się na uzyskiwane efekty leczenia. Spośród 352 pacjentów leczonych 54 (14%) doświadczyło jednej lub więcej alergii na L-asparaginazę. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w EFS pomiędzy grupą chorych, u których wystąpiła vs nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę ( $p=0,31$ ). Obserwowany brak różnic w przeżyciu wolnym od zdarzeń potwierdza wysoką skuteczność Erwinase® w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na asparaginazy produkowane przez *E.coli*.

Spośród 352 pacjentów, 43 (12%) otrzymało mniej niż 25 zaplanowanych dawek (tygodni) L-asparaginazy, pozostałe 308 (88%) pacjentów otrzymało co najmniej 26 zaplanowanych dawek L-asparaginazy. Powody, dla których konieczne było przerwanie leczenia (niepodanie dawki L-ASPAs) to występowanie toksyczności włączając zapalenie trzustki (39%), reakcje nadwrażliwości (19%), zdarzenia zakrzepowe (19%). 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń w grupie pacjentów, u których L-asparaginazę stosowano co najmniej 25 tygodni było istotnie gorsze niż w grupie chorych, u których leczenie kontynuowano przez co najmniej 26 tygodni ( $73\% \pm 7$  vs  $90\% \pm 2$ ,  $p < 0,01$ ).

#### Storring 2009 [48]

Badanie *Storring 2009* jest prospektywnym badaniem oceniającym efektywność leczenia z użyciem zmodyfikowanego schematu leczenia *Dana Farber 91-01* dorosłych pacjentów z BCR-ABL negatywną ostrą białaczką limfoblastyczną. Do badania włączono 85 chorych z ostrą białaczką limfocytową, BCR-ABL negatywnych w wieku od 18 do 65 roku życia. Pacjentów poddano leczeniu zmodyfikowanym protokołem leczenia proponowanym przez DFCl 91-01. Zgodnie z schematem leczenia L-asparaginazę podawano w fazie indukcji remisji trwającej 4 tygodnie (jedna dawka *E.coli*-asparaginazy wynosząca 25 000 IU/m<sup>2</sup> i.m., co tydzień w 4 dniu tygodnia) oraz w fazie intensyfikacji leczenia trwającej 30 tygodni (*E.coli* asparaginaza w dawce 12, 500 IU/m<sup>2</sup> i.m. w dniach 1,8 oraz 15 na każdy cykl leczenia (21 dni)). Mediana okresu obserwacji wynosiła 48 miesięcy. Całkowita remisja choroby uzyskana u 89% leczonych. W czasie obserwacji wynoszącym 48 miesięcy (mediana), u 13 pacjentów wystąpiła wznowa choroby, podczas gdy 29 chorych zmarło. 3-letnie przeżycie całkowite (OS) oszacowano na 67% (95% CI: 57; 78), a 3-letni czas wolny od wznowy choroby, u pacjentów, którzy wcześniej uzyskali całkowitą remisję choroby wynosił 71% (95% CI:61; 82).

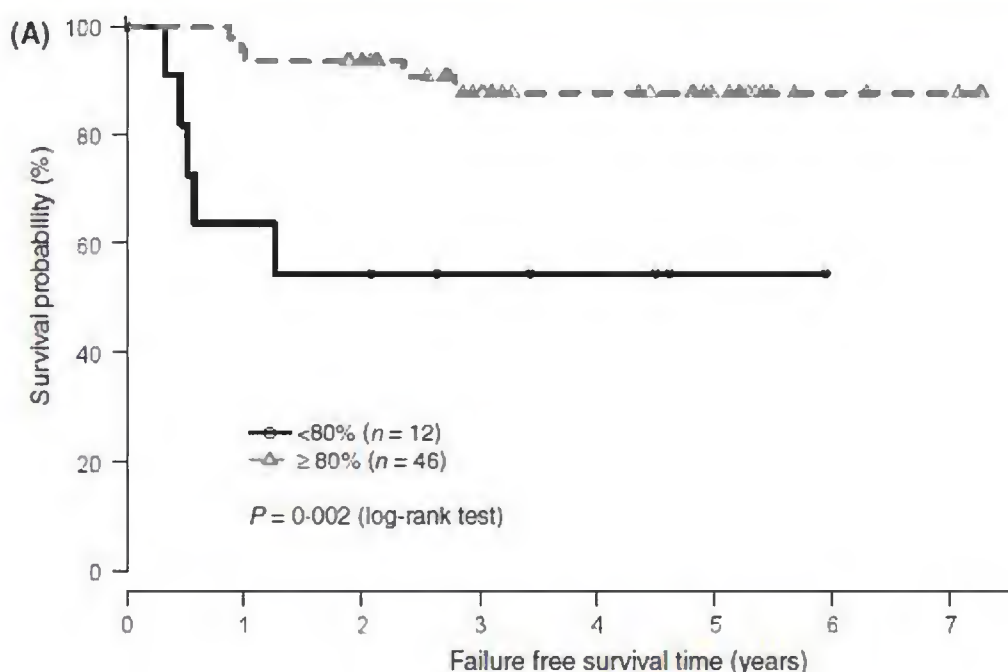
Dwunastu pacjentów otrzymało jedynie 80% z przewidzianych protokołem leczenia dla fazy intensyfikacji leczenia dawek L-asparaginazy (mediana – 31%, zakres: 6-73%) z powodu wystąpienia toksyczności. Powody, dla których zaprzestano leczenia L-asparaginazą to reakcje nadwrażliwości, zapalenie trzustki oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (po 4 przypadki). Przeprowadzona przez autorów badania analiza statystyczna wskazuje, iż pacjenci którzy przyjęli co najmniej 80% z zaplanowanych dawek L-asparaginazy w czasie intensyfikacji leczenia mieli dużo lepsze rokowania niż pacjenci którzy przyjęli mniej niż 80% z zaplanowanych dawek leku. 3-letnie

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Erwinose® (kryzantospozo) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

przeżycie całkowite (OS)  $p = 0,003$  jak również czas wolny od wznowy choroby (RFS),  $p = 0,002$  było istotnie statystycznie dłuższe w grupie chorych, którzy przyjęli co najmniej 80% z zaplanowanych dawek L-asparaginazy w czasie intensyfikacji leczenia.

Tabela 41. Wyniki badania Storring 2009

| Storring 2009   |                   |                   |           |
|-----------------|-------------------|-------------------|-----------|
|                 | <80% dawek L-aspa | ≥80% dawek L-aspa | Wartość p |
| 3 letnie RFS, % | 55%               | 88%               | 0,002     |
| 3-letnie OS, %  | 67%               | 91%               | 0,003     |



Rysunek 7. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy choroby u pacjentów, którzy otrzymali <80%/≥80% dawek L-asparaginazy

## 5.2. Wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych

Dodatkowo w czasie selekcji badań do przeglądu dla „komparatora” zidentyfikowano również cztery prace:

- Amylon 1999 [49];
- Pession 2005 [50];
- Rizzari 2001 [51];
- Sallan 1983 [52].

oceniające wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na uzyskane wyniki leczenia u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną. Wyniki tych prac przedstawiono w tym rozdziale.

**Amylon 1999 [49]**

Próba kliniczna *Amylon 1999* jest poprawnie zaprojektowanym randomizowanym badaniem klinicznym, którego celem było zbadanie czy podanie większych dawek L-asparaginazy na etapie konsolidacji leczenia poprawi przeżycie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną/chłoniakiem limfoblastycznym z komórek T. Do badania włączono 357 chorych z ALL oraz 195 z LBL z komórek T w wieku od 1 do 21 lat leczonych w ramach protokołu POG 8704. Zgodnie z założeniami badania po osiągnięciu całkowitej remisji choroby pacjentów zrandomizowano do dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała w fazie kontynuacji leczenia L-asparaginazę (natywna *E.coli*-asparaginaza) w dawce wynoszącej 25 000 IU/m<sup>2</sup> i.m. podawaną raz w tygodniu przez 20 tygodni, podczas gdy druga grupa nie. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia reakcji alergicznej na natywną *E.coli* asparaginazę leczenie zmieniano podając kryzantaspazę w dawce identycznej jak przewidziana w danym momencie protokołem dawka natywnej *E.coli* asparaginazy.

Intensyfikacja leczenia L-asparaginazą zastosowana w fazie kontynuacji leczenia ALL skutkuje uzyskaniem istotnie wyższych odsetków całkowitej remisji choroby (CCR), w porównaniu do grupy gdzie nie zastosowano takiego leczenia. Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji choroby (CCR) w okresie czterech lat w grupie L-asparaginaz wynosi 71,3% i jest istotnie wyższe niż w grupie, która nie przyjęła leczenia L-asparaginazą - 57,8% (p <0,001).

Tabela 42. Wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na CCR (*Amylon 1999*)

| Parametr | 4-letnie CCR, % |            |           | Wznowa choroby, % |         |           |
|----------|-----------------|------------|-----------|-------------------|---------|-----------|
|          | L-ASPA +        | L-ASPA-    | Wartość p | L-ASPA +          | L-ASPA- | Wartość p |
| Ogółem   | 73,1 (3,3)      | 57,8 (3,4) | -         | 34                | 52      | <0,001    |
| ALL      | 67,9 (4,1)      | 54,5 (4,1) | 0,002     | 36                | 57      | <0,002    |
| LBL      | 78,0 (5,2)      | 64,% (6,0) | 0,048     | 29                | 41      | 0,048     |

#### *Pession 2005 [50]*

Badanie *Pession 2005* jest randomizowaną próbą kliniczną oceniającą wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na wyniki leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Celem badania była ocena czy przedłużone stosowanie wysokich dawek L-asparaginazy w kontynuacji leczenia przełoży się na dodatkową korzyść kliniczną dla dzieci ostrą białaczką limfoblastyczną należących do standardowej grupy ryzyka zgodnie z protokołem BFM. Do badania włączono 494 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (grupa standardowego ryzyka) w wieku od 1-15 lat, z niskim obciążeniem chorobą. Pacjenci z zajęciem układu nerwowego w momencie diagnozy oraz pacjenci z translokacją genu t (9;22) lub t (4;11), lub u których nie udało się osiągnąć całkowitej remisji choroby w okresie do 42 dni leczenia zostali wykluczeni z badania. Zgodnie z zaplanowanym leczeniem wszyscy pacjenci w czasie indukcji otrzymywali L-asparaginazę w indukcji w dawce 10 000 IU/m<sup>2</sup> co trzeci dzień (8 dawek) aż do 30 dnia trwania indukcji. Przed rozpoczęciem fazy reindukcji pacjentów przydzielono losowo do grupy, w której nie stosowano L-asparaginazy oraz do grupy, w której podawano L-asparaginazę w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 20 tygodni. Autorzy podali, iż w rzeczywistości większość pacjentów (90%) otrzymywała kryzantaspazę ze względu na brak dostępności natywnej *E.coli*-asparaginazy. Łącznie do wystąpienia wznowy choroby doszło u 22/178 pacjentów poddanych terapii polegającej na intensyfikacji leczenia L-asparaginazą oraz 35/177 u chorych, u których nie podano leczenie L-ASPA na etapie kontynuacji leczenia.

Prawdopodobieństwo 5 oraz 10-letniego przeżycia wolnego od choroby wyniosło odpowiednio o w grupie HD+ 81,% oraz 87,5% w porównaniu do HD - 82,5% vs 78,7% (p = 0,03).Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS) w okresie niespełna 10 lat w grupie pacjentów, u których zastosowano intensyfikację leczenia L-asparaginazą wynosi 90,3% , podczas gdy w drugim ramieniu jedynie 82,5%. Obliczony przez autorów badania hazard względny wynosi HR = 0,60 (90% CI: 0,38; 0,93), co oznacza 40% redukcję ryzyka niepowodzenia terapii w



grupie poddanej intensyfikacji leczenia kryzantaspazą w porównaniu do grupy nieleczonej kryzantaspazą w czasie kontynuacji leczenia.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) było również istotnie niższe w przypadku pacjentów, u których nie podano L-asparaginazy w porównaniu z grupą otrzymującą wysokie dawki L-asparaginazy w czasie kontynuacji leczenia.

Tabela 43. Wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na DFS oraz OS (Pession 2005)

| Parametr  | DFS (SE), % |            |           | OS (SE), % |            |           |
|-----------|-------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
|           | L-ASPA +    | L-ASPA     | Wartość p | L-ASPA +   | L-ASPA     | Wartość p |
| 5-letnie  | 81 (2,4)    | 82,5 (2,9) | 0,03      | 94,4 (1,7) | 89,8 (2,3) | 0,05      |
| 10-letnie | 87,5 (2,5)  | 78,7 (3,3) | 0,03      | 93,7 (1,9) | 88,6 (2,4) | 0,05      |

#### Rizzari 2001 [51]

Badanie Rizzari 2001 jest randomizowaną próbą kliniczną oceniającą wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na wyniki leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Celem badania była ocena czy przedłużone stosowanie wysokich dawek L-asparaginazy w kontynuacji leczenia przełoży się na dodatkową korzyść kliniczną dla dzieci ostrą białaczką limfoblastyczną należnych do grupy umiarkowanego ryzyka (zgodnie z kryteriami dla protokołu BFM). Do badania włączono 610 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną w wieku od 1-15 lat, z niskim obciążeniem chorobą. Pacjenci z zajęciem układu nerwowego w momencie diagnozy oraz pacjenci z translokacją genu t(9;22) lub t(4;11), lub u których nie udało się osiągnąć całkowitej remisji choroby w okresie do 42 dni leczenia zostali wykluczeni z badania. Zgodnie z zaplanowanym leczeniem wszyscy pacjenci w czasie indukcji otrzymywali L-asparaginazę w indukcji w dawce 10 000 IU/m<sup>2</sup> co trzeci dzień (8 dawek) aż do 30 dnia trwania indukcji. Przed rozpoczęciem fazy reindukcji pacjentów przydzielono losowo do dwóch ramion badania. Pierwsza grupa przyjmowała cztery dawki L-asparaginazy wynoszącej 10 000 IU/m<sup>2</sup> (w dniu 8, 11, 15 oraz 18), podczas gdy druga grupa stosowała L-asparaginazę w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> i.m. raz w tygodniu przez 20 tygodni (faza reindukcji i konsolidacji). Autorzy podali, iż w rzeczywistości większość pacjentów (90%) otrzymywała kryzantaspazę ze względu na brak dostępności natywnej *E.coli*-asparaginazy.

Wyniki wskazują, na brak istotnych statycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od choroby pomiędzy ocenianymi grupami. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wznowa choroby był nieznacznie niższy w grupie pacjentów poddanych intensyfikacji leczenia (22,2%) w porównaniu z odsetkiem chorych, u których nie podano leczenia L-asparaginazą (23,6%).

Tabela 44. Wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na DFS oraz OS (Rizzari 2001)

| DFS (SE), % |            |           | Wznowa choroby, % |         |           |
|-------------|------------|-----------|-------------------|---------|-----------|
| L-ASPA +    | L-ASPA-    | Wartość p | L-ASPA +          | L-ASPA- | Wartość p |
| 72,4 (3,1)  | 75,7 (2,6) | 0,64      | 22,2              | 23,6    | bd        |

#### Sallan 1983 [52]

Badanie Sallan 1983 jest randomizowaną próbą kliniczną oceniającą wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na wyniki leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Celem badania była ocena czy przedłużone stosowanie wysokich dawek L-asparaginazy w fazie intensyfikacji leczenia przełoży się na dodatkową korzyść kliniczną. Do badania włączono 72 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych zgodnie z protokołem DFCl

77-01 którzy w fazie indukcji otrzymali leczenie z udziałem prednizonu, winkrystyny oraz dokсорubicyny. Wszyscy pacjenci przyjęli w ramach prolongacji leczenia kolejne dawki leków podanych w fazie indukcji remisji, z wyjątkiem L-asparaginazy. Pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup. Pierwsza z nich otrzymywała cotygodniowo wysokie dawki L-asparaginazy począwszy od 12 tygodnia trwania badania, podczas gdy druga grupa pozbawiona była leczenia L-asparaginazą. W okresie obserwacji wynoszącym 57 miesięcy łącznie wystąpiły cztery przypadki zgonów oraz 25 przypadków wznowy choroby.

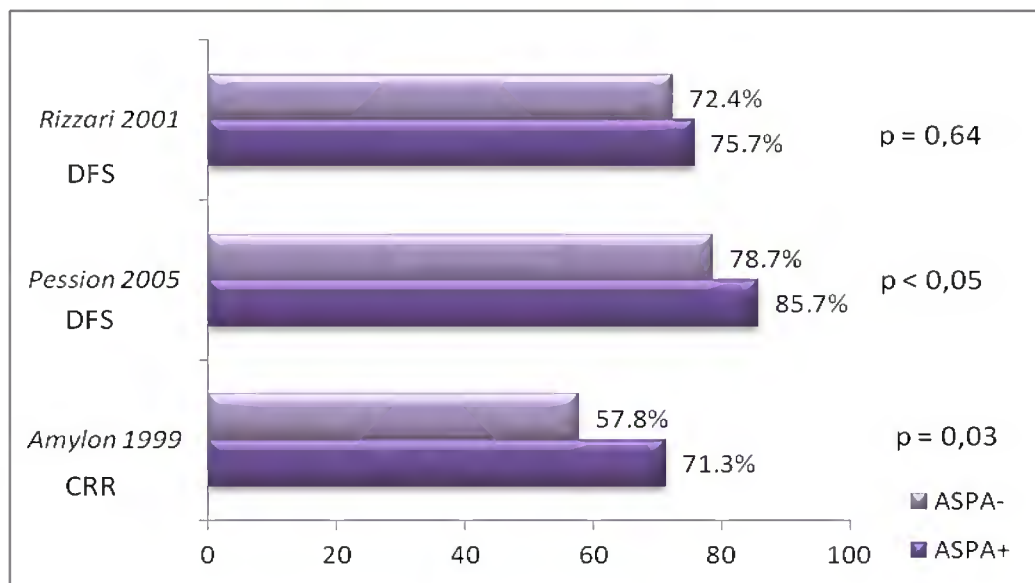
W grupie chorych poddanych leczeniu intensyfikującemu z udziałem L-asparaginazy odnotowano istotnie mniej przypadków niepowodzenia leczenia niż w grupie nieleczonych L-asparaginazą ( $p=0,04$ ). Niepowodzenia remisji wystąpiły u odpowiednio 10 pacjentów, poddanych intensyfikacji leczenia L-asparaginazą, w porównaniu z drugą grupą gdzie odnotowano 19 przypadków niepowodzenia leczenia. Podobnie prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej, ciągłej remisji choroby (CCR) u chorych, u których stosowano intensyfikację leczenia L-asparaginazą jest istotnie wyższe niż w grupie chorych, u których nie zastosowano L-asparaginazy w fazie intensyfikacji leczenia.

Tabela 45. Wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na ryzyko niepowodzenia leczenia (Sallan 1983)

| <i>Sallan 1983</i>                   |          |         |           |
|--------------------------------------|----------|---------|-----------|
|                                      | L-ASPA + | L-ASPA- | Wartość p |
| Niepowodzenie leczenia, n            | 10 pts   | 19 pts  | 0,04      |
| Całkowita, ciągła remisja choroby, n | 26 pts   | 10 pts  |           |

**PODSUMOWANIE**

Podsumowując, intensyfikacja leczenia L-asparaginazą w większości odnalezionych prac związana była z uzyskaniem lepszych wyników leczenia.



Rysunek 8. Wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną

## 6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 6.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji tj. produktu leczniczego Erwinase® stosowanego, jako składnik polichemioterapii w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, młodzieży i dorosłych.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Erwinase®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Erwinase® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 22.10.2015, pochodzące w szczególności ze stron internetowych *European Medicines Agency* (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych pojawiających się w czasie stosowania Erwinase® w leczeniu ostrej białaczki limfocytowej u dzieci, młodzieży i dorosłych.

### 6.2. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie danych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Erwinase®

Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Erwinase® zalicza się:

- nadwrażliwość, włączając pokrzywkę, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, a nawet szok anafilaktyczny (w przypadku ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości leczenie powinno zostać natychmiast ostatecznie przerwane);
- zaburzenia krzepnięcia krwi (np. zakrzepica), z powodu upośledzenia syntezy białek. Zaburzenia krzepnięcia będące wynikiem zmniejszenia ilości czynników krzepnięcia i inhibitorów krzepnięcia (takich jak antytrombina III, białko C i S), hipofibrynogenemii, wydłużonego czasu protrombinowego, wydłużonego czasu częściowej tromboplastyny oraz spadku ilości plazminogenu mogą prowadzić do powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Zaobserwowano zakrzepicę naczyń krwionośnych obwodowych, płucnych lub ośrodkowego układu nerwowego, co potencjalnie może prowadzić do zgonu lub wiązać się ze śladowym opóźnionym działaniem zależnie od umiejscowienia zatoru. Inne czynniki ryzyka przyczyniające się do zaburzeń krzepnięcia obejmują samą chorobę, jednocześnie stosowane leki sterydowe i centralne cewniki żyłne [6].

Do zaburzeń krzepnięcia przyczynia się również sama choroba (białaczka), równoczesna terapia sterydami oraz centralne cewniki żyłne. Obserwowane działania niepożądane są zazwyczaj odwracalne.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane spontanicznie oraz w literaturze, które wystąpiły u chorych leczonych Erwinase®, obok złożonego schematu chemioterapii.

Przedstawiono je w podziale zgodnym z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz z częstością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $\geq 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) występujących w badaniach klinicznych [6].

Tabela 46 Częstość występowania działań niepożądanych – CHPL Erwinase®[6]

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                         | Działanie niepożądane   | Częstość występowania |        |                |        |               |
|--|---|-----------------------|--------|----------------|--------|---------------|
|  |   | Bardzo często         | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | Posocznica lub wstrząs septyczny (także zagrażający życiu), zapalenie płuc, adenowirusowe zapalenie wątroby, układowe zakażenie <i>Candida</i> , inne zakażenia |                       |        |                | X      |               |
|  | Koagulopatie (zaburzenia czynnika krzepliwości krwi, zmniejszenie stężenie antytrombiny III, białka C, białka S lub fibrynogenu we krwi)                        | X                     |        |                |        |               |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Koagulopatie związane z krwawieniami lub powikłaniami zakrzepowymi, stan zmniejszonej krzepliwości krwi, bezobjawowe koagulopatie                               |                       | X      |                |        |               |
|  | Niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia  |                       |        | X              |        |               |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Nadwrażliwość   |                       | X      |                |        |               |
|  | Reakcje anafilaktyczne  |                       |        | X              |        |               |
| Zaburzenia metaboliczne i odżywiania                           | Podwyższony poziom amylazy lub lipazy   |                       | X      |                |        |               |
|  | Hiperlipidemia, hiperglikemia   |                       |        | X              |        |               |
|  | Cukrzycowa kwasica ketonowa   |                       |        |                | X      |               |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Stan letargu, senność, stany splątania, zawroty głowy, neurotoksyczność, drgawki typu grand mal, napady częściowe, ból głowy                                    |                       | X      |                |        |               |
|  | Afazja, niedowład, encefalopatia <sup>3</sup> , zaburzenia świadomości, śpiączka  |                       |        |                | X      |               |
| Zaburzenia serca   | Zawał serca – wtórnie do innych działań niepożądanych (tj. zakrzepica, czy zapalenie trzustki)  |                       |        |                | X      |               |
| Zaburzenia naczyniowe  | Zatorowość, zakrzepica żylna lub naczyń płucnych, mózgowych, błądź  |                       | X      |                |        |               |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność  |                       | X      |                |        |               |
|  | Obrzęk krtani <sup>4</sup> , zatrzymanie oddechu, hipoksja, zapalenie błony śluzowej nosa, skurcz oskrzeli <sup>4</sup>   |                       |        | X              |        |               |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA            | Działanie niepożądane  | Częstość występowania |        |                |        |               |
|---|--|-----------------------|--------|----------------|--------|---------------|
|   |  | Bardzo często         | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Biegunka, ostre zapalenie trzustki, nudności, wymioty, bóle brzucha  |                       | X      |                |        |               |
|   | Krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki  |                       |        |                | X      |               |
|   | Zaburzenia połykania   |                       |        |                |        | X             |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              | Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, ALT, AST, fosfatazy alkalicznej we krwi lub poziom cholesterolu we krwi, hepatotoksyczność      |                       | X      |                |        |               |
|   | Niewydolność wątroby   |                       |        |                | X      |               |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Wysypka, pokrzywka, świąd, rumień, obrzęk twarzy, ust <sup>4</sup>   |                       | X      |                |        |               |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni, reaktywne zapalenie stawów  |                       |        |                |        | X             |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Gorączka, dreszcze, obrzęk obwodowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień, krwiak lub obrzęk), ból |                       | X      |                |        |               |

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

### 6.3. Opis wybranych reakcji niepożądanych/specjalne grupy pacjentów

#### Zaburzenia trzustki

Ostre zapalenie trzustki występuje w <10% przypadków i dostępne są pojedyncze raporty o tworzeniu się pseudotorbieli w okresie do 4 miesięcy po ostatnim podaniu leku. W bardzo rzadkich przypadkach występuje krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki prowadzące do śmierci. L-asparaginaza może wpływać na endokrynną czynność trzustki.

Hiperglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym i można ją łatwo skorygować, podając leki hipoglikemizujące, w tym insulinę. Obserwowano rzadkie przypadki ketoacydozy cukrzycowej.

#### Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia sercowe

Często występuje wtórnie do innych działań niepożądanych (np. choroby zakrzepowo-zatorowej) lub synergicznie względem działania innych chemioterapeutyków (np. opóźniona eliminacja metotreksatu).

#### **DZIECI I MŁODZIEŻ**

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

#### **INNE SZCZEGÓLNE POPULACJE**

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

### 6.3.1. Przedawkowanie

Poza ostrymi reakcjami alergicznymi lub wstrząsem anafilaktycznym, przedawkowanie L-asparaginazy może spowodować przewlekłe zatrucie charakteryzujące się zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. W takim przypadku podanie L-asparaginazy należy natychmiast przerwać i niezwłocznie rozpocząć leczenie objawowe [6].

## 6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL

Na stronie EMA i URPL nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Erwinase®.

Na stronie FDA odnaleziono jedynie notatkę z marca 2014 roku, w której poinformowano o konieczności dodania do CHPL informacji o możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości w stopniu nasilenia 3 oraz 4 po zastosowaniu produktu leczniczego Erwinase®. Raportowane reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 5,0% pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych, z kolei przypadki reakcji anafilaktycznej dotyczyły 0,8% chorych poddanych leczeniu Erwinase® w ramach badań klinicznych. Nietolerancja glukozy wystąpiła u 4,0% pacjentów stosujących Erwinase® [53].

## 6.5. Bezpieczeństwo na podstawie badań poświęconych ocenie bezpieczeństwa Erwinase® we wnioskowanej populacji

### 6.5.1. Wyniki wyszukiwania

Zidentyfikowano jedno, wielośrodkowe (n = 179) badanie o akronimie *Erwinase Master Protocol Treatment* (EMPT) oceniające bezpieczeństwo stosowania kryzantaspazy w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz chłoniakiem limfoblastycznym. Badanie przeprowadzono w celu wsparcia procesu rejestracji produktu leczniczego Erwinase® w Stanach Zjednoczonych.

#### 6.5.1. Kryteria włączenia/wykluczenia do badania

Do badania *Erwinase Master Protocol Treatment* włączono pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem limfoblastycznym, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości (w stopniu co najmniej 2) na PEG--asparaginazę produkowaną przez *E.coli*. Kobiety w ciąży, karmiące piersią, z potwierdzoną w wywiadzie historią nadwrażliwości na Erwinia-asparaginazę oraz pacjenci, u których stwierdzono w wywiadzie zapalenie trzustki zostali wykluczeni z badania.

W pracy *Plourde 2014* łącznie w okresie od lutego 2006 do listopada 2011 kryzantaspazę podano 1 368 pacjentom. Analizując cechy populacji włączonej do badania większość chorych stanowili mężczyźni (63%), średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 9,7 lat (zakres: 0-76 lat). Większość populacji włączonej stanowili pacjenci nowozdiagnozowani (80%), oraz z białaczką z komórek B (77%).

Tabela 47. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania *Plourde 2014*

| Parametr                       | Plourde 2014       |
|--------------------------------|--------------------|
| Liczba pacjentów, N            | 940 <sup>1</sup>   |
| Płeć <sup>2</sup> , K/M; n (%) | 342 (36)/ 595 (63) |

| Parametr                                     | Plourde 2014 |
|--|--------------|
| <b>Wiek, lata n (%)</b>                      |              |
| ≤ 10   | 537 (57)     |
| >10 do <16                                   | 234 (25)     |
| ≥16 do <40                                   | 147 (16)     |
| ≥40  | 9 (1)        |
| <b>Postać choroby<sup>3</sup>; n (%)</b>     |              |
| Nowozdiagnozowani                            | 756 (80)     |
| Nawrotowi                                    | 137 (15)     |
| <b>Choroba podstawowa<sup>4</sup>; n (%)</b> |              |
| Białaczka z komórek B                        | 726 (77)     |
| Białaczka z komórek T                        | 126 (13)     |
| Chłoniak (brak określonego typu)             | 32 (3,0)     |
| Inne   | 7 (1,0)      |
| <b>Sposób podania<sup>5</sup>, n (%)</b>     |              |
| Domięśniowo                                  | 852 (91)     |
| Dożylnie                                     | 29 (3,0)     |
| Podskórnie                                   | 5 (1,0)      |

1) dla grupy pacjentów, którzy dostali co najmniej jedną dawkę Erwinia-asparaginazy  
 2) brak danych dla 3 pacjentów; 3) brak danych dla 13 pacjentów; 4) brak danych dla 47 chorych; 5) brak danych dla 49 chorych.

## 6.5.2. Charakterystyka interwencji

W próbie klinicznej *Plourde 2014* kryzantaspazę podawano w dawce 25,000 IU/m<sup>2</sup> trzy razy w tygodniu (schemat M/W/F) przez okres dwóch tygodni w celu zastąpienia jednej dawki PEG-asparaginazy. W większości przypadków pacjentom podawano kryzantaspazę domięśniowo (91%). Wszystkie przewidziane protokołem leczenia dawki Erwinase® przyjęło łącznie 639 (77,6%) pacjentów.

## 6.5.3. Bezpieczeństwo

### 6.5.3.1. Przedwczesne zakończenie leczenia

W badaniu *Plourde 2014* podano informacje dotyczące częstości i powodów przedwczesnego zakończenia leczenia. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 48. Przedwczesne zakończenie leczenia (*Plourde 2014*)

| Rodzaj                 | n (%)      |
|------------------------|------------|
| Ogółem                 | 188 (21,1) |
| Zgon                   | 7 (0,8)    |
| Reakcje nadwrażliwości | 80 (9,0)   |
| Zapalenie trzustki     | 6 (0,7)    |



| Rodzaj  | n (%)    |
|---|----------|
| Zdarzenia zakrzepowe                              | 3 (0,3)  |
| Inne AE <sup>1</sup>                              | 33 (3,7) |
| Zakończenie badania                               | 34 (3,8) |
| Pozostałe (niezwiązane z bezpieczeństwem terapii) | 25 (2,8) |

1) w tym: ból brzucha, ból w klatce piersiowej, neutropenia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hiperglikemia / hipertriglicydemia, zwiększenie aktywności amylazy / lipazy, kwasica ketonowa, nudności / wymioty, posocznica oraz inne nieokreślone AE.

Ogółem z badania EMTP przedwcześnie utracono 21,1% chorych. Do najczęstszych przyczyn przedwczesnego zakończenia leczenia należały kolejno: reakcje nadwrażliwości (9,0%), zapalenie trzustki (0,7%), zdarzenia zakrzepowe (0,3%), oraz inne AE (3,7%).

### 6.5.3.2. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W badaniu Plourde 2014 dokonano oceny rodzaju oraz stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych, które towarzyszyły pacjentom podczas leczenia kryzantaspazą. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

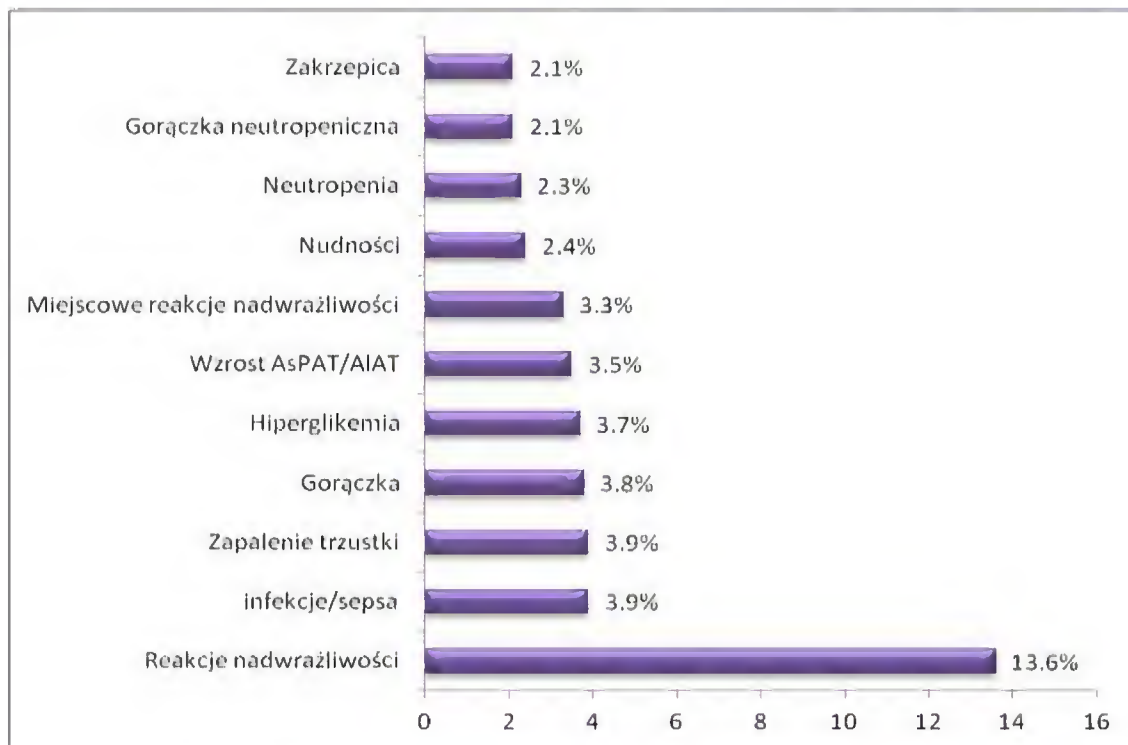
Tabela 49. Zdarzenia niepożądane ogółem <sup>1</sup> oraz w %<sup>2</sup> stopniu nasilenia (Plourde 2014)

| Rodzaj AE                        | AE ogółem<br>N = 940 | AE w % stopniu nasilenia<br>N = 940 |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| Ogółem                           | 340 (36,2)           | 140 (14,9)                          |
| Reakcje nadwrażliwości           | 128 (13,6)           | 34 (3,6)                            |
| Infekcje/sepsa                   | 37 (3,9)             | 16 (1,7)                            |
| Zapalenie trzustki               | 37 (3,9)             | 8 (0,9)                             |
| Gorączka                         | 36 (3,8)             | -                                   |
| Hiperglikemia                    | 35 (3,7)             | 33 (3,5)                            |
| Wzrost poziomu ASPAT/ALAT        | 33 (3,5)             | 6 (0,6)                             |
| Miejscowa reakcja nadwrażliwości | 31 (3,3)             | -                                   |
| Wymioty                          | 28 (3,0)             | -                                   |
| Nudności                         | 23 (2,4)             | -                                   |
| Neutropenia                      | 22 (2,3)             | 12 (1,3)                            |
| Gorączka neutropeniczna          | 20 (2,1)             | 14 (1,5)                            |
| Zakrzepica                       | 20 (2,1)             | 8 (0,9)                             |
| Progresja choroby                | 17 (1,8)             | -                                   |
| Ból w okolicy podbrzusza         | 13 (1,4)             | -                                   |
| Zapalenie błony śluzowej żołądka | 11 (1,2)             | -                                   |

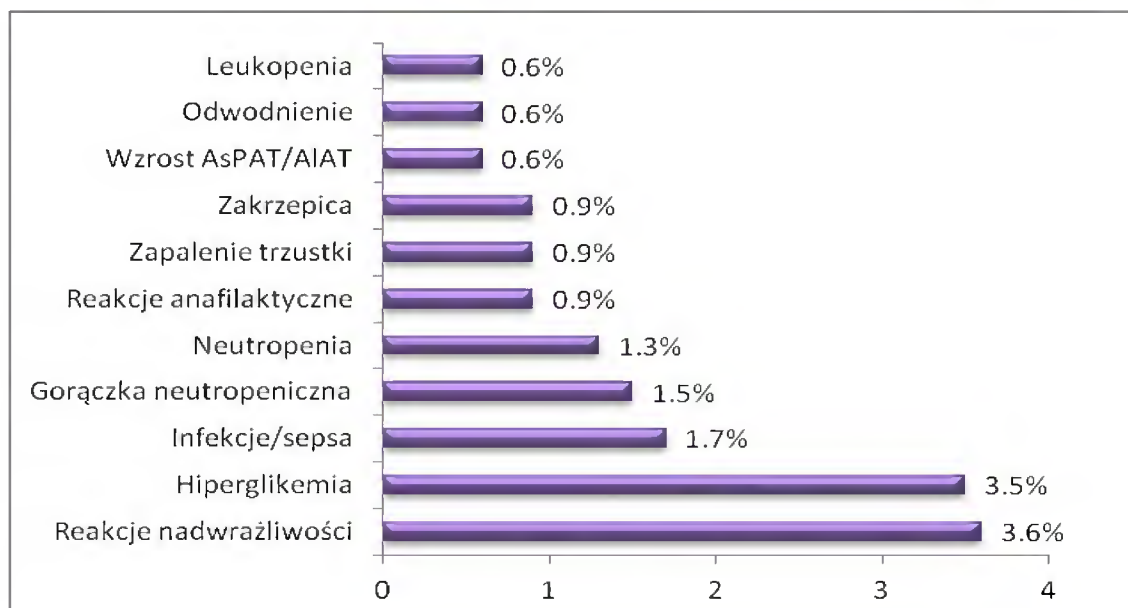
| Rodzaj AE              | AE ogółem<br>N = 940 | AE w ¼ stopniu nasilenia<br>N = 940 |
|------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| Biegunka               | 10 (1,1)             | -                                   |
| Wzrost poziomu lipazy  | 10 (1,1)             | -                                   |
| Krwawienie             | 9 (1,0)              | -                                   |
| Wstrząs anafilaktyczny | -                    | 8 (0,9)                             |
| Odwodnienie            | -                    | 6 (0,6)                             |
| Leukopenia             | -                    | 6 (0,6)                             |

1) występujące w okresie od podania pierwszej dawki Erwinase® do trzydziestu dni, zakończenia leczenia oraz występujące u co najmniej 1% chorych; 2) występujące u co najmniej 0,5% chorych;

Podsumowując w badaniu EMTP najczęściej obserwowano reakcje nadwrażliwości, które wystąpiły u 13,6% pacjentów leczonych. Pozostałe zdarzenia niepożądane tj. zdarzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, nudności, ból w podbrzuszu, biegunka), a także gorączka, hiperglikemia, infekcje występowały dużo rzadziej i dotyczyły ok 3% chorych poddanych leczeniu kryzantaspazą. Łącznie u 39 pacjentów zareportowano wystąpienie zapalenia trzustki, z czego u ośmiu z nich w ¼ stopniu nasilenia.



Rysunek 9. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu kryzantaspazą ogółem (Plourde 2014)



Rysunek 10. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu kryzantaspazą w 3/4 stopniu nasilenia (Plourde 2014)

#### 6.5.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa w wybranych subpopulacjach

Autorzy badania *Plourde 2014* w ramach analizy *post-hoc* zdecydowali się na przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa w podgrupach: ze względu na wiek chorych, drogę podania kryzantaspazy, postać choroby (nowozdiagnozowani/nawrotowi).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w wybranych subpopulacjach (Plaurde 2014)

| AE<br>(ogółem/III IV stopnia)    | Wiek                     |                           |                            | Postać choroby               |                              | Droga podania          |                    |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------|
|                                  | ≤10 lat<br>N = 537       | >10 do <16 lat<br>N = 234 | ≥16 do < 40 lat<br>N = 147 | Nowozdiagnozowani<br>N = 756 | Ze wznową choroby<br>N = 137 | Domięśniowo<br>N = 864 | Dożylnie<br>N = 29 |
| Ogółem, n (%)                    | 173 (32,2)/<br>73 (13,6) | 85 (36,3)/<br>35 (15,0)   | 67 (45,6)/<br>27 (18,4)    | -                            | -                            | -                      | -                  |
| Reakcje nadwrażliwości           | 81 (15,2)/<br>23 (4,3)   | 27 (11,5)/ 8 (3,4)        | 16 (10,9)/3 (2,0)          | 89 (11,8)/ 24 (3,2)          | 18 (13,1)/2 (1,5)            | 11,7/2 ,8              | 17,2 / 6,9         |
| Miejscowe reakcje nadwrażliwości | 23 (4,3)/0 (0)           | 4 (1,7)/0 (0)             | 3 (2,0)/0 (0)              | 23 (3,0)/0 (0)               | 6(4,4)/0 (0)                 | -                      | -                  |
| Gorączka neutropeniczna          | 15 (2,8)/<br>11 (2,0)    | 2 (0,9)/1 (0,4)           | 3 (2,0)/2 (1,4)            | 15 (2,0)/10 (1,3)            | 3 (2,2)/3 (2,2)              | -                      | -                  |
| Zapalenie trzustki               | 16 (3,0)/4 (0,7)         | 13 (5,6)/2 (0,9)          | 5 (3,4)/2 (1,4)            | 29 (3,8)/6 (0,8)             | 5 (3,6)/0 (0)                | 3,9/ bd                | 3,4/ bd            |
| Hiperglukemia                    | 10 (1,9)/9 (1,7)         | 15 (6,4)/14 (6,0)         | 9 (6,1)/9 (6,1)            | 22 (2,9)/22 (2,9)            | 12 (8,8)/10 (7,3)            | 3,8/3,5                | 6,9/6,9            |
| Reakcje anafilaktyczne           | 6 (1,1)/6 (1,1)          | 1 (0,4)/1 (0,4)           | 1 (0,7)/1 (0,7)            | 3 (0,4)/3 (0,4)              | 1 (0,7)/1 (0,7)              | 0,4/ bd                | 0,0/bd             |
| Wzrost poziomu ASPAT/ALAT        | 17 (3,2)/5 (0,9)         | 10 (4,3)/ 0 (0)           | 4 (2,7) 1 (0,7)            | 30 (4,0)/6 (0,8)             | 2 (1,5)/0 (0)                | 3,8/bd                 | 0,0/bd             |
| Krwawienie                       | 4 (0,7)/1 (0,2)          | 4 (1,7)/ 0(0)             | 1 (0,7)/ 0 (0)             | 3 (0,4)/0 (0)                | 4 (2,9)/ 1 (0,7)             | 0,8/bd                 | 0,0/bd             |
| Zakrzepica                       | 7 (1,3)/4 (0,7)          | 5 (2,1)/2 (0,9)           | 6 (4,1)/ 1 (0,7)           | 13 (1,7)/6 (0,8)             | 4 (2,9)/1 (0,7)              | 1,9/0,4                | 0,0/0,0            |

Podsumowując, badanie *Erwinia Treatment Master Protocol* jest największym liczebnie badaniem oceniającym bezpieczeństwo stosowania kryzantaspazy w dawce, która zapewni wystarczającą delecję L-asparaginy a zarazem największym badaniem oceniającym bezpieczeństwo Erwinase® jak dotychczas. Wyniki badania potwierdzają dobrze znany profil bezpieczeństwa Erwinase®, autorzy podkreślają, iż nie odnotowano nieprzewidzianych reakcji/zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia kryzantaspazą. Najczęściej obserwowano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, która towarzyszyła około 13% chorych i nie przekraczała częstości występowania obserwowanej w przypadku leczenia *E.coli-asparaginazą*. Ponadto, zastosowanie Erwinase® pozwoliło większości chorych (77,6%) na przyjęcie wszystkich planowanych dawek L-asparaginy.

## 7. WNIOSKI

Od ponad 40 lat L-asparaginaza nieprzerwanie stanowi podstawę leczenia chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną. Pierwsze eksperymenty kliniczne oceniające efektywność leczenia L-asparaginazą w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej przeprowadzono w latach 60-tych XX wieku wskazują, iż podanie pojedynczej dawki leku pozwoliło na uzyskanie całkowitej, długotrwałej remisji choroby trwającej 60 tygodni u 65% dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. W ciągu ostatnich czterdziestu lat w Polsce prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego w populacji dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną wzrosło z 19,6% do 86,2%. Bardzo dobre efekty leczenia są m.in. wynikiem optymalnego doboru dawkowania i częstości podawania L-asparaginaz.

Obecnie L-asparaginazy stanowią trzon leczenia chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną. W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej wykorzystuje się trzy rodzaje L-asparaginaz: dwie produkowane przez *Escherichia coli* występujące w dwóch formach: natywnej oraz pegylowanej oraz – kryzantaspazę produkowaną przez *Erwinia chrysanthemi*. Wszystkie trzy typy L-asparaginaz cechuje ten sam mechanizm działania, jednakże posiadają one różne parametry farmakokinetyczne (okres półtrwania, max okres deplecji asparaginy) oraz odmienne pochodzenie biologiczne, co oznacza, iż nie są one tożsame. Każda z obecnie stosowanych L-asparaginaz posiada inną zalecaną dawkę oraz częstość podania.

W Polsce w większości protokołów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w pierwszej kolejności podaje się natywną L-asparaginazę produkowaną przez *E.coli*. W sytuacji, gdy w trakcie trwania leczenia daną L-ASPA dojdzie do wystąpienia reakcji nadwrażliwości (alergii klinicznej lub „cichej inaktywacji”) następuje konieczność zmiany podawanej L-asparaginazy. Obecnie część protokołów leczenia zakłada zastosowanie produktu leczniczego Erwinase® jako leczenia III linii, w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej na dwa dostępne rodzaje z *E.coli* –asparaginazy. Część protokołów leczenia zakłada podawanie w I linii pegylowanej asparaginazy, w przypadku wystąpienia nadwrażliwości (definiowanej jako alergja kliniczna lub „cicha inaktywacja”) wdraża się leczenie Erwinase®. Wnioskowane wskazanie opiewa zatem na populację chorych, u których wystąpiła nadwrażliwość (definiowana jako alergja kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę produkowaną przez *E.coli*.

Dzięki temu, iż Erwinase® jest enzymem o odmiennym pochodzeniu biologicznym, nie wykazuje reakcji krzyżowej z *E.coli* L-asparaginazami, a podawana pacjentom w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości zapewnia przywrócenie aktywności enzymu pozwalającej na całkowitą deplecję asparaginy (cel leczenia) i stanowi obecnie jedyne skuteczne leczenie, pozwalające na kontynuowanie i zakończenie leczenia L-asparaginazami w tej grupie chorych.

### **Skuteczność kliniczna kryzantaspazy w populacji chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez *Escherichia coli***

Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań klinicznych dla Erwinase® wskazują, iż kryzantaspaza stanowi jedyną skuteczną opcję leczenia, u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę. Kontynuacja leczenia Erwinase® w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na inne typy L-asparaginaz pozwala na osiągnięcie poziomu aktywności kryzantaspazy wynoszącej co najmniej 100 IU/ml zapewniając możliwość dalszego leczenia i zakończenia pełnego cyklu terapii (Salzer 2013, Tong 2014, Vrooman 2015).

Wyniki badań wskazują również, iż kontynuacja leczenia kryzantaspazą pomimo wystąpienia reakcji nadwrażliwości na L-asparaginazę pozwala na uzyskanie równie wysokiego odsetka przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) jak w grupie chorych, u których w czasie całego cyklu leczenia nie doszło do wystąpienia reakcji nadwrażliwości (Vrooman 2010, 86% vs 81%, p = 0,55 ).

Dodatkowo, zgodnie z wskazaniem refundacyjnym do leczenia Erwinase® wprowadzenie rutynowego monitorowania aktywności L-asparaginazy w czasie rzeczywistym pozwala na wczesne wykrycie zjawiska

zwanego *cichą inaktywacją*, tym samym ułatwiając identyfikację momentu konieczności zmiany leczenia daną L-asparaginazą w celu utrzymania ciągłości deplecji asparaginy. Wyniki badania *Vrooman 2013* wskazują, iż zmiana rodzaju stosowanej L-ASPA w momencie wystąpienia *cichej inaktywacji* wiąże się z uzyskaniem 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń wynoszącego 95%, podczas gdy przeżycie to w grupie, w której zmieniano leczenie dopiero w przypadku wystąpienia klinicznie jawnej reakcji nadwrażliwości jest istotnie niższe i wynosi zaledwie 82%.

Wyniki zebranych w drodze przeglądu systematycznego doniesień naukowych dla komparatora potwierdzają, iż pacjenci którzy przyjęli większość z zaplanowanych dawek L-asparaginazy mają dużo lepsze rokowania niż pacjenci którzy ze względu m.in. na wystąpienie reakcji alergicznych zmuszeni byli do przedwczesnej dyskontynuacji leczenia L-asparaginazami. Zarówno przeżycie całkowite (OS) jak również czas wolny od zdarzeń (w tym tych białaczkowych (EFS, LFS) było istotnie statystycznie dłuższe w grupie chorych, którzy przyjęli zdecydowaną większość z zaplanowanych dawek L-asparaginazy.

Podsumowując, obecnie Erwinase® stanowi jedyną dostępną opcję terapeutyczną w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę, co w świetle istnienia dowodów naukowych wskazujących, iż zmniejszenie liczby dawek L-asparaginazy związane jest z uzyskaniem gorszych wyników leczenia oznacza, iż w przypadku braku dostępu do Erwinase® u pacjentów, u których wystąpi reakcja nadwrażliwości na pegylowaną asparaginazę produkowaną przez *E.coli* brak będzie innej L-asparaginazy pozwalającej na podanie pełnej liczby dawek L-ASPA co przełoży się na krótsze niż spodziewane przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS), przeżycie wolne od zdarzeń niekorzystnych (EFS) jak również przeżycie całkowite (OS) w tej grupie chorych.

### **Bezpieczeństwo stosowania kryzantaspazy na tle innych L-asparaginaz**

Przeprowadzone w latach 2002-2007 badania porównujące efekty leczenia po podaniu identycznych dawek *E.coli* asparaginazy oraz kryzantaspazy w ramach leczenia I linii ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa Erwinase®. Dodatkowo wyniki badania *Tong 2014* wskazują, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych po podaniu PEG-asparaginazy jest wyższa niż w przypadku podania kryzantaspazy.

Leczenie kryzantaspazą podawaną w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> dwa/trzy razy w tygodniu związane jest przede wszystkim podobnie jak w przypadku L-asparaginaz pozyskiwanych z *Escherichia coli* z wystąpieniem reakcji alergicznych będących wynikiem reakcji immunologicznej na obce białko bakteryjne, jednakże odsetek ten nie istotnie niższy niż w przypadku L-asparaginaz produkowanych przez *E.coli*. W badaniu *Erwinia Master Protocol Treatment*, będącym największym liczebnie badaniem oceniającym bezpieczeństwo leczenia kryzantaspazy raportowano, iż odsetek chorych, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości wynosił 13,6%, z czego te będące w ¾ stopniu nasilenia dotyczyły 3,6% chorych.

Ponadto leczenie L-asparaginazami związane jest z ryzykiem wystąpienia zapalenia trzustki a także zaburzeń koagulacji, które stanowią drugie po reakcji nadwrażliwości zdarzenia niepożądane towarzyszące leczeniu kryzantaspazą. Zgodnie z danymi literaturowymi odsetek chorych, u których wystąpiły kolejno zapalenie trzustki oraz zakrzepicy wynosi 3,9% oraz 2,1%.

Profil bezpieczeństwa kryzantaspazy pozostaje znany i niezmienny od wielu lat, co wynika z jej długoletniego stosowania w ramach obecnych protokołów leczenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w subpopulacji pediatrycznej i dorosłych wydaje się być zbliżona. Podobnie jak częstość występowania zdarzeń w populacji nowo zdiagnozowanych i nawrotowych pacjentów.

## 8. OGRANICZENIA

W odniesieniu do przeglądu badań prezentujących efektywność kliniczną kryzantaspazy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez *Escherichia coli* zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań wskazujących na efektywność kliniczną Erwinase® w we wnioskowanej populacji dorosłych, jednakże należy wziąć pod uwagę, iż bazując na oszacowaniach przeprowadzonych w analizie wpływu na budżet, że dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia Erwinase® podawanej jako II linia leczenia po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę jest niewiele, dlatego też zebranie odpowiednio licznej grupy pacjentów do badania jest utrudnione;
- Brak badań wskazujących na efektywność kliniczną Erwinase® w populacji nawrotowej, podobnie jak w przypadku pacjentów dorosłych liczebność tej grupy jest niewielka stąd trudności w zaprojektowaniu wiarygodnego badania;
- Brak badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu oceniających skuteczność kryzantaspazy w dawce 10 000 IU/m<sup>2</sup> (dawka ta stosowana jest w protokole ALL-IC BFM 2009 w Polsce).

W odniesieniu do odrębnego przeglądu badań opisujących wpływ zmniejszonej liczby dawek L-asparaginazy niż zakładano w ramach protokołu leczenia na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych, ograniczenia są związane przede wszystkim z charakterem dostępnych danych naukowych:

- do przeglądu włączono dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji – zidentyfikowane dowody naukowe obejmowały jedynie badania retrospektywne nisko klasyfikowane w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych; jednakże biorąc pod uwagę standardy etyczne obowiązujące w leczeniu nowotworów, zaprojektowanie badania, w którym jedna grupa celowo została pozbawiona jednej z najskuteczniejszych opcji terapeutycznej w historii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej jaką jest L-asparaginaza, celem wykazania jaki wpływ będzie mieć zmniejszenie liczby dawek L-asparaginazy na wielkość uzyskanych efektów terapeutycznych byłoby wysoce nieetyczne. W niniejszej analizie w ramach wstępu przedawniono krótko wyniki pierwszych badań klinicznych z udziałem L-ASPA jak również w ramach przeglądu (niesystematycznego) wybrane badania o najwyższym poziomie wiarygodności oceniające wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na wielkość efektów zdrowotnych. Wyniki tych prac jednoznacznie wskazują jak kluczową rolę w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej pełni L-asparaginaza;
- liczebność chorych w tych pracach zwłaszcza po stronie skróconego leczenia była niska, co skutkowało brakiem istotnych statystycznie różnic. Przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości na wszystkie dostępne formy L-asparaginazy (w tym Erwinase®) są niezwykle rzadkie, co determinuje i jednocześnie tłumaczy małą liczebność chorych w badaniach;
- powodem nieprzyjęcia wszystkich dawek leku w grupie chorych, u których obserwowano skrócenie liczby podań L-asparaginazy były w równym stopniu reakcje nadwrażliwości oraz inne zdarzenia niepożądane (zapalenie trzustki, zakrzepica);
- jako potencjalne ograniczenie przeglądu badań dla komparatora można również wskazać nie włączenie publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy ze względu brak możliwości przeprowadzenia pełnej oceny wiarygodności tego typu badań.

## 9. DYSKUSJA

### 9.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji do przeglądu badań dla kryzantaspazy zastosowano limity dotyczące jednostki chorobowej. Nie zastosowano natomiast ograniczeń co do interwencji alternatywnej, poszukiwanych punktów końcowych, rodzaju badań oraz ograniczeń językowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Ponadto przeprowadzono osobne systematyczne wyszukiwanie dla „komparatora”.

W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy przeanalizowano także piśmiennictwo doniesień naukowych (artykuły poglądowe). W przypadku badań dla Erwinase® przeszukano również rejestry badań klinicznych tj. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono sześć badań opublikowanych w formie pełnotekstowej spełniających kryteria<sup>8</sup> włączenia do przeglądu badań dla kryzantaspazy, we wnioskowanej populacji:

- *Plourde 2014 (EMTP) [38]; Salzer 2013 [90]; Tong 2014 [38, 41]; Vrooman 2010 [43]; Vrooman 2013 [42]; Vrooman 2015 [44].*

W przeprowadzonym odrębnie dla „komparatora” wyszukiwaniu zidentyfikowano łącznie trzy prace opublikowane w formie pełnego tekstu, pozwalające na ocenę wpływu przedwczesnej dyskontynuacji leczenia asparaginazą / zmniejszenia ilości dawek L-asparaginazy na prognozy/wyniki pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną:

- *Larson 1998 [45]; Silverman 2001 [47]; Storrington 2009 [48].*

Dodatkowo w ramach przeprowadzonego badania ankietowego poproszono ekspertów medycznych zajmujących się leczeniem ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce, o wskazanie publikacji, w których autorzy analizowali wpływ skróconego czasu leczenia L-asparaginazą na wyniki terapii w omawianej populacji. Obok zidentyfikowanych w wyniku przeglądu prac, wskazano również jedno retrospektywne badanie opisane jedynie w formie streszczenia *Ogawa 2005 [51]*, którego wyniki również przedstawiono w odpowiednim rozdziale.

Dodatkowo w ramach selekcji przeprowadzonej w sposób niesystematyczny przedstawiono wyniki badań pokazujących wpływ intensyfikacji leczenia wyższymi dawkami L-asparaginazy na wielkość uzyskanych efektów klinicznych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

### 9.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [1, 3] 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.

Podejmując 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)

<sup>8</sup> Próby kliniczne *Vrooman 2010* oraz *Vrooman 2013* nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu, jednak zdecydowano o przedstawieniu wyników tych prac, celem ukazania pełniejszego obrazu skuteczności interwencji



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 [3].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków wskazanych w leczeniu chorób rzadkich 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). Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia, stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych.

Osoby z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nadwrażliwością na pegylowaną asparaginazę *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®.

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

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 (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”[11].



kryzantaspazy wynoszącej 20-25 000 IU/m<sup>2</sup> podawanej 2-3 razy w tygodniu. Dawka ta posiada udowodnioną skuteczność i została uznana przez FDA za wystarczającą do uzyskania celu terapeutycznego leczenia asparaginazą uzyskania aktywności L-asparaginazy na poziomie  $\geq 100$  IU/ml (tj. całkowitej deplecji asparaginy). Niższe dawki kryzantaspazy stosowane m.in. w randomizowanych próbach klinicznych (*Duval 2002* oraz *Moghrabi 2006*) porównujących efektywność leczenia kryzantaspazy w dawce 10 000 IU/m<sup>2</sup> oraz natywnej E.coli-asparaginazy podawanych jako I linia leczenia związane były z uzyskaniem gorszych wyników leczenia w przypadku stosowania kryzantaspazy. Obecnie wiadomo, iż gorsze efekty leczenia raportowane w tych pracach wynikają z niedostatecznego dopasowania dawki Erwinase® względem dawki natywnej E.coli-asparaginazy będącej wynikiem jej odmiennych parametrów farmakokinetycznych tj. krótszego niż w przypadku E.coli-asparaginaz okresu półtrwania oraz krótszego czasu deplecji asparaginy przez Erwinase®.

Obecnie większość protokołów leczenia na świecie, w przypadku konieczności zmiany leczenia na kryzantaspazę zakłada dawkowanie uwzględniające aktualny stan wiedzy tj. dawkę 20-25 000 IU/m<sup>2</sup> [38].

W Polsce w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną stosuje się następujące protokoły leczenia:

- Dzieci-> I linia-> powyżej 12 miesięcy-> ALL-IC BFM 2009 – kryzantaspaza w dawce 10 000 IU/m<sup>2</sup>;
- Dzieci-> I linia-> 1-12 miesięcy-> INTERFANT 06 - kryzantaspaza w dawce 20 000 IU/m<sup>2</sup>;
- Dzieci-> I linia-> obecność chromosomu Ph (+) -> INTERFANT 06 - kryzantaspaza w dawce 15 000 IU/m<sup>2</sup>;
- Dzieci-> wznowa choroby-> IntReALL 2009-> kryzantaspaza w dawce 20 000 IU/m<sup>2</sup>;
- Dorośli-> I linia Ph (-)->PALG ALL6 - kryzantaspaza w dawce 20 000 IU/m<sup>2</sup>.

Jak wynika z powyższego w większości przypadków dawka kryzantaspazy jest zgodna z obowiązującymi rekomendacjami, wyjątek stanowi dawkowanie kryzantaspazy w protokole *BFM ALL-IC 2009*, gdzie dawka ta jest znacznie niższa i wynosi 10 000 IU/m<sup>2</sup>. Leczenie białaczek zarówno w Polsce jak i na Świecie odbywa się zgodnie z zapisami protokołu, nie dopuszczając możliwości indywidualnego dostosowania dawki poszczególnych leków. Wszelkie modyfikacje wymagają długoletnich badań i zostają wprowadzone jedynie w przypadku potwierdzenia (w drodze badania klinicznego) korzystnego wpływu danej zmiany.

Warto również dodać, iż obecnie w Europie funkcjonują dwa dzielne protokoły leczenia *Berlin Frankfurt Munster* zachodni (niemiecko-włoski, *AIEOP-BFM ALL 2009*) oraz wschodni stosowany w większości krajów Europy środkowej (*ALL IC-BFM 2009*). Obecnie w ramach toczącego się badania klinicznego w protokole zachodnim wprowadzono modyfikacje dawki kryzantaspazy zakładając, iż będzie ona wynosić 20 000 IU/m<sup>2</sup>. Jednocześnie jednym z celów badania jest ocena korzyści z bieżącego monitorowania aktywności L-asparaginazy i zmiana leczenia w przypadku wystąpienia cichej inaktywacji. Dlatego też można założyć, iż podniesienie dawki Erwinase® w protokole *ALL IC-BFM 2009*, wpłynie korzystnie na długość czasu trwania remisji, poprawiając przeżycie wolne od choroby w tej grupie leczonych.

Z drugiej jednak strony należy podkreślić, iż *Erwinia-asparaginaza* stosowana jest w praktyce klinicznej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej od ponad 40 lat. Jej skuteczność stanowiła przedmiot licznych badań naukowych o różnej wiarygodności. Stosowaną ją zarówno jako pierwszą linię leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej jak również w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na natywną i/lub pegylowaną *E.cali*-asparaginazę.

Również w Polsce zgodnie z opinią ekspertów zajmujących się leczeniem ALL kryzantaspaza stosowana jest w drugiej/trzeciej linii leczenia (w kontekście asparaginaz) w zależności od zapisów protokołu leczenia. Wyniki leczenia protokołem *BFM 2002* [9], który jedynie nieznacznie odbiega od protokołu *BFM 2009* (a nie różni się w zakresie dawek L-asparaginazy) zebrane w latach 2002-2010 w klinice w Poznaniu, wskazują, iż prawdopodobieństwo 8-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (pEFS) wynosił 71%, podczas gdy prawdopodobieństwo 8-letniego przeżycia wolnego od nawrotów (pRFS) aż 78%. Długotrwałą całkowitą remisję choroby osiągnęło 97% leczonych dzieci. Wyniki te nie odbiegają wyników uzyskiwanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej na całym świecie, wartości EFS uzyskane przez inne grupy badawcze wynoszą odpowiednio: niemiecka BFM (10-letni EFS=78%), POG (10-letni EFS=73,2%) oraz duńska DFCI (10-letni EFS=80,5%).

Podsumowując, kontynuacja leczenia Erwinia-asparaginazą w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na pegylowaną asparaginazę produkowaną przez *E.coli* stanowi udokumentowaną pod względem skuteczności długoletnią praktykę leczenia pozwalającą na uzyskanie całkowitej długotrwałej remisji choroby.

## 9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych większość włączonych do analizy głównej badań klinicznych (*Salzer 2013, Tong 2014, Vrooman 2010, Vrooman 2015*) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe prospektywne próby kliniczne (IV A). Wnioski z prospektywnego badania bez grupy kontrolnej charakteryzują się niższą wiarygodnością od wniosków z badań kontrolowanych, niemniej w szczególnych przypadkach taki schemat badawczy jest akceptowalny. Amerykański urząd do spraw rejestracji leków (FDA) zaakceptował rejestrację Erwinase® na podstawie badań bez grupy kontrolnej, ze względu na niewielką liczbę chorych spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia, brak alternatywnej terapii o uznanej skuteczności, która mogłaby zostać zastosowana w grupie kontrolnej - zastosowany schemat badawczy jest więc wystarczający do adekwatnej oceny efektywności leku w analizowanej populacji pacjentów. Pozostałe badanie *Vrooman 2013* opisane w rozdziale poświęconym efektywności klinicznej Erwinase® stanowi poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie z grupą kontrolną i randomizacją (II A), tak więc zgodnie z hierarchią wiarygodności stanowi bardziej wiarygodne źródło informacji.

Wiarygodność doniesień naukowych po stronie komparatora została również oceniona zgodnie z kryteriami AOTM. Włączone po stronie komparatora prace pod względem wiarygodności stanowią retrospektywne źródła danych (w kontekście interesującego nas celu badania), co plasuje je na niższym stopniu wiarygodności. W niniejszej analizie klinicznej opisane dane przedstawiono ze względu na konieczność spełnienia wymogów formalno-prawnych („wymagania minimalne”), nakładających bezwzględny obowiązek przedstawienia wyników dla „terapii opcjonalnych” lub naturalnego przebiegu choroby – bez względu na jakość dostępnych danych. Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań aby przedstawić najlepsze dostępne dane dotyczące wpływu skróconego leczenia L-asparaginazą na wielkość uzyskanych efektów klinicznych.

Biorąc pod uwagę, iż kryzantaspaza podawana jest jako druga/trzecia linia leczenia w ostrej białaczce limfoblastycznej, a sama jednostka chorobowa spełnia kryteria stawiane chorobie ultrazadkiej, uznaje się, iż jakość przedstawionych dowodów naukowych w tym konkretnym przypadku jest wystarczająco wiarygodna do wyciągnięcia wniosków. Zaprojektowanie badania o najwyższej wiarygodności tj. badania, gdzie losowo przydzielono chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli*, do grupy przyjmującej leczenie Erwinase® oraz grupy nieleczonej byłoby wysoce nieetyczne, biorąc pod uwagę iż L-asparaginaza stanowi obecnie jeden z kluczowych leków stosowanych w ostrej białaczce limfoblastycznej. Podjęcie się przeprowadzenia takiego badania biorąc pod uwagę, iż nie ma obecnie innej alternatywnej opcji terapeutycznej dla Erwinase®, którą można by zastosować w ramieniu kontrolnym narażałoby zbyt mocno pacjentów, głównie dzieci na ryzyko związane z szybką wznową choroby a tym samym byłoby nie do przyjęcia ze strony komisji etycznych. Podobnie sytuacja wyglądałaby w przypadku chęci pozyskania bardziej wiarygodnych danych dla komparatora.

## 9.5. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej Erwinase® nie uwzględnione w przeglądzie systematycznym

Zidentyfikowano łącznie trzy prace dotyczące skuteczności klinicznej kryzantaspazy w dawce wynoszącej 20 000 IU/m<sup>2</sup> opublikowane jedynie w formie streszczenia:

- Badanie o akronimie *NCT00506597* [101];
- *Ogawa 2014* [76];
- *Okusanya 2015* [77].

Krótkie podsumowanie każdego z badań przedstawiono poniżej.

### NCT00506597 [101]

Badanie o akronimie NCT00506597, oceniało skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Erwinase® w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> podawanej i.v. lub s.c. w populacji chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna) na PEG-asparaginazę. Do badania włączono 33 chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną. Mediana wieku chorych w momencie włączenia wyniosła 15 lat. Większość pacjentów leczonych stanowili mężczyźni. W badaniu NCT00506597 wszyscy pacjenci otrzymywali 6 dawek kryzantaspazy w ilości 25 000 IU/m<sup>2</sup> co drugi dzień domięśniowo lub podskórnie w miejsce każdej planowanej dawki PEG-asparaginazy. W badaniu NCT00506597 podano, iż łączenie u 6/33 (21,1%) wystąpiły inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane. Zaraportowano po jednym przypadku: pancytopenii, zapalenia trzustki, bólu głowy, reakcji alergicznych, gorączki/infekcji, hipokaliemii, osłabienia siły mięśniowej, osłabienia siły mięśni twarzy oraz wzrostu czasu protrombinowego.

Tabela 52. Ciężkie zdarzenia niepożądane (NCT00506597)

| Rodzaj                            | n (%)        |
|-----------------------------------|--------------|
| Ogółem                            | 7/33 (21,21) |
| Hyperglikemia                     | 1/33 (3,03)  |
| Spadek liczby leukocytów          | 1/33 (3,03)  |
| Niewydolność krążeniowo-oddechowa | 1/33 (3,03)  |
| Infekcje                          | 4/33 (12,12) |

### Ogawa 2015 [76]

Celem badania była ocena efektywności leczenia kryzantaspazą w połączeniu z prednizonem, winkrystyną oraz pirarubicyną u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem limfoblastycznym w wieku 1-25 lat, będących w fazie remisji, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazę. Zgodnie z protokołem leczenia OP-01-001 kryzantaspazę podawano w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> w liczbie sześciu dawek, domięśniowo w dniach 2, 5, 7, 9, 11 oraz 13. Do badania włączono 24 dzieci. Mediana wieku dzieci w momencie włączenia wyniosła 7,5 lat. Większość leczonych stanowili chłopcy. Odsetek chorych, u których uzyskano NSAA  $\geq$  0,1 IU/mL trzy dni po podaniu leku wynosił odpowiednio po podaniu I dawki kryzantaspazy 100% oraz po podaniu VI dawki kryzantaspazy 82,6%. Nie odnotowano przypadków reakcji nadwrażliwości w czasie leczenia kryzantaspazą. Nie odnotowano przypadków krwawienia, zakrzepicy jak również zapalenia trzustki czy zgonów.

Tabela 53. Wyniki badania Ogawa 2015

| Liczba dawek         | N  | Odsetek chorych, u których obserwowano |                               |                             |
|----------------------|----|--|-------------------------------|-----------------------------|
|                      |    | NSAA $\geq$ 0,1 IU/mL po 46 h          | NSAA $\geq$ 0,1 IU/mL po 72 h | Deplecja asparaginy po 72 h |
| <b>Kryzantaspaza</b> |    | -                                      | -                             | -                           |
| I dawka              | 23 | 100 (23/23)                            | 100 (18/23)                   | 95,7 (22/23)                |
| VI dawka             |    | -                                      | 82,6 (19/23)                  | 95,7 (22/23)                |

### Okusanya 2015 [77]

Wyniki przedstawione w ramach posteru zdają się potwierdzać, iż domięśniowa droga podania w porównaniu z dożylną formą podania kryzantaspazy związana jest z mniejszym ryzykiem zdarzeń niepożądanych. W badaniu wzięły udział dzieci w wieku od 1 do 17 lat, z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych kryzantaspazą w dawce

25 000 IU/m<sup>2</sup> podawaną w schemacie M/W/F. Wyniki badania wskazują, iż podanie dożylne wiąże się nie tylko z wzrostem ryzyka wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych tj. reakcji nadwrażliwości, ciężkich zdarzeń niepożądanych jak również przedwczesnym przerwaniem leczenia, ale również niższym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej deplecji asparaginy, która jest w tym przypadku celem leczenia.

Tabela 54. Porównanie efektów i wybranych zdarzeń niepożądanych dla dwóch dróg podania kryzantaspazy

| Sposób podania  | N  | NSAA ≥ 0,1<br>IU/mL po 48<br>h | NSAA ≥ 0,1<br>IU/mL po 72 h | Ciężkie AE | Reakcja<br>nadwrażliwości<br>ogółem | Reakcja<br>nadwrażliwości<br>III-IV stopnia | Wycofanie<br>leczenia |
|---|----|--------------------------------|-----------------------------|------------|-------------------------------------|---|-----------------------|
| <b>Kryzantaspaza</b><br><i>i.v.</i> , % (n/N)<br>[95% CI] | 33 | 83 (20/24)<br>[63, 95]         | 43 (9/21)<br>[22, 66]       | 50 (15/30) | 37 (11/30)                          | 3 (1/30)                                    | 40 (12/30)            |
| <b>Kryzantaspaza</b><br><i>i.m.</i> , % (n/N)<br>[95% CI] | 58 | 100 (35/35)<br>[90, 100]       | 100 (13/13)<br>[77, 100]    | 33%(19/58) | 9 (5/58)                            | 5 (3/58)                                    | 24 (14/58)            |

## 9.6. Dyskusja z opublikowanymi przeglądaniami

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych poświęconych ocenie efektywności kryzantaspazy we wnioskowanym wskazaniu (chorzy, u których wystąpiła nadwrażliwość na PEG-asparaginazę (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez *E.coli*).

Warto jednak podkreślić, iż w rekomendacji dla produktu leczniczego Erwinase® we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli* (kod ICD 91) jako świadczenia gwarantowanego z dnia 4 sierpnia 2014 roku podano, iż wyniku przeglądu systematycznego włączono badanie AALLO7P2 (publikacja Salzer 2013). Ponadto pomocniczo przedstawiono również wyniki badań: Vrooman 2010, Kwok 2006, Duval 2002, a w poszerzonej analizie bezpieczeństwa wyniki badania Billett 1992, Duval 2002, Kwok 2006, Salzer 2013, Plourde 2014. W ramach niniejszego przeglądu włączono dodatkowo wyniki badania Vrooman 2013 oraz Tong 2014 i Vrooman 2015. Brak sprecyzowanych kryteriów włączenia przedstawionych w raporcie przygotowanym przez analityków Agencji AOTM poprzedzającym rekomendację uniemożliwia odniesienie się do wyboru badań dokonanego przez analityków AOTMiT.

## 10. ZAŁĄCZNIKI

### 10.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla Erwinase®

| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1.  | Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [Mesh] | 62                  |
| 2.  | (acute lymphoblastic leukemia)                        | 41                  |
| 3.  | (acute lymphoblastic leukaemia)                       | 46                  |
| 4.  | (precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma)      | 59                  |
| 5.  | (acute lymphocytic leukemia)                          | 3                   |
| 6.  | (acute lymphocytic leukaemia)                         | 6                   |
| 7.  | (acute lymphoid leukemia)                             | 0                   |
| 8.  | (acute lymphoid leukaemia)                            | 1                   |
| 9.  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8          | 103                 |
| 10. | Asparaginase [Mesh]                                   | 6                   |
| 11. | (asparaginase)  | 11                  |
| 12. | (asparagine deaminase)                                | 0                   |
| 13. | (L-asparagin*)  | 4                   |
| 14. | (erwinase)  | 0                   |
| 15. | (erwinaze)  | 0                   |
| 16. | Erwinia [Mesh]  | 0                   |
| 17. | (erwinia chrysanthemi)                                | 0                   |
| 18. | Pectobacterium chrysanthemi [Mesh]                    | 0                   |
| 19. | (Pectobacterium chrysanthemi)                         | 0                   |
| 20. | (Dickeya dadantii)                                    | 0                   |
| 21. | (Erwinia carotovora)                                  | 0                   |
| 22. | (Pectobacterium parthenii)                            | 0                   |

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 23. | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18<br>OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 | 11                  |
| 24. | #9 AND #23   | 10                  |

Data wyszukiwania: 22.10.2015 r.

Tabela S6. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla komparatora

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1.  | Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [Mesh]  | 63                  |
| 2.  | (acute lymphoblastic leukemia)   | 41                  |
| 3.  | (acute lymphoblastic leukaemia)  | 46                  |
| 4.  | (precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma)   | 59                  |
| 5.  | (acute lymphocytic leukemia)   | 3                   |
| 6.  | (acute lymphocytic leukaemia)  | 6                   |
| 7.  | (acute lymphoid leukemia)  | 0                   |
| 8.  | (acute lymphoid leukaemia)   | 1                   |
| 9.  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8   | 103                 |
| 10. | Asparaginase [Mesh]  | 6                   |
| 11. | (asparaginase)   | 11                  |
| 12. | (asparagine deaminase)   | 0                   |
| 13. | (L-asparagin*)   | 4                   |
| 14. | (erwinase)   | 0                   |
| 15. | (erwinaze)   | 0                   |
| 16. | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15   | 11                  |
| 17. | prolongation OR prolonging OR intensification OR intense OR<br>intensive OR shortage OR discontinuation OR discontinue OR "high<br>dose" OR extended OR optimal OR adequate OR termination | 12 305              |
| 18. | #16 AND #17  | 2                   |
| 19. | #18 AND #9   | 2                   |

Data wyszukiwania: 22.10.2015 r.



## 10.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla Erwinase®

| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1.  | Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [Mesh] | 22 684              |
| 2.  | acute lymphoblastic leukemia                          | 33 843              |
| 3.  | acute lymphoblastic leukaemia                         | 33 843              |
| 4.  | precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma        | 23 015              |
| 5.  | acute lymphocytic leukemia                            | 27 767              |
| 6.  | acute lymphocytic leukaemia                           | 27 767              |
| 7.  | acute lymphoid leukemia                               | 35 573              |
| 8.  | acute lymphoid leukaemia                              | 33 690              |
| 9.  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8          | 45 599              |
| 10. | Asparaginase [Mesh]                                   | 3 853               |
| 11. | asparaginase  | 4827                |
| 12. | asparagine deaminase                                  | 4843                |
| 13. | L-asparagin*  | 3082                |
| 14. | erwinase  | 4828                |
| 15. | erwinaze  | 3                   |
| 16. | Erwinia [Mesh]  | 1521                |
| 17. | erwinia chrysanthemi                                  | 753                 |
| 18. | Pectobacterium chrysanthemi [Mesh]                    | 375                 |
| 19. | Pectobacterium chrysanthemi                           | 411                 |
| 20. | Dickeya dadantii                                      | 108                 |
| 21. | Erwinia carotovora                                    | 1075                |
| 22. | Pectobacterium parthenii                              | 411                 |
| 23. | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15                | 5394                |
| 24. | #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22         | 2936                |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------|---------------------|
| 25. | #23 AND #24    | 237                 |
| 26. | #9 AND #25     | 107                 |

Data wyszukiwania: 22.10.2015 r.

Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla komparatora

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1.  | Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [Mesh]  | 22 684              |
| 2.  | acute lymphoblastic leukemia   | 33 843              |
| 3.  | acute lymphoblastic leukaemia  | 33 843              |
| 4.  | precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma   | 23 015              |
| 5.  | acute lymphocytic leukemia   | 27 767              |
| 6.  | acute lymphocytic leukaemia  | 27 767              |
| 7.  | acute lymphoid leukemia  | 35 573              |
| 8.  | acute lymphoid leukaemia   | 33 690              |
| 9.  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8   | 45 599              |
| 10. | Asparaginase [Mesh]  | 3 853               |
| 11. | asparaginase   | 4827                |
| 12. | asparagine deaminase   | 4843                |
| 13. | L-asparagin*   | 3082                |
| 14. | erwinase   | 4828                |
| 15. | erwinaze   | 3                   |
| 16. | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15   | 5 394               |
| 17. | prolongation OR prolonging OR intensification OR intense OR intensive OR shortage OR discontinuation OR discontinue OR "high dose" OR extended OR optimal OR adequate OR termination | 1 192 515           |
| 18. | #16 AND #17  | 780                 |
| 19. | #18 AND #9   | 522                 |

Data wyszukiwania: 22.10.2015 r.

Tabela 59. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla Erwinase®

| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1.  | Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [Mesh] | 775                 |
| 2.  | (acute lymphoblastic leukemia)                        | 1634                |
| 3.  | (acute lymphoblastic leukaemia)                       | 335                 |
| 4.  | (precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma)      | 781                 |
| 5.  | (acute lymphocytic leukemia)                          | 353                 |
| 6.  | (acute lymphocytic leukaemia)                         | 97                  |
| 7.  | (acute lymphoid leukemia)                             | 297                 |
| 8.  | (acute lymphoid leukaemia)                            | 67                  |
| 9.  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8          | 2 112               |
| 10. | Asparaginase [Mesh]                                   | 208                 |
| 11. | (asparaginase)  | 437                 |
| 12. | (asparagine deaminase)                                | 0                   |
| 13. | (L-asparagin*)  | 183                 |
| 14. | (erwinase)  | 4                   |
| 15. | (erwinaze)  | 0                   |
| 16. | Erwinia [Mesh]  | 7                   |
| 17. | (erwinia chrysanthemi)                                | 7                   |
| 18. | Pectobacterium chrysanthemi [Mesh]                    | 1                   |
| 19. | (Pectobacterium chrysanthemi)                         | 2                   |
| 20. | (Dickeya dadantii)                                    | 0                   |
| 21. | (Erwinia carotovora)                                  | 1                   |
| 22. | (Pectobacterium parthenii)                            | 0                   |
| 23. | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15                | 437                 |
| 24. | #16 OR #17 OR #18 #19 OR #20 OR #21 OR #22            | 8                   |
| 25. | #23 AND #24   | 8                   |

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------|---------------------|
| 26. | #9 AND #25     | 8                   |

Data wyszukiwania: 22.10.2015 r.

Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* dla komparatora

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1.  | Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [Mesh]  | 775                 |
| 2.  | (acute lymphoblastic leukemia)   | 1634                |
| 3.  | (acute lymphoblastic leukaemia)  | 335                 |
| 4.  | (precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma)   | 781                 |
| 5.  | (acute lymphocytic leukemia)   | 353                 |
| 6.  | (acute lymphocytic leukaemia)  | 97                  |
| 7.  | (acute lymphoid leukemia)  | 297                 |
| 8.  | (acute lymphoid leukaemia)   | 67                  |
| 9.  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8   | 2 112               |
| 10. | Asparaginase [Mesh]  | 208                 |
| 11. | (asparaginase)   | 437                 |
| 12. | (asparagine deaminase)   | 0                   |
| 13. | (L-asparagin*)   | 183                 |
| 14. | (erwinase)   | 4                   |
| 15. | (erwinaze)   | 0                   |
| 16. | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15   | 437                 |
| 17. | prolongation OR prolonging OR intensification OR intense OR intensive OR shortage OR discontinuation OR discontinue OR "high dose" OR extended OR optimal OR adequate OR termination | 101 604             |
| 18. | #16 AND #17  | 196                 |
| 19. | #18 AND #9   | 163                 |

Data wyszukiwania: 22.10.2015 r.

Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla Erwinase®

| Lp. | Słowa kluczowe                                   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1.  | Acute lymphoblastic leukemia [Mesh]              | 46 274              |
| 2.  | (acute lymphoblastic leukemia)                   | 54 070              |
| 3.  | (acute lymphoblastic leukaemia)                  | 5 187               |
| 4.  | (precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma) | 32                  |
| 5.  | (acute lymphocytic leukemia)                     | 4 465               |
| 6.  | (acute lymphocytic leukaemia)                    | 375                 |
| 7.  | (acute lymphoid leukemia)                        | 847                 |
| 8.  | (acute lymphoid leukaemia)                       | 145                 |
| 9.  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8     | 56 782              |
| 10. | Asparaginase [Mesh]                              | 12 048              |
| 11. | (asparaginase)                                   | 13 222              |
| 12. | (asparagine deaminase)                           | 1                   |
| 13. | (L-asparaginase)                                 | 3 233               |
| 14. | (erwinase)                                       | 98                  |
| 15. | (erwinaze)                                       | 18                  |
| 16. | Erwinia [Mesh]                                   | 2 056               |
| 17. | (erwinia chrysanthemi)                           | 726                 |
| 18. | Pectobacterium chrysanthemi [Mesh]               | 283                 |
| 19. | (Pectobacterium chrysanthemi)                    | 294                 |
| 20. | (Dickeya dadantii)                               | 110                 |
| 21. | (Erwinia carotovora)                             | 871                 |
| 22. | (Pectobacterium parthenii)                       | 0                   |
| 23. | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15           | 13 222              |
| 24. | #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22    | 3 225               |
| 25. | #23 AND #24                                      | 308                 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------|---------------------|
| 26. | #9 AND #25     | 173                 |

Data wyszukiwania: 22.10.2015 r.

Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla komparatora

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1.  | Acute lymphoblastic leukemia [Mesh]  | 46 274              |
| 2.  | (acute lymphoblastic leukemia)   | 54 070              |
| 3.  | (acute lymphoblastic leukaemia)  | 5 187               |
| 4.  | (precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma)   | 32                  |
| 5.  | (acute lymphocytic leukemia)   | 4 465               |
| 6.  | (acute lymphocytic leukaemia)  | 375                 |
| 7.  | (acute lymphoid leukemia)  | 847                 |
| 8.  | (acute lymphoid leukaemia)   | 145                 |
| 9.  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8   | 56 782              |
| 10. | Asparaginase [Mesh]  | 12 048              |
| 11. | (asparaginase)   | 13 222              |
| 12. | (asparagine deaminase)   | 1                   |
| 13. | (L-asparaginase)   | 3 233               |
| 14. | (erwinase)   | 98                  |
| 15. | (erwinaze)   | 18                  |
| 16. | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15   | 13 222              |
| 17. | prolongation OR prolonging OR intensification OR intense OR intensive OR shortage OR discontinuation OR discontinue OR "high dose" OR extended OR optimal OR adequate OR termination | 1 617 539           |
| 18. | #16 AND #17  | 2 306               |
| 19. | #18 AND #9   | 1 481               |
| 20. | #19: Article, Article in Press, In process, Embase   | 1 020               |

Data wyszukiwania: 22.10.2015 r.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza) w leczeniu astrej białaczki limfoblastycznej

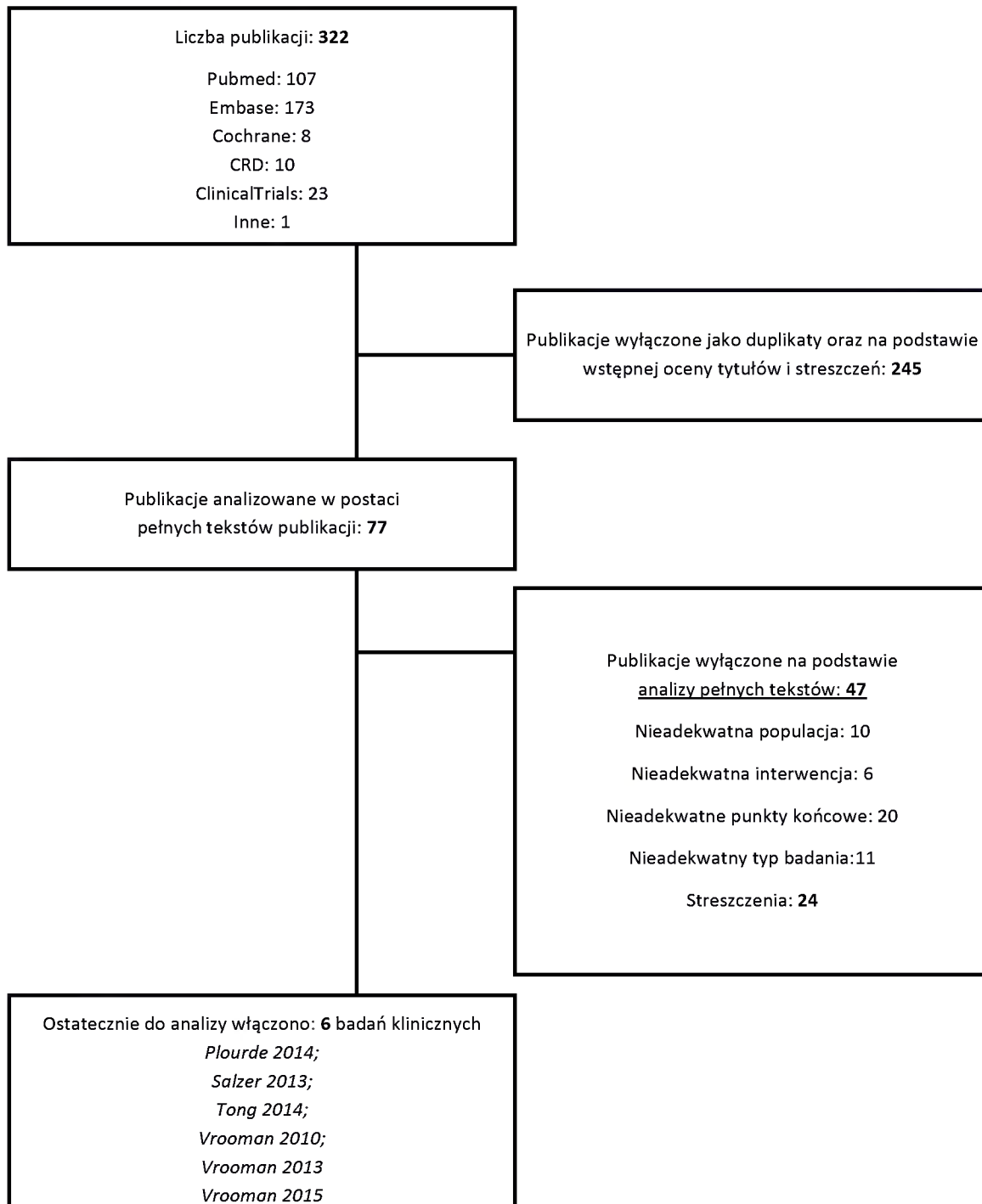
Tabela 63. Strategia wyszukiwania w *clinicaltrials.gov* dla Erwinase®

| Lp. | Słowa kluczowe           | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--------------------------|---------------------|
| 1.  | Erwinia AND asparaginase | 23                  |

Data wyszukiwania: 22.10.2015 r.

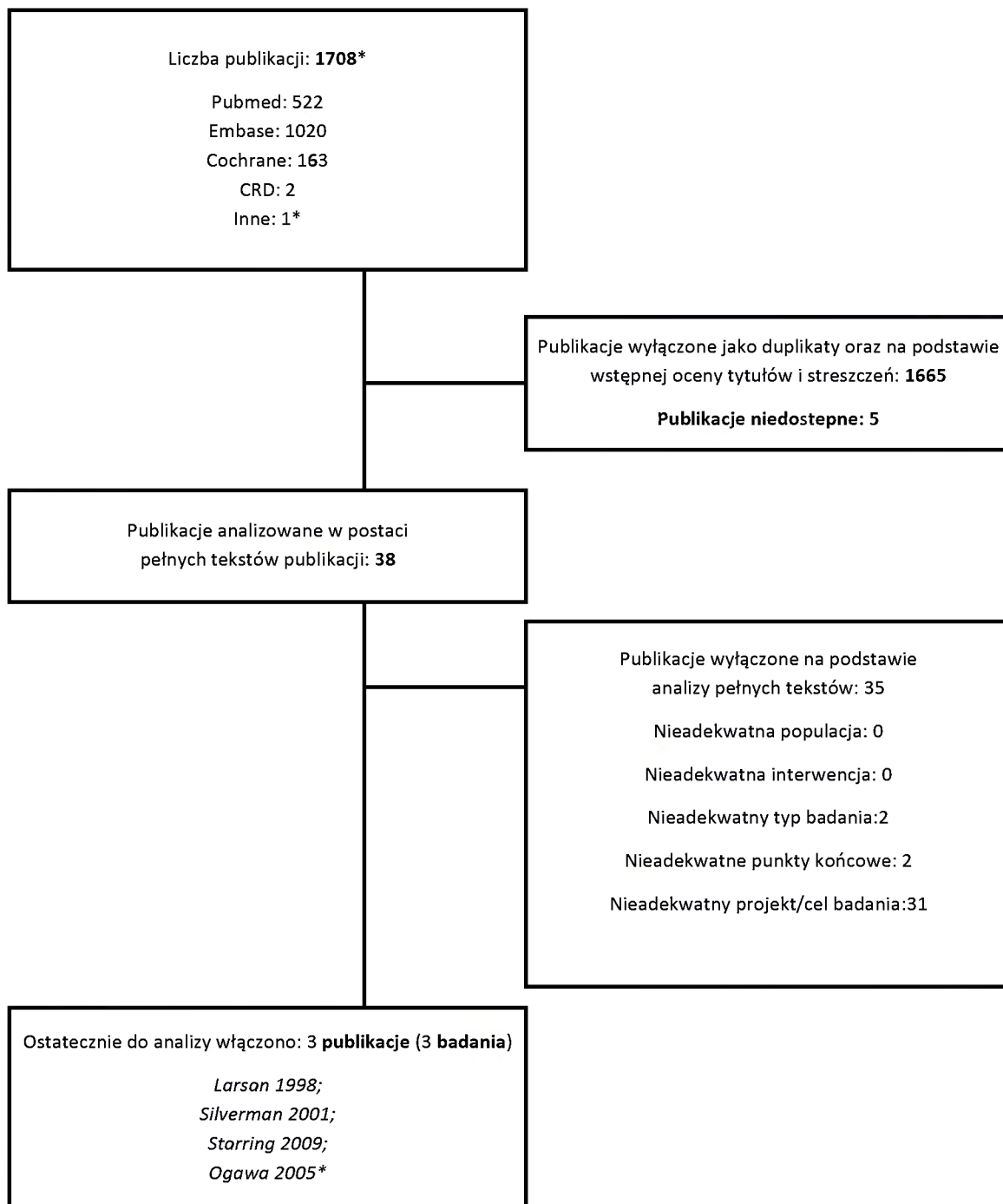
### 10.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): Erwinase®





Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) komparator



\*praca Ogawa 2005 dostępna jest jedynie w formie streszczenia

## 10.1. Charakterystyka badań dla „komparatora”

Tabela 64. Charakterystyka badania *Amylon 1999*

| <i>Amylon 1999</i> [49]   |                    |                                      |                 |                                      |          |
|---|--------------------|--------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|----------|
| <p>Badanie kliniczne, którego celem była ocena wpływu konsolidacji za pomocą wysokich dawek asparaginyzy <i>E.coli</i> na przeżycie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową/ limfoblastycznym chłoniakiem nieziarnicznym. Pacjentów leczonych schematem zastosowanym w badaniu POG 8704, którzy uzyskali remisję całkowitą, przydzielono na drodze randomizacji do grupy przyjmującej 25 tys. IU/m<sup>2</sup> asparaginyzy <i>E.coli</i> przez 20 tygodni i grupy nielezionej asparaginazą (faza RCT z grupą kontrolną).</p> |                    |                                      |                 |                                      |          |
| Kryteria włączenia  |                    |                                      |                 |                                      |          |
| Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (ALL)  |                    |                                      |                 |                                      |          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 1-21 lat;</li> <li>wcześniej nieleczeni (z wyjątkiem doraźnej radioterapii śródpiersia lub leczenie &lt;1 tygodnia winkrystyną i prednizonem).</li> </ul>   |                    |                                      |                 |                                      |          |
| Pacjenci z chłoniakiem nieziarnicznym limfoblastycznym (NHL)  |                    |                                      |                 |                                      |          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≤21 lat;</li> <li>III lub IV stadium zaawansowania wg Murphy’ego;</li> <li>wcześniej nieleczeni (z wyjątkiem doraźnej radioterapii śródpiersia lub leczenie &lt;1 tygodnia prednizonem).</li> </ul>   |                    |                                      |                 |                                      |          |
| Kryteria wykluczenia  |                    |                                      |                 |                                      |          |
| brak danych   |                    |                                      |                 |                                      |          |
| Populacja   |                    |                                      |                 |                                      |          |
| Grupa   | T-ALL              |                                      | NHL             |                                      |          |
|   | L-ASP              | Terapia konwencjonalna (brak L-aspa) | L-ASP           | Terapia konwencjonalna (brak L-aspa) |          |
| Liczebność, N   | 160                | 157                                  | 84              | 83                                   |          |
| Płeć  | Dziewczynki, n (%) | 42 (26*)                             | 33 (21*)        | 28 (33*)                             | 18 (22*) |
|   | Chłopcy, n (%)     | 118 (74*)                            | 124 (79*)       | 56 (67*)                             | 65 (78*) |
| Wiek [lata], mediana (IQR)  | 8,1 (5,2;12,3)     | 8,4 (5,5;11,6)                       | 10,9 (6,2;14,4) | 10,4 (5,7;15,0)                      |          |
| Rasa kaukaska, n (%)  | 118 (74*)          | 117 (74*)                            | 62 (74*)        | 65 (78*)                             |          |
| Afroamerykanie, n (%)   | 21 (13*)           | 19 (12*)                             | 12 (14*)        | 10 (12*)                             |          |
| Latynosi, n (%)   | 13 (8*)            | 13 (8*)                              | 5 (6*)          | 5 (6*)                               |          |

| Amylon 1999 [49]   |                                     |               |  |   |
|--|-------------------------------------|---------------|--|---|
| Inna rasa, n (%)   | 8 (5*)                              | 7 (4*)        | 4 (5*)                                       | 3 (4*)                                      |
| Rasa nieznana, n (%)                                     | 0 (0)                               | 1 (1*)        | 1 (1*)                                       | 0 (0)                                       |
| Leukocyty [/ $\mu$ l] w momencie diagnozy, mediana (IQR) | 82 (20;220)                         | 66 (19;152)   | –  | –   |
| Zajęcie śródpiersia, n (%)                               | 88 (55*)                            | 100 (64*)     | 67 (80*)                                     | 75 (90*)                                    |
| Interwencja  |                                     |               |  |   |
| Schemat dawkowania                                       | Lek                                 | Droga podania | Dawka  | Dni   |
|  | Indukcja                            |               |  |   |
|  | Cyklofosfamid                       | <i>i.v.</i>   | 1000 mg/m <sup>2</sup>                       | 1   |
|  | Cyklofosfamid                       | <i>i.v.</i>   | 600 mg/m <sup>2</sup>                        | 22  |
|  | Doksorubicyna                       | <i>i.v.</i>   | 50 mg/m <sup>2</sup>                         | 1   |
|  | Winkrystyna                         | <i>i.v.</i>   | 1,5 mg                                       | 1,8,15,22, 27                               |
|  | Prednizon                           | <i>p.o.</i>   | 40 mg/m <sup>2</sup> /d                      | 1-28  |
|  | Cytarabina                          | <i>i.v.</i>   | 100 mg/m <sup>2</sup> /d wlew ciągły         | 22,23,24,25,26                              |
|  | L-asparaginaza ( <i>E.coli</i> )*** | <i>i.m.</i>   | 10 000 IU/m <sup>2</sup>                     | 27,29,31                                    |
|  | Konsolidacja                        |               |  |   |
|  | Tenipozyd                           | <i>i.v.</i>   | 300 mg/m <sup>2</sup>                        | 2x w tygodniu, 4 dawki od dn.43             |
|  | Cytarabina                          | <i>i.v.</i>   | 150 mg/m <sup>2</sup> dożylnie wstrzyknięcie | 4 dawki po tenipozydzie                     |
|  | Winkrystyna                         | <i>i.v.</i>   | 1,5 mg, wstrzyknięcie dożylnie               | co tydzień, 4 dawki od dnia 71              |
|  | Prednizon                           | <i>p.o.</i>   | 40 mg/m <sup>2</sup> /d                      | 28 dni od dnia 71                           |
|  | Doksorubicyna                       | <i>i.v.</i>   | 40 mg/m <sup>2</sup>                         | 71  |
|  | Profilaktyka OśUN                   |               |  |   |
|  | Cyt/Mtx/HC**                        | –             | brak danych                                  | 2 razy w tygodniu od dnia 1 przez 7 tygodni |

**Amylon 1999 [49]**

|   |             |                                      |                               |
|---|-------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Radioterapia  | –           | 2400 Gy                              | od dnia 71, co 9 tygodni*     |
| <b>Leczenie podtrzymujące (cykle 9 tygodniowe, powtarzane 10- krotnie)</b>  |             |                                      |                               |
| <b>schemat 1</b>  |             |                                      |                               |
| Cytarabina  | <i>i.v.</i> | 150 mg/m <sup>2</sup> /d wlew ciągły | 1,2,3                         |
| Cyklofosfamid   | <i>i.v.</i> | 75 mg/m <sup>2</sup>                 | co 12 h, 6 dawek od dnia 1    |
| <b>schemat 2</b>  |             |                                      |                               |
| Winkrystyna   | <i>i.v.</i> | 2 mg/                                | 22                            |
| Dokсорubicyna   | <i>i.v.</i> | 30 mg/m <sup>2</sup>                 | 22                            |
| Prednizon   | <i>p.o.</i> | 120 mg/m <sup>2</sup> /d             | 22,23,24,25,26                |
| 6-merkaptopuryna  | <i>p.o.</i> | 225 mg/m <sup>2</sup> /d             | 22,23,24,25,26                |
| <b>schemat 3</b>  |             |                                      |                               |
| Tenipozyd   | <i>i.v.</i> | 300 mg/m <sup>2</sup>                | 43,46                         |
| Cytarabina  | <i>i.v.</i> | 150 mg/m <sup>2</sup>                | 2 dawki po podaniu tenipozydu |
| <b>Konsolidacja***</b>  |             |                                      |                               |
| L-asparaginaza <i>E.coli</i> 25 000 IU/m <sup>2</sup> <i>i.m.</i> co tydzień, przez 20 tygodni począwszy od dnia 99 (pacjenci z grupy aktywnej); brak leczenia (grupa kontrolna). |             |                                      |                               |
| * U pacjentów z T-ALL u których poziom leukocytów >50 tys./μl.  |             |                                      |                               |
| ** Cytarabina/metotreksat/hydrokortyzon dokanałowo.   |             |                                      |                               |
| *** W przypadku występowania reakcji nadwrażliwości na L-asparaginazę <i>E.coli</i> , pacjentom podawano L- asparaginazę Erwinia.   |             |                                      |                               |

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>Kointerwencje</b>       | brak danych   |
| <b>Okres interwencji</b>   | 20 tygodni (L-asparaginaza <i>E.coli</i> podczas konsolidacji), 24 miesiące (chemioterapia) |
| <b>Okres obserwacji</b>    | mediana 4 lata  |
| <b>Ocena wiarygodności</b> |   |
| <b>Ocena w skali Jadad</b> | 1/5   |
| <b>Liczba ośrodków</b>     | wieloośrodkowe  |
| <b>Metodyka</b>            | typ badania<br>badanie RCT, II A wg klasyfikacji AOTMiT                                     |

**Amylon 1999 [49]**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>randomizacja</b>            | tak; nie opisano metody randomizacji i utajnienia kodu randomizacji ( <i>allocation concealment</i> )   |
| <b>zaślepienie</b>             | brak danych   |
| <b>hipoteza badawcza</b>       | brak danych   |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• czas trwania całkowitej, ciągłej remisji (CCR);</li> <li>• wznowa/nawrót choroby (relapse);</li> <li>• bezpieczeństwo (m.in. nadwrażliwość, neurotoksyczność)</li> </ul> |
| <b>Utrata z badania</b>        | Do badania włączono 552 pacjentów, randomizacji poddano 484 pacjentów, którzy osiągnęli remisję całkowitą. W czasie trwania badania (po randomizacji) odnotowano 7 zgonów (4 w ramieniu asparaginazy i 3 w ramieniu kontrolnym).    |
| <b>Analiza wyników</b>         | Analizowano wyniki wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ITT).  |
| <b>Źródła finansowania</b>     | <i>Grants; CA-33603, CA-29139, CA-69428, CA-31566, CA-28476, CA-28439, CA-69177, CA- 29691, CA-15525, CA-32053, CA-30969 National Cancer Institute</i>  |
| <b>Komentarz</b>               | W badaniu oceniano także znaczenie poziomu leukocytów jako czynnika prognostycznego utrzymania ciągłej całkowitej remisji.  |

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Tabela 65. Charakterystyka badania Larson 1998**

**Larson 1998 [45]**

Analiza retrospektywna (w oparciu o wyniki badania typu *single-arm* CALBG 8811), którego celem była ocena związku między wystąpieniem nadwrażliwości na L-asparaginazę *E.coli* a skróconym czasem trwania remisji całkowitej u wcześniej nieleczonych pacjentów z ALL/ostrą białaczką niezróżnicowaną. Asparaginazę *E.coli* stosowano podczas indukcji i konsolidacji leczenia (sumarycznie 12 tygodni).

**Kryteria włączenia**

- wcześniej nieleczona ALL/ostra białaczka niezróżnicowana, zdiagnozowana zgodnie z klasyfikacją FAB w oparciu o metody immunofenotypowe i cytogenetyczne

**Kryteria wykluczenia**

brak danych

| Larson 1998 [45]                          |  |                             |                         |                 |  |
|---|--|-----------------------------|-------------------------|-----------------|--|
| Populacja                                 |  |                             |                         |                 |  |
| Liczebność, N                             |  | 141                         |                         |                 |  |
| Płeć                                      | Kobiety, n (%)                               | 49* (35)                    |                         |                 |  |
|   | Mężczyźni, n (%)                             | 92 *(65)                    |                         |                 |  |
| Wiek [lata], mediana (zakres)             |  | 29 (16-74)                  |                         |                 |  |
| Hemoglobina [gm/dl], mediana (zakres)     |  | 9,4 (4,0-16,6)              |                         |                 |  |
| Płytki krwi [/ $\mu$ l], mediana (zakres) |  | 56 5 tys. (8 tys.-557 tys.) |                         |                 |  |
| Leukocyty [/ $\mu$ l], mediana (zakres)   |  | 13,4 tys (700-475 tys.)     |                         |                 |  |
| Immunofenotyp T-komórkowy/TMy+, n (%)     |  | 35 (25*)                    |                         |                 |  |
| Immunofenotyp B-komórkowy/BMy+            |  | 44 (31*)                    |                         |                 |  |
| Chromosom Philadelphia, n (%)             |  | 11 (8*)                     |                         |                 |  |
| Interwencja                               |  |                             |                         |                 |  |
| Schemat dawkowania                        | Lek  | Droga podania               | Dawka                   | Dni             |  |
|   | Cykl I (indukcja remisji, 4 tygodnie)        |                             |                         |                 |  |
|   | Cyklofosfamid                                | <i>i.v.</i>                 | 1200 mg/m <sup>2</sup>  | 1               |  |
|   | Daunorubicyna                                | <i>i.v.</i>                 | 45 mg/m <sup>2</sup>    | 1,2,3           |  |
|   | Winkrystyna                                  | <i>i.v.</i>                 | 2 mg                    | 1,8,15,22       |  |
|   | Prednizon                                    | <i>p.o./i.v.</i>            | 60 mg/m <sup>2</sup> /d | 1-21            |  |
|   | L-asparaginaza ( <i>E.coli</i> )             | <i>s.c.</i>                 | 6000 IU/m <sup>2</sup>  | 5,8,11,15,18,22 |  |
|   | pts >60 r.ż.                                 |                             |                         |                 |  |
|   | Cyklofosfamid                                | <i>i.v.</i>                 | 800 mg/m <sup>2</sup>   | 1               |  |
|   | Daunorubicyna                                | <i>i.v.</i>                 | 30 mg/m <sup>2</sup>    | 1,2,3           |  |
|   | Prednizon                                    | <i>p.o./i.v.</i>            | 60 mg/m <sup>2</sup> /d | 1-7             |  |
|   | Cykl II A (wczesna konsolidacja, 4 tygodnie) |                             |                         |                 |  |
|   | Metotreksat dokanałowo                       | –                           | 15 mg                   | 1               |  |
|   | Cyklofosfamid                                | <i>i.v.</i>                 | 1000 mg/m <sup>2</sup>  | 1               |  |

| <b>Larson 1998 [45]</b>                             |   |
|---|---|
| 6-merkaptopuryna                                    | p.o. 60 mg/m <sup>2</sup> /d 1-14   |
| Cytarabina  | s.c. 75 mg/m <sup>2</sup> /d 1-4, 8-11  |
| Winkrystyna   | i.v. 2 mg 15,22   |
| L-asparaginaza ( <i>e.coli</i> )                    | s.c. 6000 IU/m <sup>2</sup> 15,18,22,25   |
| <b>Cykl II B (wczesna konsolidacja, 4 tygodnie)</b> |   |
| powtórzyć cykl IIA (4 tygodnie)                     |   |
| <b>Kointerwencje</b>                                | profilaktyka zajęcia ośrodkowego układu nerwowego   |
| <b>Okres interwencji</b>                            | 12 tygodni (L-asparaginaza <i>E.coli</i> ), 24 miesiące (chemioterapia)   |
| <b>Okres obserwacji</b>                             | mediana 5,7 lat   |
| <b>Ocena wiarygodności</b>                          |   |
| <b>Ocena w skali Jadad</b>                          | nie dotyczy   |
| <b>Liczba ośrodków</b>                              | wieloośrodkowe  |
| <b>Metodyka</b>                                     | <b>typ badania</b> analiza retrospektywna, IV C wg klasyfikacji AOTMiT  |
|   | <b>randomizacja</b> nie dotyczy   |
|   | <b>zaślepienie</b> nie dotyczy  |
|   | <b>hipoteza badawcza</b> nie dotyczy  |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS);</li> <li>• toksyczność leczenia L-asparaginazą <i>E.coli</i>;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>  |
| <b>Utrata z badania</b>                             | Do badania CALBG 8811 włączono 214 pacjentów. Jeden pacjent został wycofany z badania, u 16 pacjentów zdiagnozowano typ schorzenia niespełniający kryteriów włączenia. Spośród pozostałych 197 pacjentów, 56 pacjentów nie zostało włączonych do omawianej analizy retrospektywnej (przerwanie 12-tygodniowego okresu leczenia L-asparaginazą <i>E.coli</i> i/lub brak danych klinicznych). |
| <b>Analiza wyników</b>                              | Analizowano wyniki dla pacjentów którzy ukończyli 12-tygodniowy okres leczenia i dla których wyniki były dostępne.  |

**Larson 1998 [45]**

**Źródła finansowania**

*National Institute of Health*

**Komentarz**

Celem badania było ustalenie wpływu nadwrażliwości na L-asparaginazę *E.coli* na czas trwania remisji całkowitej.

Tabela 66. Charakterystyka badania *Ogawa 2005*

**Ogawa 2005 abstract [46]**

Analiza retrospektywna, której celem była ocena związku między przedwczesną dyskontynuacją leczenia L-asparaginazą a wielkością uzyskanych efektów zdrowotnych u wcześniej nieleczonych pacjentów/dzieci z ALL/ostłą białaczką niezróżnicowaną.

**Kryteria włączenia**

- wcześniej nieleczona ALL/ostra białaczka limfoblastyczna;
- diagnoza w latach 1999 – 2003;
- udział w badaniu klinicznym poświęconym protokołowi leczenia TCCSG-L99-15

**Kryteria wykluczenia**

brak danych

**Populacja**

**Liczebność, N**

770

**Grypa  
ryzyka**

**Standardowe, n (%)**

267 (35)

**Wysokie n (%)**

317 (41)

**Bardzo wysokie, n (%)**

186 (24)

**Wskazanie do przeszczepu typu allogenicznego, n (%)**

W grupie chorych o wysokim ryzyku: 93 (50)

**Wiek, lata średnia (SD)**

bd

**Immunofenotyp T-komórkowy/TMy+, n (%)**

bd

**Immunofenotyp B-komórkowy/BMy+**

bd

**Chromosom Philadelphia, n (%)**

bd

**Interwencja**

**Schemat dawkowania**

Brak danych odnośnie zastosowania poszczególnych interwencji wchodzących w skład leczenia protokołem TCCSG-L99-15.



**Ogawa 2005 abstract [46]**

łącznie w fazie indukcji L-aspa podano 9 razy.

Łączna liczna dawek L-aspa podczas całego czasu leczenia wynosiła odpowiednio dla grupy SR, HR oraz HEX: 19, 20 oraz 10.

Pacjentów podzielono do dwóch grup:

- 1) chorzy, którzy przyjęli co najmniej 50% z zapisanych protokołem leczenia dawek L-aspa;
- 2) chorych którzy przyjęli mniej niż 50% z zapisanych protokołem leczenia dawek L-aspa;

Wśród chorych u których uzyskano remisje choroby w grupach ryzyka SR, HR, HEX wszystkie zaplanowane dawki L-aspa przyjęło odpowiednio: 195 (83,7%), 223 (78,8%) i 123 (83,7%) chorych.

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Kointerwencje</b>           | brak   |
| <b>Okres interwencji</b>       | bd   |
| <b>Okres obserwacji</b>        | bd   |
| <b>Ocena wiarygodności</b>     |  |
| <b>Ocena w skali Jadad</b>     | nie dotyczy  |
| <b>Liczba ośrodków</b>         | Brak danych  |
| <b>Metodyka</b>                | <b>typ badania</b> analiza retrospektywna, IV C wg klasyfikacji AOTMIT   |
|                                | <b>randomizacja</b> nie dotyczy  |
|                                | <b>zaślepienie</b> nie dotyczy   |
|                                | <b>hipoteza badawcza</b> nie dotyczy   |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• całkowita, ciągła remisja choroby (CCR);</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS).</li> </ul> |
| <b>Utrata z badania</b>        | Brak danych  |
| <b>Analiza wyników</b>         | Analizowano wyniki dla pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję choroby.  |
| <b>Źródła finansowania</b>     | Tokyo Children Cancer Study Group (TCCSG) Study L99-15   |

**Ogawa 2005 abstract [46]**

**Komentarz**

Celem badania było ustalenie wpływu zmniejszenia liczby dawek L-aspa na wyniki leczenia u dzieci z ALL leczonych zgodnie z protokołem TCCSG-L99-15

Tabela 67. Charakterystyka badania *Pession 2005*

**Pession 2005 [50]**

Badanie prospektywne wieloośrodkowe, randomizowane, którego celem była ocena wpływu intensyfikacji leczenia L-asparaginazą (HD-L-ASP) u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Asparaginazę stosowano podczas fazy wczesnej kontynuacji leczenia przez okres 20 tygodni.

**Kryteria włączenia**

- SR ALL (chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną w grupie ryzyka standardowego);
- Wiek: 1 – 15 r.ż;
- Niski stopień zaawansowania nowotworu;
- Dobra odpowiedź na prednizon (PGR – prednisone good response)

**Kryteria wykluczenia**

- Białaczka T-limfocytowa, tzw. wysokiego ryzyka – T-ALL;
- Pacjenci z zajęciem centralnego układu nerwowego;
- Pacjenci z translokacjami t(9,22) lub t(4,11);
- Pacjenci, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji choroby do 42 dnia terapii.

**Populacja**

|   |                         |            |
|---|-------------------------|------------|
| <b>Liczebność, N</b>                        |                         | 355        |
| <b>Płeć, n (%)</b>                          | <b>Kobiety, n (%)</b>   | 157 (44,2) |
|   | <b>Mężczyźni, n (%)</b> | 198 (55,8) |
| <b>Wiek [lata], n (%)</b>                   | <b>1-9</b>              | 302 (85,1) |
|   | <b>10-15</b>            | 53 (14,9)  |
| <b>Leukocyty [<math>\mu</math>l], n (%)</b> | <b>&lt; 10000</b>       | 327 (92,1) |
|   | <b>10000-100000</b>     | 28 (7,9)   |
| <b>Immunofenotyp common, n (%)</b>          |                         | 235 (66,2) |
| <b>Immunofenotyp pre-B-komórkowy</b>        |                         | 64 (18)    |
| <b>Immunofenotyp pre-pre-B-komórkowy</b>    |                         | 12 (3,4)   |

**Pession 2005 [50]**

Inne immunofenotypy 35 (9,9)

Immunofenotyp nieznan 9 (2,5)

**Interwencja**

|                           | Lek                      | Droga podania            | Dawka                    | Dni                            |  |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|--|
|                           | <b>indukcja remisji</b>  |                          |                          |                                |  |
| <b>Schemat dawkowania</b> | Winkrystyna              |                          | 1,5 mg/m <sup>2</sup>    | 8, 15, 22, 29                  |  |
|                           | Prednizon                |                          | 60 mg/m <sup>2</sup>     | 1-28                           |  |
|                           | Daunorubicyna            |                          | 30 mg/m <sup>2</sup>     | 8, 15, 22, 29                  |  |
|                           | L-asparaginaza           |                          | 10 000 IU/m <sup>2</sup> | 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 |  |
|                           | Metotreksat (dokanałowo) |                          | Zgodnie z wiekiem*       | 1                              |  |
|                           | Potrójna dokanałowa      | terapia                  | Zgodnie z wiekiem*       | 15, 29                         |  |
|                           | <b>konsolidacja</b>      |                          |                          |                                |  |
|                           | Metotreksat dożylnie     |                          | 2000 mg/m <sup>2</sup>   | 8, 22, 36, 50                  |  |
|                           | Leukoworyna              |                          | 7,5 mg/m <sup>2</sup>    | 36, 42, 48                     |  |
|                           | Potrójna dokanałowa      | terapia                  | Zgodnie z wiekiem*       | 8, 22, 36, 50                  |  |
| 6-merkaptopuryna          |                          | 25 mg/m <sup>2</sup>     | 1-56                     |                                |  |
| <b>Reindukcja</b>         |                          |                          |                          |                                |  |
| Deksametazon              |                          | 10 mg/m <sup>2</sup>     | 1-21                     |                                |  |
| Winkrystyna               |                          | 1,5 mg/m <sup>2</sup>    | 8, 15, 22, 29            |                                |  |
| Doksorubicyna             |                          | 30 mg/m <sup>2</sup>     | 8, 15                    |                                |  |
| L-asparaginaza            |                          | 10 000 IU/m <sup>2</sup> | 8, 11, 15, 18            |                                |  |
| 6-tioguanina              |                          | 60 mg/m <sup>2</sup>     | 36-49                    |                                |  |
| Cyklofosfamid             |                          | 1000 mg/m <sup>2</sup>   | 36                       |                                |  |
| Cytarabina                |                          | 75 mg/m <sup>2</sup>     | 38-41, 45-48             |                                |  |
| Potrójna dokanałowa       | terapia                  | Zgodnie z wiekiem*       | 38, 45                   |                                |  |
| <b>Kontynuacja</b>        |                          |                          |                          |                                |  |
| L-asparaginaza            |                          | 25 000 mg/m <sup>2</sup> | Co tydzień               |                                |  |

| <b>Pession 2005 [50]</b>          |  |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
|-----------------------------------|--|--|----------------------|------------|---------------------------|----------------------|------------|-----------------------------|--------------------|--------------|
|                                   | <table border="1"> <tr> <td>6-merkaptouryna</td> <td>50 mg/m<sup>2</sup></td> <td>codziennie</td> </tr> <tr> <td>Metotreksat (domięśniowo)</td> <td>20 mg/m<sup>2</sup></td> <td>Co tydzień</td> </tr> <tr> <td>Potrójna terapia dokanałowa</td> <td>Zgodnie z wiekiem*</td> <td>Co 8 tygodni</td> </tr> </table>  | 6-merkaptouryna  | 50 mg/m <sup>2</sup> | codziennie | Metotreksat (domięśniowo) | 20 mg/m <sup>2</sup> | Co tydzień | Potrójna terapia dokanałowa | Zgodnie z wiekiem* | Co 8 tygodni |
| 6-merkaptouryna                   | 50 mg/m <sup>2</sup>   | codziennie   |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| Metotreksat (domięśniowo)         | 20 mg/m <sup>2</sup>   | Co tydzień   |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| Potrójna terapia dokanałowa       | Zgodnie z wiekiem*   | Co 8 tygodni   |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Kointerwencje</b>              | Leczenie dodatkowe podawano zgodnie ze standardami danego ośrodka, jednakowo dla obu grup  |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Okres interwencji</b>          | 20 tygodni (L-asparaginaza), 24 miesiące (chemioterapia)   |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Okres obserwacji [mediana]</b> | 9 lat  |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Ocena wiarygodności</b>        |  |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Ocena w skali Jadad</b>        | 3/5 (brak zaślepienia)   |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Liczba ośrodków</b>            | wieloośrodkowe   |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Metodyka</b>                   | <b>typ badania</b>   | badanie RCT, II A wg klasyfikacji AOTMiT   |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
|                                   | <b>randomizacja</b>  | Zastosowano randomizację centralną, metoda permutowanych bloków, stratyfikacja (kraje) |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
|                                   | <b>zaślepienie</b>   | brak   |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
|                                   | <b>hipoteza badawcza</b>   | <i>superiority</i>   |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• całkowita, ciągła remisja choroby (CCR);</li> <li>• wznowa choroby (relapse);</li> <li>• przeżycie wolne od choroby (DFS);</li> <li>• wskaźnik przeżyć 5- oraz 10-letnich;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>  |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Utrata z badania</b>           | Do badania IDH-ALL-91 włączono 494 pacjentów. Dwóch pacjentów zmarło, jednego utracono z badania w okresie pierwszych kilku miesięcy badania, u jednego pacjenta nastąpił nawrót choroby przed rozpoczęciem etapu kontynuacji leczenia. Z pozostałych 490 pacjentów ostatecznie 355 poddano randomizacji do grupy stosującej dodatkową L-asparaginazę (YES-ASP, n=178) oraz do grupy kontrolnej (NO-ASP, n=177). |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Analiza wyników</b>            | Analizowano wyniki dla pacjentów poddanych randomizacji – populacja ITT.   |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Źródła finansowania</b>        | Grant <i>Associazione Italiana Ricerca sul Cancro</i>  |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |
| <b>Komentarz</b>                  | -  |  |                      |            |                           |                      |            |                             |                    |              |

\*dawka potrójnej terapii dokałowej uzależniona od wieku; dla metotreksatu, cytarabiny i prednizolonu, odpowiednio: <1 r.ż. 6/16/4 mg; >1<2 r.ż. 8/20/6 mg; >2<3 r.ż. 10/26/8 mg; >3 r.ż. 12/30/10 mg

Tabela 68. Charakterystyka badania Rizzari 2001

| <b>Rizzari 2001 [51]</b>   |   |  |
|--|---|--|
| Randomizowane badanie kliniczne, którego celem jest ocena wpływu intensyfikacji leczenia L-aspa w ramach leczenia protokołem BFM   |   |  |
| <b>Kryteria włączenia</b>  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześnie nieleczona ALL/ostra białaczka limfoblastyczna (nie komórek B);</li> <li>wiek od 0 do 15 roku życia;</li> <li>grupa pośredniego ryzyka ALL zgodnie z protokołem leczenia BFM;</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> |   |  |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie przeciwbiałaczkowe;</li> <li>białaczka niezróżnicowana;</li> <li>ostra białaczka szpikowa;</li> <li>wiek &gt; 15 lat.</li> </ul>  |   |  |
| <b>Populacja</b>   |   |  |
|  | <b>Standardowa dawka L-aspa<br/>(SD L-aspa)</b> | <b>Wysoka dawka L-aspa<br/>(HD L-aspa)</b> |
| <b>Liczebność, N</b>   | 322   | 288  |
| <b>Płeć</b>  | <b>Kobiety, n (%)</b>                           | 148 (46)                                   |
|  | <b>Mężczyźni, n (%)</b>                         | 174 (54)                                   |
| <b>Wiek [lata]</b>   |   |  |
| <b>&lt;1 roku</b>  | 6 (2,0)   | 4 (1,0)                                    |
| <b>1-10 lat</b>  | 264 (82)  | 254 (88)                                   |
| <b>≥10 lat</b>   | 52 (16)   | 30 (11)                                    |
| <b>Ilość leukocytów, liczba komórek x 10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup></b>  |   |  |
| <b>&lt; 10 000</b>   | 126 (39)  | 101 (35)                                   |
| <b>10 000 – 50 000</b>   | 154 (48)  | 135 (47)                                   |
| <b>50 000 – 100 000</b>  | 22 (7,0)  | 30 (10)                                    |
| <b>≥ 100 000</b>   | 20 (6,0)  | 22 (8,0)                                   |
| <b>Wielkość wątroby; cm</b>  |   |  |
| <b>&lt;2</b>   | 71 (22)   | 57 (20)                                    |
| <b>2-3</b>   | 97 (30)   | 86 (30)                                    |
| <b>≥4</b>  | 152 (47)  | 142 (49)                                   |
| <b>Nieznana</b>  | 2 (1,0)   | 3 (1,0)                                    |

## Rizzari 2001 [51]

## Wielkość śledziona; cm

|          |          |          |
|----------|----------|----------|
| <2       | 87 (27)  | 69 (24)  |
| 2-3      | 79 (24)  | 77 (27)  |
| ≥4       | 153 (48) | 135 (47) |
| Nieznana | 3 (1,0)  | 7 (2)    |

## Immunofenotyp T-komórkowy; n (%)

|         |          |
|---------|----------|
| 32 (10) | 25 (9,0) |
|---------|----------|

## Immunofenotyp preB-komórkowy; n (%)

|         |         |
|---------|---------|
| 59 (19) | 60 (21) |
|---------|---------|

## Immunofenotyp pre-pre B-komórkowy; n (%)

|          |          |
|----------|----------|
| 14 (4,0) | 12 (4,0) |
|----------|----------|

## Interwencja

|                           | Lek                              | Droga podania    | Dawka                    | Dni   |
|---------------------------|----------------------------------|------------------|--------------------------|---|
|                           | <b>Indukcja remisji</b>          |                  |                          |   |
|                           | Cyklofosfamid                    | <i>i.v.</i>      | 1000 mg/m <sup>2</sup>   | 43,71                                       |
|                           | Daunorubicyna                    | <i>i.v.</i>      | 30 mg/m <sup>2</sup>     | 8,15, 22, 29                                |
|                           | Winkrystyna                      | <i>i.v.</i>      | 1,5 mg/m <sup>2</sup>    | 8.15, 22, 29                                |
|                           | Prednizon                        | <i>p.o./i.v.</i> | 60 mg/m <sup>2</sup>     | 1-28  |
|                           | L-asparaginaza ( <i>E.coli</i> ) | <i>s.c.</i>      | 10 000 IU/m <sup>2</sup> | 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40              |
|                           | 6-merkaptopuryna                 | <i>i.v.</i>      | 60 mg/m <sup>2</sup>     | 43-70                                       |
| <b>Schemat dawkowania</b> | Cytarabina                       | <i>i.v.</i>      | 75 mg/m <sup>2</sup>     | 45-48, 52-55, 59-62, 66-69                  |
|                           | Metotreksat dokanałowo           | <i>i.t.</i>      | Dawka zależna od wieku*  | 1   |
|                           | Potrójna terapia dokanałowa      | <i>i.t.</i>      | Dawka zależna od wieku*  | 15, 29, 45, 59                              |
| <b>Konsolidacja</b>       |                                  |                  |                          |   |
|                           | Metotreksat                      | <i>i.v.</i>      | 5 000 mg/m <sup>2</sup>  | 8,22,36,501                                 |
|                           | Leukoworyna                      | <i>i.v.</i>      | 7,5 mg/m <sup>2</sup>    | 36, 42, 48, 54, 60 h po podaniu wlewu z MTX |
|                           | 6-merkaptopuryna                 | <i>p.o.</i>      | 25 mg/m <sup>2</sup>     | 1-56  |

**Rizzari 2001 [51]**

|                                  |   |  |               |
|----------------------------------|---|--|---------------|
| Potrójna terapia dokanałowa      | <i>i.t.</i>                                     | Dawka zależna od wieku*  | 8,22, 36, 50  |
| <b>Reindukcja</b>                |   |  |               |
| Deksametazon                     | <i>i.v.</i>                                     | 10 mg/m <sup>2</sup>   | 1-21          |
| Winkrystyna                      | <i>i.v.</i>                                     | 1,5 mg/m <sup>2</sup>  | 8, 15, 22, 29 |
| Doksorubicyna                    | <i>i.v.</i>                                     | 30 mg/m <sup>2</sup>   | 8, 15, 22, 29 |
| L-asparaginaza ( <i>E.coli</i> ) | <i>i.m.</i>                                     | Randomizacja**   |               |
| 6-tioguanina                     | <i>i.v.</i>                                     | 60 mg/m <sup>2</sup>   | 36-49         |
| Cyklofosfamid                    | <i>i.v.</i>                                     | 1 000 mg/m <sup>2</sup>  | 36            |
| Cytarabina                       | <i>i.v.</i>                                     | 75 mg/m <sup>2</sup>   | 38-41, 45-47  |
| Potrójna terapia dokanałowa      | <i>i.t.</i>                                     | Dawka zależna od wieku*  | 38,45         |
| <b>Podtrzymanie</b>              |   |  |               |
| L-asparaginaza ( <i>E.coli</i> ) | <i>i.m.</i>                                     | Randomizacja   | -             |
| 6-merkaptopuryna                 | <i>i.v.</i>                                     | 50 mg/m <sup>2</sup>   | Codziennie    |
| Metotreksat                      | <i>i.m.</i>                                     | 20 mg/m <sup>2</sup>   | Co tydzień    |
| Potrójna terapia dokanałowa      | <i>i.t.</i>                                     | Dawka zależna od wieku*  | Co 8 tygodni  |
| <b>Kointerwencje</b>             | Nie stosowano radioterapii podawanej dokanałowo |  |               |
| <b>Okres interwencji</b>         | Całkowita długość leczenia: 24 miesiące         |  |               |
| <b>Okres obserwacji</b>          | mediana 71 m-cy                                 |  |               |
| <b>Ocena wiarygodności</b>       |   |  |               |
| <b>Ocena w skali Jadad</b>       | 2/5   |  |               |
| <b>Liczba ośrodków</b>           | wieloośrodkowe                                  |  |               |
| <b>Metodyka</b>                  | <b>typ badania</b>                              | badanie RCT, II A wg klasyfikacji AOTMiT                           |               |
|                                  | <b>randomizacja</b>                             | Centralna, komputerowa (z minimizacją)                             |               |
|                                  | <b>zaślepienie</b>                              | Brak, badanie <i>open-label</i>                                    |               |
|                                  | <b>hipoteza badawcza</b>                        | <i>Superiority</i><br>(10% różnica w DFS, przy założeniu siły 80%) |               |

|  |   |
|--|---|
| <b>Rizzari 2001 [51]</b>   |   |
|  | A priori założono wyjściowy DFS wynoszący 70% przy błędzie alfa = 0,05  |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od choroby (DFS);</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• wznowa choroby;</li> <li>• nawrót choroby;</li> <li>• zgony;</li> <li>• toksyczność terapii (poszczególne AE, przerwanie leczenia)</li> </ul> |
| <b>Utrata z badania</b>  | Autorzy podali, iż łącznie leczenie przerwało 9 (7%) chorych w ramieniu HD L-aspa oraz 1 (0,8%) z ramienia SD L-aspa (p = 0,01).  |
| <b>Analiza wyników</b>   | Analizowano wyniki dla pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do poszczególnych ramion terapeutycznych (ITT)  |
| <b>Źródła finansowania</b>   | <i>Ministero Universita` Ricerca Scientifica Tecnologica numer grantu: 12-02/5030/6, 1999-40% oraz Fondazione Tettamanti per lo studio delle Leucemie ed Emopatie Infantili, Fondazione Città della Speranza, and of the Associazione Italiana Ricerca Cancro.</i>  |
| <b>Komentarz</b>   | Celem badania było ustalenie wpływu intensyfikacji dawki (leczenia) L-aspa na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych   |
| <p>*Met/Cyt/Pred, kolejno w dawkach: do 1 r.ż.: 6, 16 oraz 4 mg. 2 r.ż.: 8, 20 oraz 6 mg; 3 r.ż.: 10, 26, 8 mg; oraz powyżej 3 r.ż.: 12, 30, and 10 mg</p> <p>**L-aspa 25,000 IU/m<sup>2</sup> domięśniowo co tydzień przez 20 tygodni (20 dawek rozpoczynając od 1 tygodnia reindukcji w porównaniu z 4 standardowymi dawkami L-aspa wynoszącymi 10,000 IU/m<sup>2</sup> domięśniowo w dniach 8, 11, 15 oraz 18 reindukcji.</p> |   |

Tabela 69. Charakterystyka badania *Sallan 1983*

|   |  |
|---|--|
| <b>Sallan 1983 [52]</b>   |  |
| Celem badania, było zweryfikowanie hipotezy iż intensyfikacja leczenia L-aspa (wysokie dawki) będzie mieć wpływ na uzyskiwane efekty leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych wg protokołu DFCl 77-01  |  |
| <b>Kryteria włączenia</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z ALL zdiagnozowaną przez przynajmniej dwóch doświadczonych specjalistów;</li> <li>• pacjenci z białaczką niezróżnicowaną (limfoblasty o morfologii L2, negatywny wynik testu aktywności mieloperoksydazy);</li> <li>• pacjenci z białaczką typu <i>lymphoma</i> jeśli w szpiku kostnym stwierdzono &gt;25% limfoblastów w momencie diagnozy;</li> <li>• pacjenci wcześniej nieleczeni, u których zdiagnozowano ALL lub ostrą białaczkę niezróżnicowaną nie T-komórkową.</li> </ul> |  |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>   |  |
| brak danych   |  |



| <b>Sallan 1983 [52]</b>                       |                              |                      |                      |            |
|---|------------------------------|----------------------|----------------------|------------|
| <b>Populacja</b>                              |                              |                      |                      |            |
| <b>Grupa</b>                                  | <b>L-ASP</b>                 | <b>CON</b>           |                      |            |
| <b>Liczebność, N</b>                          | 36                           | 36                   |                      |            |
| <b>Leukocyty, n (%)</b>                       | <20 tys./ $\mu$ l            | 21 (58*)             | 20 (56*)             |            |
|   | >20 tys./ $\mu$ l            | 15 (42*)             | 16 (44*)             |            |
|   | 20-50 tys./ $\mu$ l          | 7 (19*)              | 6 (17*)              |            |
|   | 50-100 tys./ $\mu$ l         | 3 (8*)               | 5 (14*)              |            |
|   | >100 tys./ $\mu$ l           | 5 (14*)              | 5 (14*)              |            |
| <b>Wiek, n (%)</b>                            | 2-9 lat                      | 19 (53*)             | 19 (53*)             |            |
|   | <2 lub >9 lat                | 17 (47*)             | 17 (47*)             |            |
|   | <2 lat                       | 6 (17*)              | 6 (17*)              |            |
|   | >9 lat                       | 11 (31*)             | 11 (31*)             |            |
| <b>Płeć, n (%)</b>                            | Kobiety, n (%)               | 18 (50*)             | 18 (50*)             |            |
|   | Mężczyźni, n (%)             | 18 (50*)             | 18 (50*)             |            |
| <b>Zajęcie OśUN, n (%)</b>                    | 2 (6*)                       | 2 (6*)               |                      |            |
| <b>Zajęcie śródpiersia, n (%)</b>             | 0                            | 2 (6*)               |                      |            |
| <b>Ostra białaczka niezróżnicowana, n (%)</b> | 2 (6*)                       | 5 (14*)              |                      |            |
| <b>Możliwość oceny antygenu CALLA, n (%)</b>  | 31 (86*)                     | 28 (78*)             |                      |            |
| <b>CALLA-pozytywni, n (%)</b>                 | 29 (81*)                     | 17 (47*)             |                      |            |
| <b>CALLA-negatywni, n (%)</b>                 | 2 (6*)                       | 11 (31*)             |                      |            |
| <b>Interwencja</b>                            |                              |                      |                      |            |
| <b>Schemat dawkowania</b>                     | <b>Lek</b>                   | <b>Droga podania</b> | <b>Dawka</b>         | <b>Dni</b> |
|   | <b>Indukcja (12 tygodni)</b> |                      |                      |            |
|   | doksorubicyna                | i.v.                 | 45 mg/m <sup>2</sup> | 1          |

**Sallan 1983 [52]**

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| winkrystyna  | <i>i.v.</i>   | 1,5/2 mg/m <sup>2</sup> /tyg.            | 1,8,15,22; 42, 63                      |
| prednizon  | <i>p.o.</i>   | 40 mg/m <sup>2</sup> /d                  | 1-28, 42, 63                           |
| L-asparaginaza<br><i>E.coli</i>  | <i>i.v.</i>   | 25-50 tys IU/m <sup>2</sup>              | 5 dawek, co 2-gi dzień                 |
| metotreksat<br>dokanałowo  | <i>i.t.</i>   | 6-12 mg/m <sup>2</sup> /d                | 5 dawek przez 17 dni,<br>co 18 tygodni |
| Radioterapia   | –   | 2400 Radów                               | 13 sesji przez 17 dni                  |
| <b>Konsolidacja leczenia (12 tygodni, co 3 tygodnie do momentu osiągnięcia dawki kumulacyjnej doksorubicyny)</b> |   |  |  |
| winkrystyna  | <i>i.v.</i>   | 2 mg/m <sup>2</sup>                      | 1                                      |
| prednizon  | <i>p.o.</i>   | 120 mg/m <sup>2</sup> /d                 | 1-5                                    |
| doksorubicyna  | <i>i.v.</i>   | 45 mg/m <sup>2</sup>                     | 1                                      |
| L-asparaginaza<br><i>E.coli</i> (u 36 pts)   | <i>i.v.</i>   | 25 000 – 50 000<br>IU/m <sup>2</sup>     | 5 dawek, co drugi<br>dzień             |
| <b>Leczenie podtrzymujące (23 miesiące, co 3 tygodnie)</b>   |   |  |  |
| winkrystyna  | <i>i.v.</i>   | 2 mg/m <sup>2</sup>                      | 1                                      |
| prednizon  | <i>p.o.</i>   | 120 mg/m <sup>2</sup> /d                 | 1-5                                    |
| 6-merkaptopuryna   | <i>p.o.</i>   | 250 mg/m <sup>2</sup> /d                 | 1-5                                    |
| metotreksat  | <i>i.v./i.m.</i>                                      | 8 mg/m <sup>2</sup> /d                   | 1-5                                    |
| <b>Kointerwencje</b>   | <b>Profilaktyka OśUN (radioterapia i metotreksat)</b> |  |  |
| <b>Okres interwencji</b>   | ~ 30 miesiące   |  |  |
| <b>Okres obserwacji</b>  | mediana 57 miesięcy                                   |  |  |
| <b>Ocena wiarygodności</b>   |   |  |  |
| <b>Ocena w skali Jadad</b>   | 1/5 pkt   |  |  |
| <b>Liczba ośrodków</b>   | Wieloośrodkowe (brak danych)                          |  |  |
| <b>Metodyka</b>  | <b>typ badania</b>                                    | badanie RCT, II A wg klasyfikacji AOTMiT |  |
|  | <b>randomizacja</b>                                   | Brak danych                              |  |
|  | <b>zaślepienie</b>                                    | Brak (nie podano)                        |  |
|  | <b>hipoteza badawcza</b>                              | Brak danych (nie podano)                 |  |

| <b>Sallan 1983 [52]</b>        |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Oceniane punkty końcowe</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• całkowita, ciągła remisja choroby (CCR);</li> <li>• wznowa choroby (relapse);</li> <li>• przeżycie wolne od choroby (DFS);</li> <li>• toksyczność związana z podaniem L-aspa;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>  |
| <b>Utrata z badania</b>        | <p>Spośród 74 pacjentów, u jednego (1/74, 1,4%) nie uzyskano całkowitej remisji choroby, kolejny pacjent (1/74, 1,4%) po uzyskaniu całkowitej remisji choroby opuścił kraj i utracono z nim kontakt. Łącznie 72 pacjentów poddano dalszej analizie wyników, jeden pacjent został utracony z badania (1/72, 1,4%) w 8 miesiącu trwania remisji, ze względu na fakt, iż rodzice odmówili dalszej zgody na leczenie.</p> |
| <b>Analiza wyników</b>         | <p>Wszyscy chorzy, u których uzyskano całkowitą, ciągłą remisję choroby oraz zakończyli fazę intensyfikacji leczenia (N = 72)</p>   |
| <b>Źródła finansowania</b>     | <p>Granty CA 19589, CA 22719 oraz CA 06516, National Cancer Institute oraz Dyson Foundation</p>   |
| <b>Komentarz</b>               | -   |

Tabela 70. Charakterystyka badania *Silverman 2001*

| <b>Silverman 2001 [47]</b>   |                           |            |
|--|---------------------------|------------|
| <p>Randomizowane badanie kliniczne, z grupami równoległymi, w którym przeprowadzono pięć oddzielnych randomizacji, z retrospektywną analizą wpływu liczby rzeczywiście przyjętych dawek L-asa na odległe efekty leczenia</p>   |                           |            |
| <b>Kryteria włączenia</b>  |                           |            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniej nieleczona ALL/ostra białaczka limfoblastyczna (z wyłączeniem białaczki dojrzałymi komórkami B);</li> <li>• wiek od 0-18 roku życia;</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia przeciwbiałaczkowego;</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> |                           |            |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>  |                           |            |
| brak danych  |                           |            |
| <b>Populacja*</b>  |                           |            |
| <b>Liczebność, N</b>   | 377                       |            |
| <b>Grypa<br/>ryzyka wg<br/>protokołu<br/>DFCI</b>  | <b>Standardowe, n (%)</b> | 137 (36,3) |
|  | <b>Wysokie n (%)</b>      | 240 (63,7) |

**Silverman 2001 [47]**

|  |                                 |            |
|--|---------------------------------|------------|
| <b>Płec</b>  | <b>Kobiety, n (%)</b>           | 178 (47,2) |
|  | <b>Mężczyźni, n (%)</b>         | 199 (52,8) |
| <b>Grupa ryzyka wg NCI</b>                                 | <i>Good-risk pre-B</i>          | 243 (64,4) |
|  | <i>Poor-risk pre-B</i>          | 99 (26,3)  |
|  | <i>T-cell . 1 y old</i>         | 28 (7,4)   |
|  | <i>Infants , 1 y old</i>        | 7 (1,9)    |
| <b>Wiek, n (%)</b>   |                                 |            |
|  | <b>0-11 miesięcy</b>            | 7 (1,9)    |
|  | <b>12-23 miesięcy</b>           | 33 (8,7)   |
|  | <b>24 miesiące do &lt;9 lat</b> | 254 (7,4)  |
|  | <b>9-18 lat</b>                 | 83 (22,0)  |
| <b>Immunofenotyp T-komórkowy n (%)</b>                     |                                 | 28 (7,4)   |
| <b>Immunofenotyp B-komórkowy, n (%)</b>                    |                                 | 349 (92,6) |
| <b>Ilość leukocytów, liczba komórek x 10<sup>9</sup>/l</b> |                                 |            |
|  | <b>&lt; 20 000</b>              | 255 (67,6) |
|  | <b>20 000 – 49 999</b>          | 53 (14,1)  |
|  | <b>50 000 – 99 999</b>          | 28 (7,4)   |
|  | <b>≥ 100 000</b>                | 41 (10,9)  |
| <b>Zajęcie C5N w momencie diagnozy</b>                     |                                 |            |
|  | <b>Tak, n (%)</b>               | 234 (65,3) |
|  | <b>Nie, n (%)</b>               | 46 (12,2)  |
|  | <b>Brak danych, n (%)</b>       | 7 (1,86)   |
| <b>Anomalie chromosomowe N = 207:</b>                      |                                 |            |
| <b>Hiperploidia</b>  |                                 |            |
|  | <b>≥50 chromosomów</b>          | 48 (12,7)  |
|  | <b>&lt;50 chromosomów</b>       | 18 (4,8)   |
|  | <b>Diploidia, n (%)</b>         | 105 (27,8) |
|  | <b>Pseudoploidia, n (%)</b>     | 26 (6,9)   |
|  | <b>Hypoploidia; n (%)</b>       | 10 (1,7)   |

**Interwencja**

| <b>Schemat dawkowania</b> | <b>Lek</b> | <b>Druga podania</b> | <b>Dawka</b> | <b>Dni</b>                  |
|---------------------------|------------|----------------------|--------------|-----------------------------|
|                           |            |                      |              | <b>Okno badwcze (3 dni)</b> |

## Silverman 2001 [47]

| Steroidy   | <i>i.v.</i>          | PRED: 40 mg/m <sup>2</sup> /d lub DEXA: 6, 18, 150 mg/m <sup>2</sup> /d                       | 3 dni   |
|--|----------------------|---|---|
| <b>Indukcja remisji (4 tygodnie)</b>                   |                      |   |   |
| Cytarabina dokanałowo                                  | <i>i.t.</i>          | Dawka uzależniona od wieku (tylko 1 dawka)  | Dzień 0 oraz 17                                     |
| Winkrystyna  | <i>i.v.</i>          | 1.5 mg/m <sup>2</sup> /tydzień (dawka max: 2 mg)  | 1 x tydzień   |
| Prednizon  | <i>i.v.</i>          | 40 mg/m <sup>2</sup> /d   | codziennie  |
| Doksorubicyna  | <i>i.v.</i>          | 30 mg/m <sup>2</sup> na dawkę   | Dnia 1 oraz 2                                       |
| Metotreksat  | <i>i.v.</i>          | 4 mg/m <sup>2</sup> , 8 -24 h po podaniu doksorubicyny, z podaniem leukoworyny (jako rescue)  | Jak doksorubicyna                                   |
| <b>Leczenie OśUN (3 tygodnie)</b>                      |                      |   |   |
| <u>Dziewczynki, grupa SR:</u>                          |                      |   |   |
| Dokanałowo metotreksat/cytarabina                      | <i>i.t.</i>          | Dawka ustalana ze względu na wiek/dawka ustalana ze względu na wiek**                         | 4 dawki przez 2 tygodnie, następnie co 18 tygodni   |
| <u>Chłopcy grupa SR oraz grupa HR</u>                  |                      |   |   |
| Radioterapia (RTX)                                     | <i>i.t.</i>          | Randomizacja: hyperfrakcjonowana RTX (90 cGY bid) lub konwencjonalna RTX (180 cGY qd)         | 4 dawki przez 2 tygodnie, następnie co 18 tygodni   |
| Dokanałowo metotreksat/cytarabina                      | <i>i.t.</i>          | Dawkowanie jak w grupie SR**  | Jak w grupie SR                                     |
| <b>Intensyfikacja (30 tygodni) cykle co 3 tygodnie</b> |                      |   |   |
| Winkrystyna  | <i>i.v.</i>          | 2.0 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)  | Co trzy tygodnie                                    |
| Deksametazon   | <i>p.o.</i>          | 6 mg/m <sup>2</sup> /d  | 5 dni   |
| Metotreksat  | <i>i.v. lub i.m.</i> | 30 mg/m <sup>2</sup>  | Co tydzień  |
| Grupa SR   |                      |   |   |
| 6-MP (R)   | <i>i.v.</i>          | Wysoka dawka: 1000 mg/m <sup>2</sup> przez 20 h<br>Standardowa dawka: 50 mg/m <sup>2</sup> /d | Tydzień 1 oraz 2<br>Przez 14 dni                    |
| Asparaginaza (R)                                       | <i>i.m.</i>          | PEG-aspa: 2500 IU/m <sup>2</sup><br>Natywna E.coli-aspa: 25 000 IU/m <sup>2</sup>             | co 2 tygodnie x 15 dawek<br>co 1 tydzień x 30 dawek |

**Silverman 2001 [47]**

Grupa HR: leczenie takie samo jak w grupie SR, z wyjątkiem dawka dekametazonu: 18 mg/m<sup>2</sup>/ p.o. przez 5 dni; bez podania metotreksatu, dawka doksorubicyny 30 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie, dawka skumulowana 360 mg/m<sup>2</sup> (R)

**Kontynuacja (co 3 tygodnie, do uzyskania 2 letniej CCR)**

Grupa SR: leczenie takie samo jak w intensyfikacji z wyjątkiem braku leczenia L-aspa, wszystkie dawki 6-MP podawane w dawce konwencjonalnej (50 mg/m<sup>2</sup>/d x 14 dni)

Grupa HR: leczenie takie samo jak w grupie SR, z wyjątkiem dawki dla deksometazonu (jak wyżej)

**Okres interwencji**

do 24 miesięcy od uzyskania CCR

**L-aspa**

W przypadku wystąpienia łagodnej reakcji nadwrażliwości, leczenie zostało zmienione na PEG-aspa lub Erwinase w zależności od tego czym pacjent został leczony w I linii leczenia L-aspa.

Wszyscy pacjenci przeszli na leczenie Erwinase w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> podawanej dwa razy w tygodniu w przypadku wystąpienia kolejnego przypadku nadwrażliwości.

W przypadku wystąpienia ładnego przypadku zapalenia trzustki, zakrzepicy żył głębokich leczenie kryzantaspaza zawieszano do ustąpienia objawów. W przypadku wystąpienia poważnego przypadku zapalenia trzustki, zakrzepicy lub łagodnej reakcji nadwrażliwości, która wystąpiła po podaniu wszystkich trzech typów L-aspa leczenie kryzantaspaza permanentnie wycofywano.

**Okres obserwacji**

5 lat

**Ocena wiarygodności**

**Ocena w skali Jadad**

2/5 pkt

**Liczba ośrodków**

Wieloośrodkowe (n=10)

|                 |                          |  |
|-----------------|--------------------------|--|
| <b>Metodyka</b> | <b>typ badania</b>       | badanie RCT, II A wg klasyfikacji AOTMIT   |
|                 | <b>randomizacja</b>      | Centralna, komputerowa   |
|                 | <b>zaślepienie</b>       | Brak (nie podano)  |
|                 | <b>hipoteza badawcza</b> | <i>Superiority</i> (ocena przez analityka) dla PEG-aspa<br>Z mocą testu wynoszącą 80% założono, iż podanie PEG-aspa w fazie intensyfikacji leczenia związane skutkować będzie redukcją odsetka dotyczących toksyczności związanej z podaniem L-aspa z 20% do 8%. |

**Oceniane punkty końcowe**

- zgony;
- całkowita, ciągła remisja choroby (CCR);
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
- przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- bezpieczeństwo.

**Utrata z badania**

Spośród 386 pacjentów do badania ostatecznie nie włączono 9 chorych, z powodu błędnej diagnozy (n = 6), wcześniejszego leczenia

**Silverman 2001 [47]**

przeciwbiałaczkowego (n = 2) oraz braku pisemnej zgody opiekuna na udział w badaniu (n = 1)

**Analiza wyników**

Analizowano wyniki dla pacjentów którzy spełnili kryteria włączenia do badania

**Źródła finansowania**

Granty CA 68484 oraz CA 06516 National Institute of Health

**Komentarz**

\* charakterystyka badania odnosi się do wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, bez podziału na grupy badane; R: randomizacja;  
 \*\*Cytarabina i.t.: <1 roku życia: 15 mg; co najmniej 1 rok życia lecz mniej niż 2 lata: 20 mg; co najmniej 2 lat, lecz mniej niż 3 lata: 30 mg, co najmniej 3 lata: 40 mg. Chorzy, u których w momencie diagnozy obserwowano zajęcie OśUN otrzymywali cytarabinę trzy razy w tygodniu do czasu aż płyn mózgowordzeniowy będzie wolny od blastów w trzech kolejnych pomiarach; Metotreksat dokańczeniowo: dzieci poniżej 1 r.ż.: 6 mg; co najmniej 1 rok lecz mniej niż 2 lata: 8 mg, co najmniej 2 lata lecz mniej niż 3 lata: 10, co najmniej 3 lata: 12 mg.

Tabela 71. Charakterystyka badania *Storring 2009*

**Storring 2009 [48]**

Analiza retrospektywna, leczenie dorosłych pacjentów z ALL BCR/ABL – w oparciu o zmodyfikowany protokół DFCI 91-01, w którym asparaginazę *E.coli* stosowano w fazie konsolidacji leczenia (4 tygodnie). Ocenie poddawano odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od wznowy i bezpieczeństwo leczenia.

**Kryteria włączenia**

- nowo zdiagnozowani pacjenci z ALL;
- BCR-ABL negatywna ALL;

**Kryteria wykluczenia**

brak danych

**Populacja**

|                                      |                  |          |
|--------------------------------------|------------------|----------|
| <b>Liczebność, N</b>                 | 85               |          |
| <b>Płeć</b>                          | <b>kobieta</b>   | 27 (32*) |
|                                      | <b>mężczyzna</b> | 58 (68*) |
| <b>Wiek [lata], mediana (zakres)</b> | 37 (18-60)       |          |
| <b>Wcześniejsze leczenie, n (%)</b>  | 5 (6)            |          |
| <b>Stan ogólny wg ECOG, n (%)</b>    | <b>0-1</b>       | 64 (75*) |
|                                      | <b>2</b>         | 17 (20*) |
|                                      | <b>3</b>         | 4 (5*)   |

**Storring 2009 [48]**

|  |                                 |                |
|--|---------------------------------|----------------|
| <b>Ekspresja co najmniej 1 markera linii mieloidalnej, n (%)</b>                     |                                 | 41 (48)        |
| <b>Postać, typ, n (%)</b>  | <b>pre-B komórkowa</b>          | 61 (72)        |
|  | <b>T-komórkowa</b>              | 24 (28)        |
| <b>Leukocyty w momencie rozpoznania [<math>\times 10^9</math>], mediana (zakres)</b> |                                 | 10,5 (0,9-280) |
| <b>Leukocyty w momencie rozpoznania, n (%)</b>                                       | <b>niskie</b>                   | 72 (85)        |
|  | <b>wysokie</b>                  | 13 (15)        |
| <b>Zajęcie OśUN w momencie rozpoznania, n (%)</b>                                    |                                 | 14 (16)        |
| <b>Poziom dehydrogenazy mleczanowej [U/l], mediana (zakres)</b>                      |                                 | 509 (73-9910)  |
| <b>Cytogenetyka, n (%)</b>   | <b>fenotyp prawidłowy</b>       | 24 (28)        |
|  | <b>rearanżacja MLL</b>          | 10 (12)        |
|  | <b>hiperdiploidia</b>           | 3 (4)          |
|  | <b>t (1;19)</b>                 | 3 (4)          |
|  | <b>inne podstawowe</b>          | 17 (20)        |
|  | <b>złożony (≥nieprawidłowe)</b> | 11 (13)        |
|  | <b>brak możliwości oceny</b>    | 17 (20)        |

**Interwencja**

|                           | Lek                                  | Droga podania | Dawka                       | Dni       |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------|-----------------------------|-----------|
|                           | <b>Indukcja remisji (4 tygodnie)</b> |               |                             |           |
| <b>Schemat dawkowania</b> | <b>Prednizon</b>                     | <i>p.a.</i>   | 10 mg, 4x/d                 | 0-28      |
|                           | <b>Doksorubicyna</b>                 | <i>i.v.</i>   | 30 mg/m <sup>2</sup>        | 0,1       |
|                           | <b>Winkrystyna</b>                   | <i>i.v.</i>   | 2 mg                        | 0,7,14,21 |
|                           | <b>Metoreksat</b>                    | <i>i.v.</i>   | 4 g/m <sup>2</sup> wlew 1-h | 2         |



## Storring 2009 [48]

|   |                  |                             |            |
|---|------------------|-----------------------------|------------|
| L-asparaginaza  | <i>i.m.</i>      | 25 tys. IU/m <sup>2</sup>   | 4          |
| Cyt/mtx/hc  | –                | 40/12/15 mg                 | 0,14       |
| <b>Profilaktyka OśUN (3 tygodnie)</b>                           |                  |                             |            |
| Dokсорubicyna   | <i>i.v.</i>      | 30 mg/m <sup>2</sup>        | 1          |
| Winkrystyna**   | <i>i.v.</i>      | 2 mg                        | 1          |
| 6-merkaptopuryna  | <i>p.o.</i>      | 50 mg/m <sup>2</sup> /d     | 1-14       |
| Naświetlanie głowy  | –                | 1200 Gy                     | >8 d       |
| Cyt/mtx/hc  | –                | 40/12/15 mg                 | 1,4,8,11   |
| <b>Konsolidacja leczenia (30 tygodni, 10 cykli 21-dniowych)</b> |                  |                             |            |
| Dokсорubicyna***  | <i>i.v.</i>      | 30 mg/m <sup>2</sup>        | 1          |
| Winkrystyna**   | <i>i.v.</i>      | 2 mg                        | 1          |
| 6-merkaptopuryna  | <i>p.o.</i>      | 50 mg/m <sup>2</sup> /d     | 1-14       |
| Deksametazon  | <i>p.o.</i>      | 9 mg/m <sup>2</sup> 2x/d    | 1-5        |
| L-asparaginaza<br><i>E.coli</i>                                 | <i>i.m.</i>      | 12,5 tys. IU/m <sup>2</sup> | 1,8,15     |
| Metotreksat   | <i>i.v.</i>      | 30 mg/m <sup>2</sup>        | 2,9,16     |
| Cyt/Mtx/HC  | –                | 40/12/15 mg                 | co 18 tyg. |
| <b>Leczenie podtrzymujące (72 tygodnie, 24 cykle 21-dniowe)</b> |                  |                             |            |
| Winkrystyna**   | <i>i.v.</i>      | 2 mg                        | 1          |
| 6-merkaptopuryna  | <i>p.o.</i>      | 50 mg/m <sup>2</sup> /d     | 1-14       |
| Deksametazon  | <i>p.o.</i>      | 6 mg/m <sup>2</sup>         | 1-5        |
| Metoreksat  | <i>i.v./i.m.</i> | 30 mg/m <sup>2</sup>        | 1,8,15     |
| Cyt/mtx/hc  | –                | 40/12/15 mg                 | co 18 tyg. |

\* Cytarabina/metotreksat/hydrokortyzon dokanałowo.

\*\* Zastępowana winblastyną 10 mg *i.v.* w przypadku neuropatii lub niedrożności jelit.

\*\*\* Zastępowana amsakryną 85 mg/m<sup>2</sup> w przypadku frakcji wyrzutowej serca <50%.

## Kointerwencje

profilaktyka *Pneumocystis carinii* (kotrimoksazol), profilaktyka przeciwgrzybicza (amfoterycyna/flukonazol), leczenie neutropenii antybiotykami o szerokim spektrum aktywności, profilaktyka osteopenii (witamina D, bisfosfoniany, wapń)

**Storring 2009 [48]**

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Okres interwencji</b>       | 30 tygodni (leczenie asparaginazą <i>E.coli</i> ), 109 tygodni (chemioterapia)   |
| <b>Okres obserwacji</b>        | mediana 4 lata   |
| <b>Ocena wiarygodności</b>     |  |
| <b>Ocena w skali Jadad</b>     | nie dotyczy  |
| <b>Liczba ośrodków</b>         | jednoośrodkowe   |
| <b>Metodyka</b>                | <b>typ badania</b> badanie retrospektywne, IV C wg klasyfikacji AOTMIT   |
|                                | <b>randomizacja</b> nie dotyczy  |
|                                | <b>zaślepienie</b> nie dotyczy   |
|                                | <b>hipoteza badawcza</b> nie dotyczy   |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• działania niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• przeżycie wolne od wznowy (RFS);</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>  |
| <b>Utrata z badania</b>        | <p>Do badania włączono 85 pacjentów. Ogółem odnotowano 29 zgonów (34%*):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 pts (6%*) zmarło podczas indukcji,</li> <li>• 2 pts (2%*) zmarło podczas konsolidacji leczenia,</li> <li>• odnotowano 5 zgonów (6%*) związanych z przeszczepem,</li> <li>• 4 pts (5%*) zmarło z powodu białaczki odpornej,</li> <li>• przyczyną zgonu jednej pacjentki (1%*) był rak piersi w stadium przerzutowym,</li> <li>• 12 pacjentów (14%*) zmarło z powodu nawrotu choroby.</li> </ul> |
| <b>Analiza wyników</b>         | Analiza wyników dla 85 pacjentów włączonych do badania. W ocenie przeżycia wolnego od wznowy analizowane dane dla pacjentów, którzy osiągnęli remisję całkowitą.   |
| <b>Źródła finansowania</b>     | brak danych  |
| <b>Komentarz</b>               | W badaniu oceniano także wpływ wybranych czynników prognostycznych na 3-letnie przeżycie całkowite (OS) oraz 3-letnie przeżycie wolne od wznowy (RFS).   |

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych

## 10.2. Ocena wiarygodności badań

Tabela 72. Opis skali Jadad

| Pytanie  | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)? | +1/0           |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?                            | +1/0           |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?  | -1/0           |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?  | +1/0           |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?                                | +1/0           |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?   | -1/0           |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?                                   | +1/0           |
| MAX  | 5              |

Tabela 73. Wiarygodność badania Vrooman 2013

| Pytanie  | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)? | +1             |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?                            | 0              |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?  | 0              |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?  | 0              |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?                                | 0              |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?   | 0              |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?                                   | 0              |
| Suma   | 1 pkt          |

Tabela 74. Wiarygodność badania Amylon 1999

| Pytanie  | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)? | +1             |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?                            | 0              |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?  | 0              |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?  | 0              |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?                                | 0              |

| Pytanie  | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?               | 0              |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ? | 0              |
| Suma   | 1 pkt          |

Tabela 75. Wiarygodność badania *Pession 2005*

| Pytanie  | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)? | +1             |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?                            | +1             |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?  | 0              |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?  | 0              |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?                                | 0              |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?   | 0              |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?                                   | 0              |
| Suma   | 2 pkt          |

Tabela 76. Wiarygodność badania *Rizzari 2001*

| Pytanie  | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)? | +1             |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?                            | +1             |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?  | 0              |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?  | 0              |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?                                | 0              |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?   | 0              |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?                                   | 0              |
| Suma   | 2 pkt          |

Tabela 77. Wiarygodność badania *Silverman 2001*

| Pytanie  | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)? | +1             |

| Pytanie   | Liczba punktów |
|---|----------------|
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)? | +1             |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?                     | 0              |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?                                   | 0              |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?     | 0              |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?                      | 0              |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?        | 0              |
| <b>Suma</b>   | <b>2 pkt</b>   |

Tabela 78. Wiarygodność badania Sallan 1983

| Pytanie  | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)? | +1             |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?                            | 0              |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?  | 0              |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?  | 0              |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?                                | 0              |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?   | 0              |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?                                   | 0              |
| <b>Suma</b>  | <b>1 pkt</b>   |

### 10.3. Formularze ekstrakcji danych

#### 10.3.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

|               |             |                |
|---------------|-------------|----------------|
| Badanie:..... |             |                |
| Populacja     | Interwencja | Punkty końcowe |

|                       |                     |                 |                     |                 |
|-----------------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Parametry (wyjściowo) | Grupa interwencyjna | Grupa kontrolna | Grupa interwencyjna | Grupa kontrolna |
|-----------------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|

### 10.3.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

---

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania (podtyp zgodnie z klasyfikacją AOTM):

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Ocena w skali Jadad:

Informacja o sponsorze:

---

Publikacje;

---

### 10.3.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....  
Data:.....

| Badanie | Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru) |
|---------|---|
|---------|---|

---

---

---

---

---

---

**10.3.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)**

| Badanie | Okres obserwacji | Oceniana interwencja |   |   | Komparator |   |   | Istotność statystyczna różnicy (p) |
|---------|------------------|----------------------|---|---|------------|---|---|------------------------------------|
|         |                  | N                    | n | % | N          | n | % |                                    |

**10.3.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....  
 Data:.....

| Badanie | Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru) |
|---------|---|
|---------|---|

**10.3.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....  
 Data:.....

| Badanie | Okres obserwacji | Grupy (interwencja) | N | Wyjściowa wartość parametru                     | Końcowa wartość parametru                       | Zmiana względem wartości wyjściowej             | Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p) |
|---------|------------------|---------------------|---|---|---|---|---|
|         |                  |                     |   | średnia/mediana (SD/CI/IQR)<br>[jednostka: ...] | średnia/mediana (SD/CI/IQR)<br>[jednostka: ...] | średnia/mediana (SD/CI/IQR)<br>[jednostka: ...] |   |





## 11. PIŚMIENNICTWO

### 11.1. Metodyka

1. 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.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. 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. Charakterystyka produktu leczniczego Erwinase®
7. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
8. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
9. Derwich K, Zając Spychała O., Januszkiewicz Lewandowska D et al. Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci z pomocą protokołu ALL-IC 2002. Badanie jednoosrodkowe, Acta Hematologica Polonica 2011, 42 (3): 5677-572.
10. 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
11. 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](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/181/REK/RP_194_2014_Erwinaza.pdf)

### 11.2. Badania zaprezentowane w ramach rozdziału historia kryzantaspazy (niepełniające kryteriów włączenia do przeglądu dla Erwinase®)

13. Albertsen BK, Schroder H, Ingerslev J, Jakobsen P, Avramis VI, Muller HJ, Carlsen NT, Schmiegelow K: Comparison of intramuscular therapy with Erwinia asparaginase and asparaginase Medac: pharmacokinetics, pharmacodynamics, formation of antibodies and influence on the coagulation system. Br J Haematol 2001;115:983-990. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
14. Albertsen BK, Jakobsen P, Schroder H, Schmiegelow K, Carlsen NT: Pharmacokinetics of Erwinia asparaginase after intravenous and intramuscular administration. Cancer Chemother Pharmacol 2001;48:77-82. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
15. Albertsen BK, Schroder H, Jakobsen P, Avramis VI, Muller HJ, Schmiegelow K, Carlsen NT: Antibody formation during intravenous and intramuscular therapy with Erwinia asparaginase. Med Pediatr Oncol 2002;38:310-316. **(nieadekwatne punkty końcowe)**

16. Albertsen KB, Schmiegelow K, Schroder H, Carlsen NT, Rosthoj S, Avramis VI, Jakobsen P: Anti-Erwinia asparaginase antibodies during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia and their relationship to outcome: a case-control study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50:117-120. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
17. Asselin BL, The tree asparaginase. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Drug Resistance in Leukemia and Lymphoma III*, 1999. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
18. Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, Rupp IP, Sallan SE, Cohen HJ: Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol* 1993;11:1780-1786. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
19. Avramis VI, Martin-Aragon S, Avramis EV, Asselin BL: Pharmacodynamic assays of Erwinia asparaginase (erwinase) and pharmacokinetic results in high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR ALL) patients: simulations of Erwinase population PK-PD models. *Anticancer Res* 2007;27:2561-2572. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
20. Billett AL, Carls A, Gelber RD, Sallan SE: Allergic reactions to Erwinia asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia who had previous allergic reactions to Escherichia coli asparaginase. *Cancer* 1992;70:201-206. **(nieadekwatny typ badania)**
21. Boos J: Pharmacokinetics and drug monitoring of L-asparaginase treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:96-98. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
22. Burke MJ. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncol*. 2014 Dec;10(16):2615-27. **(nieadekwatny typ badania)**
23. Duval M, Suci S, Ferster A, Riialand X, Nelken B, Lutz P, Benoit Y, Robert A, Manel AM, Vilmer E, Otten J, Philippe N: Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood* 2002;99:2734-2739. **(nieadekwatna populacja)**
24. Eden OB, Shaw MP, Lilleyman JS, Richards S: Non-randomised study comparing toxicity of Escherichia coli and Erwinia asparaginase in children with leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:497-502. **(nieadekwatny typ badania)**
25. Ertel IJ, Nesbit ME, Hammond D, Weiner J, Sather H. Effective dose of L-asparaginase for induction of remission in previously treated children with acute lymphocytic leukemia: a report from Children's Cancer Study Group. *Cancer Res*. 1979 Oct;39(10):3893-6. **(nieadekwatna interwencja)**
26. Ko RH, Jones TL, Radvinsky D, Robison N, Gaynon PS, Panosyan EH, Avramis IA, Avramis VI, Rubin J, Ettinger LJ, Seibel NL, Dhall G. Allergic reactions and anti-asparaginase antibodies in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: A children's oncology group report, cancer 2015 Aug 26. doi: 10.1002/cncr.29641 **(nieadekwatny typ badania)**
27. Kwok CS, Kham SK, Ariffin H, Lin HP, Quah TC, Yeoh AE: Minimal residual disease (MRD) measurement as a tool to compare the efficacy of chemotherapeutic drug regimens using Escherichia Coli-asparaginase or Erwinia-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:299-304. **(nieadekwatna populacja)**
28. Kwok CS, Kham SK, Ariffin H, Lin HP, Quah TC, Yeoh AE: Escherichia coli-asparaginase (Elspar) is superior to Erwinia-asparaginase (Erwinase) in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) induction--an early response study using minimal residual disease (MRD) markers. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:S45-S46. **(nieadekwatna populacja)**
29. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, Samson Y, Schorin M, Dalton VK, Lipschultz SE, Neuberg DS, Gelber RD, Cohen HJ, Sallan SE, Silverman LB: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109:896-904. **(nieadekwatna populacja)**
30. Ortega JA, Nesbit ME Jr, Donaldson MH, Hittle RE, Weiner J, Karon M, Hammond D. L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res*. 1977 Feb;37(2):535-40. **(nieadekwatna interwencja)**
31. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, Gaynon PS, Avramis IA, Sather H, Franklin J, Nachman J, Ettinger LJ, La M, Steiner P, Cohen HJ, Siegel SE, Avramis VI; Children's Cancer Group Study CCG-1961. 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 Apr;26(4):217-26. **(nieadekwatna interwencja)**
32. Vieira Pinheiro JP, Ahlke E, Nowak-Gottl U, Hempel G, Muller HJ, Lumkemann K, Schrappe M, Rath B, Fleischhack G, Mann G, Boos J: Pharmacokinetic dose adjustment of Erwinia asparaginase in protocol II of the paediatric ALL/NHL-BFM treatment protocols. *Br J Haematol* 1999;104:313-320. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
33. Vilmer E, Suci S, Ferster A, et al. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: A CLCG-EORTC report. *Leukemia* 2000;14:2257-2266. **(nieadekwatna populacja)**

34. Wang B, Relling MV, Storm MC, Woo MH, Ribeiro R, Pui CH, Hak LJ: Evaluation of immunologic crossreaction of anti-asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. *Leukemia* 2003;17:1583-1588. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
35. Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, DeOliveira D, Frankel SR, Powell BL, Kolitz JE, Bloomfield CD, Larson RA. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4164-7. **(nieadekwatna interwencja)**
36. Zalewska-Szewczyk B, Andrzejewski W, Młynarski W, Jedrychowska-Dańska K, Witas H, Bodalski J. The anti-asparaginase antibodies correlate with L-asparaginase activity and may affect clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007 May;48(5):931-6. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
37. Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, Bodalski J, Młynarski W. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. *Clin Exp Med*. 2009 Jun;9(2):113-6. **(nieadekwatne punkty końcowe)**

### 11.3. Badania włączone do przeglądu do Erwinase®

38. Plourde PV, Jeha S, Hijjiya N, Keller FG, Silverman LB, Rheingold SR, Dreyer ZE, Dahl GV, Mercedes T, Lai C, Corn T: Safety profile of asparaginase Erwinia chrysanthemi in a large compassionate-use trial. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1232-1238.
39. Salzer WL, Asselin B, Supko JG, Devidas M, Kaiser NA, Plourde P, Winick NJ, Reaman GH, Raetz E, Carroll WL, Hunger SP: Erwinia asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2013;122:507-514.
40. 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 IM: A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123:2026-2033.
41. Tong WH, Pieters R, Hester A, de Groot-Kruseman, Wim C. J. Hop, Joachim Boos, Wim J. E. Tissing, Inge M. van der Sluis The toxicity of very prolonged courses of PEG asparaginase and Erwinia asparaginase in relation to asparaginase activity, with a special focus on dyslipidemia *Haematologica* November 2014 99: 1716-1721.
42. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, Kelly KM, Laverdiere C, Michon B, Schorin M, Cohen HJ, Sallan SE, Silverman LB: Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:199-205.
43. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, O'Brien J, Dahlberg SE, Asselin BL, Athale UH, Clavell LA, Kelly KM, Kutok JL, Laverdiere C, Lipshultz SE, Michon B, Schorin M, Relling MV, Cohen HJ, Neuberg DS, Sallan SE, Silverman LB. 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.
44. Vrooman LM, Kirov II, Dreyer ZE, Kelly M, Hijjiya N, Brown P, Drachtman RA, Messinger YH, Ritchey AK, Hale GA, Maloney K, Lu Y, Plourde PV, Silverman LB. Activity and Toxicity of Intravenous Erwinia Asparaginase Following Allergy to E. coli-Derived Asparaginase in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Sep 16. doi: 10.1002/psc.25757.

### 11.4. Badania włączone do przeglądu dla komparatora

#### 11.4.1. Zmniejszenie liczby dawek L-asparaginazy

45. Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, Schiffer CA: Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998, 12: 660-665.
46. 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.
47. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA et al.: Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001, 97: 1211-1218.
48. Storrington JM, Minden MD, Kao S, Gupta V, Schuh AC, Schimmer AD et al.: Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol* 2009, 146: 76-85.

#### 11.4.2. Intensyfikacja leczenia ASPA

49. Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M et al.: Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 1999, 13: 335-342. **(nieadekwatny cel badania)**
50. Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C et al.: Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005, 23: 7161-7167. **(nieadekwatny cel badania)**
51. Rizzari C, Valsecchi MG, Arico M, Conter V, Testi A, Barisone E et al.: Effect of protracted high-dose L-asparaginase given as a second exposure in a Berlin-Frankfurt-Munster-based treatment: results of the randomized 9102 intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia study--a report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. *J Clin Oncol* 2001, 19: 1297-1303. **(nieadekwatny cel badania)**
52. Sallan SE, Hitchcock-Bryan S, Gelber R, Cassady JR, Frei E, III, Nathan DG: Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1983, 43: 5601-5607. **(nieadekwatny cel badania)**

#### 11.5. Publikacje włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa

53. Charakterystyka produktu leczniczego Erwinase®
54. Komunikat ze strony FDA [<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm392222.htm>] data ostatniego dostępu 22.10.2015 r.
55. Plourde PV, Jeha S, Hijiya N, Keller FG, Silverman LB, Rheingold SR, Dreyer ZE, Dahl GV, Mercedes T, Lai C, Corn T: Safety profile of asparaginase Erwinia chrysanthemi in a large compassionate-use trial. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1232-1238.

#### 11.6. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego dla Erwinase®

56. Al MF, Al HM, Mosleh O, Ballourah MW, Mohamed ZU, Rayis M: Excellent outcome with contemporary therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Saudi Arabia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:1028. S262 **(brak pełnego tekstu publikacji)**
57. Bae N, Pollak A, Lubec G: Proteins from Erwinia asparaginase Erwinase (R) and E. coli asparaginase 2 MEDAC (R) for treatment of human leukemia, show a multitude of modifications for which the consequences are completely unclear. *Electrophoresis* 2011;32:1824-1828. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
58. Beard ME, Crowther D, Galton DA, Guyer RJ, Fairley GH, Kay HE, Knapton PJ, Malpas JS, Scott RB: L-asparaginase in treatment of acute leukaemia and lymphosarcoma. *Br Med J* 1970;1:191-195. **(nieadekwatna interwencja)**
59. Benson B, Lu Y, Eller M: Immunogenicity of intravenous asparaginase erwinia chrysanthemi in patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:S262 **(brak pełnego tekstu publikacji)**
60. Bigliardi S, Morselli M, Potenza L, Coluccio V, MacCafferri M, Paolini A, Colaci E, Fantuzzi V, Faglioni L, Soci F, Nasillo V, Messerotti A, Pedrazzi P, Marietta M, Luppi M, Forghieri F: Safety profile of erwinia asparaginase treatment in adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: A retrospective monocenter study. *Leuk Lymphoma* 2015;56:770-773. **(nieadekwatny typ badania)**
61. Chien W-W, Lebeux C, Rachinel N, Allas S, Sahakian P, Julien M, Lacroix C, Abribat T, Salles G: Anti-leukemic activity of a novel pegylated recombinant erwinia chrysanthemi-derived l-asparaginase on lymphoid cell lines and leukemia-bearing mouse models. *Blood* 2012;120 **(brak pełnego tekstu publikacji)**
62. Cingrosova L, Riha P, Smisek P, Janotova I, Stary J: Hypersensitivity reactions and other complications due to L-asparaginase in the treatment of acute lymphoblastic leukemia according to ALL IC 2002 protocol. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:226 **(brak pełnego tekstu publikacji)**
63. De MB, Suci S, Ferster A, Mazingue F, Sirvent N, Costa V, Yakouben K, Lutz P, Uyttebroeck A, Plantaz D, Plat G, Millot F, Rohrlisch P, Poiree M, Van Der Werff Ten Bosch, Hoyoux C, Boutard P, Cave H, Girard S, Sirvent FB, Benoit Y, Bertrand Y: Low CNS relapse incidence without radiotherapy and improvement of outcome: Results of subsequent EORTC-CLG 58881 and 58951 trials in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2012;120 **(brak pełnego tekstu publikacji)**

64. Dibenedetto SP, Di CA, Ragusa R, Meli C, Lo NL: Levels of L-asparagine in CSF after intramuscular administration of asparaginase from Erwinia in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 339-344. **(nieadekwatna populacja)**
65. Carlsson H, Stockelberg D, Tengborn L, Braide I, Carneskog J, Kutti J: Effects of Erwinia-asparaginase on the coagulation system. *Eur J Haematol* 1995;55:289-293. **(nieadekwatna populacja)**
66. Conter V, Schrappe M, Arico M, Reiter A, Rizzari C, Dordelmann M, Valsecchi MG, Zimmermann M, Ludwig W-D, Basso G, Masera G, Riehm H: Role of cranial radiotherapy for childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with high WBC count and good response to prednisone. *J Clin Oncol* 1997;15:2786-2791. **(nieadekwatna interwencja)**
67. Dellinger CT, Miale TD: Comparison of anaphylactic reactions to asparaginase derived from Escherichia coli and from Erwinia cultures. *Cancer* 1976;38:1843-1846. **(nieadekwatny typ badania)**
68. De S, V, Za T, Ciminello A, Betti S, Rossi E: Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences. *Thromb Haemost* 2015;113:247-261. **(nieadekwatny typ badania)**
69. 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;7:725-730. **(nieadekwatna populacja)**
70. Hak LJ, Relling MV, Cheng C, Pei D, Wang B, Sandlund JT, Rubnitz J, Pui CH: Asparaginase pharmacodynamics differ by formulation among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2004;18:1072-1077. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
71. Mondelaers V, Suci S, De MB, Ferster: Prolonged E. coli asparaginase therapy does not improve significantly the outcome for children with low and average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and Non Hodgkin Lymphoma (NHL): Final report of the EORTC-CLG randomized phase III trial 58951. *Blood* 2012;120. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
72. Park KD, Shin HY, Kang HJ, Ahn HS, Lee SH, Yoo KH, Koo HH, Lim HJ, Seo JJ, Kim SK, Hah JO, Park HJ, Park JE, Park SS, Lim YT, Lee JA: Erwinia asparaginase as the alternative usage for e. coli asparaginase-allergic children with acute lymphoblastic Leukemia in Korea. *Haematologica* 2010;95:490. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
73. Mall V, Thomas KB, Sauter S, Niemeyer CM, Sutor AH: Effect of glucocorticoids, E. coli- and Erwinia L-asparaginase on hemostatic proteins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 1999;211:205-210. lymphoblastic leukemia. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1329:81-92. **(nieadekwatny typ badania)**
74. Schrey D, Borghorst S, Lanvers-Kaminsky C, Hempel G, Gerss J, Moricke A, Schrappe M, Boos J: Therapeutic drug monitoring of asparaginase in the ALL-BFM 2000 protocol between 2000 and 2007. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:952-958. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
75. Nocentini F, Gugliotta L, Catani L, Vianelli N, Baravelli S, Martelli V, Tura S: Negligible hemostatic toxicity of intermediate-dose Erwinase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: preliminary data. *Haematologica* 1994;79:546-549. **(nieadekwatny typ badania)**
76. Ogawa C, Manabe A, Goto H, Koh K, Tomizawa D, Fukushima K, Watanabe K-I, Horibe K, Kikuta A, Hamada M, Ohara A: Phase I/II clinical trial of erwinia asparaginase (ErwinaseR) in combination with prednisolone, vincristine and pirarubicin in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma (LBL). *Blood* 2014;124. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
77. Okusanya OO, Patricia A. Dinndorf P.A., Julie Bullock J., et al. Intramuscular (IM) or intravenous (IV): Impact of Erwinia asparaginase route of administration on asparaginase activity. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 10031) **(brak pełnego tekstu publikacji)**
78. Oymak Y, Koker SA, Karapinar TH, Ince D, Ay Y, Demirag B, Gunes BT, Ozcan EA, Toret E, Muminoglu N, Vergin C: The importance of hypersensitivity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
79. Piatkowska-Jakubas B, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Adamczyk-Cioch M, Czyz A, Maranda EL, Paluszewska M, Pallynyczko G, Piszcz J, Holowiecki J: Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: Recommendations of the Polish adult leukemia group. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:664-669. **(nieadekwatny typ badania)**
80. 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;117:238-249. **(nieadekwatny typ badania)**
81. Plourde P, Jeha S, Hijjiya N, Keller F, Rheingold S, Dreyer ZA, Dahl G, Mercedes T, Corn T: Safety of asparaginase erwinia chrysanthemi (Erwinaze1) in a large compassionate use trial. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:S43. **(brak pełnego tekstu publikacji)**

82. Plourde P, Jeha S, Hijjiya N, Keller F, Rheingold S, Dreyer Z, Dahl G, Mercedes T, Corn T: Safety of asparaginase erwinia chrysanthemi in a compassionate-use trial: A subanalysis of the adolescent/young adult patient population. *Haematologica* 2013;98:269. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
83. Plourde PV, Jeha S, Silverman LB, Nachman JB, Rheingold SR, Dahl GVH, Raetz EA, Mercedes T, Corn T: L-asparaginase (L-ASP)-related toxicities with Erwinia L-ASP in a large compassionate-use protocol. *J Clin Oncol* 2011;29. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
84. Plourde PV, Jeha S, Hijjiya N, Keller FG, Rheingold SR, Dreyer ZE, Dahl GV, Mercedes T, Corn T: L-asparaginase (L-ASP) related toxicities with asparaginase erwinia chrysanthemi in a large compassionate use protocol. *Blood* 2012;120. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
85. Plourde PV, Jeha S, Hijjiya N, Keller F, Rheingold SR, Dreyer Z, Dahl G, Mercedes T, Corn T: Safety of asparaginase erwinia chrysanthemi in a large compassionate-use trial; subanalysis of newly diagnosed and relapsing patients. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:62. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
86. Plourde PV, Jeha S, Hijjiya N, Keller FG, Rheingold SR, Dreyer Z, Dahl GVH, Mercedes T, Corn T: Safety of asparaginase Erwinia chrysanthemi in a compassionate-use trial: Subanalysis of the adolescent/young adult (AYA) and adult patient (Pt) population. *J Clin Oncol* 2013;31. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
87. Risseuw-Appel IM, Dekker I, Stigter RL, Hop WCJ, Hahlen K: Progressive elevation of antithrombin III levels during acute lymphoblastic leukemia induction treatment. Not followed by a decrease in antithrombin III after addition of asparaginase: A randomized study between Escherichia coli and Erwinia asparaginase. *INT J PEDIATR HEMATOL ONCOL* 1996;3:69-74 **(nieadekwatne punkty końcowe)**
88. Risseuw-Appel IM, Dekker I, Hop WCJ. Minimal effect of E.coli and Erwinia asparaginase on the coagulation system in childhood acute lymphoblastic leukemia: A randomized study. *Medical and Pediatric Oncology*: 1994 (23): 335-343. **(nieadekwatna populacja)**
89. Rizzari C, Zucchetti M, Conter V, Diomede L, Bruno A, Gavazzi L, Paganini M, Sparano P, Lo NL, Arico M, Milani M, D'Incalci M: L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. Erwinia C. or E. coli L- asparaginase as first exposure. *Ann Oncol* 2000;11:189-193. **(nieadekwatna populacja)**
90. Salzer W, Seibel N, Smith M: Erwinia asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:1407-1414. **(nieadekwatny typ badania)**
91. Salzer WL, Asselin BL, Plourde PV, Corn T, Hunger SP: Development of asparaginase Erwinia chrysanthemi for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1329:81-92. **(nieadekwatny typ badania)**
92. Schrey D, Borghorst S, Lanvers-Kaminsky C, Hempel G, Gerss J, Moricke A, Schrappe M, Boos J: Therapeutic drug monitoring of asparaginase in the ALL-BFM 2000 protocol between 2000 and 2007. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:952-958. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
93. Schrey D, Speitel K, Lanvers-Kaminsky C, Gerss J, Moricke A, Boos J: Five-year single-center study of asparaginase therapy within the ALL-BFM 2000 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2011, 57: 378-384. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
94. Szejnman HK, Munzer M, Lafaurie MT, Burde F, Trenque TP: Safety of two forms of l-asparaginase in a children cohort with acute lymphoblastic Leukemia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:S260-S261. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
95. Tong WH, van der Sluis IM, Alleman C, Van Litsenburg RRL, Kaspers G, Pieters R, Uyl-de Groot CA: Cost-effectiveness of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with pegasparaginase and erwinia asparaginase: The impact of expensive chemotherapy. *Blood* 2012;120. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
96. Tong WH, Pieters R, Tissing WJ, van der Sluis IM: Should we use a desensitization protocol in acute lymphoblastic leukemia patients with silent inactivation of pegasparaginase? *Blood* 2013;122**(brak pełnego tekstu publikacji)**
97. Tong WH, Pieters R, De Groot-Kruseman HA, Hop WCJ, Boos J, Tissing WJ, van der Sluis IM: Toxicity of very prolonged pegasparaginase and erwinia asparaginase courses in relation to asparaginase activity levels with a special focus on dyslipidemia. *Blood* 2014;124. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
98. Willer A, Gerss J, Konig T, Franke D, Kuhnel HJ, Henze G, von SA, Moricke A, Schrappe M, Boos J, Lanvers-Kaminsky C: Anti-Escherichia coli asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated E coli asparaginase: a retrospective analysis within the ALL-BFM trials. *Blood* 2011;118:5774-5782.**(nieadekwatne punkty końcowe)**
99. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK, Rubnitz JE, Harrison PL, Wang B, Evans WE, Pui C-H, Relling MV: Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:1525-1532.**(nieadekwatne punkty końcowe)**

100. Vrooman LM, Kirov II, Dreyer ZE, Kelly M, Hijiya N, Brown P, Drachtman RA, Messinger YH, Ritchey AK, Hale GA, Maloney K, Plourde PV, Silverman LB: Preliminary results of a pharmacokinetic study of intravenous asparaginase erwinia chrysanthemi following allergy to e coli-derived asparaginase in children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2013;122. **(brak pełnego tekstu publikacji)**
101. Wyniki z badania numerze NCT00506597 [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00506597>] dostęp 21.07.2015.**(brak pełnego tekstu publikacji)**

### 11.7. Badania wykluczone komparator

102. Boudestein K, Kamps WA, Veerman AJ, Pieters R: Different outcome in older children with acute lymphoblastic leukemia with different treatment protocols in the Netherlands. *Pediatr Blood Cancer* 2012, 58: 17-22. **(nieadekwatny cel badania)**
103. Barr RD, DeVeber LL, Pai KM, Andrew M, Halton J, Cairney AE et al.: Management of children with acute lymphoblastic leukemia by the Dana- Farber Cancer Institute protocols: An update of the Ontario experience. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992, 14: 136-139. **(nieadekwatny cel badania)**
104. Attarbaschi A, Panzer-Grumayer R, Mann G, Moricke A, König M, Mecklenbrauker A et al.: Minimal residual disease-based treatment is adequate for relapse-prone childhood acute lymphoblastic leukemia with an intrachromosomal amplification of chromosome 21: the experience of the ALL-BFM 2000 trial. *Klin Padiatr* 2014, 226: 338-343. **(nieadekwatny cel badania)**
105. Bassan R, Battista R, Viero P, Pogliani E, Rossi G, Lambertenghi-Delilieri G et al.: Intensive therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: preliminary results of the idarubicin/vincristine/L-asparaginase/prednisolone regimen. *Semin Oncol* 1993, 20: 39-46. **(nieadekwatny cel badania)**
106. Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock-Bryan S, Cassady JR, Tarbell NJ et al.: Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1986, 315: 657-663. **(nieadekwatny cel badania)**
107. Conter V, Arico M, Valsecchi MG, Rizzari C, Testi A, Miniero R et al.: Intensive BFM chemotherapy for childhood ALL: Interim analysis of the AIEOP-ALL 91 study. *Haematologica* 1998, 83: 791-799. **(brak wyników leczenia)**
108. Derulska D, Rokicka-Milewska R, Jackowska T, Armata J, Balwierz W, Bogusławska-Jaworska J et al.: [The fate of children after discontinuation of treatment for acute lymphoblastic leukemia]. *Acta Haematol Pol* 1991, 22: 223-232. **(nieadekwatny cel badania)**
109. Kato M, Koh K, Manabe A, Saito T, Hasegawa D, Isoyama K et al.: No impact of high-dose cytarabine and asparaginase as early intensification with intermediate-risk paediatric acute lymphoblastic leukaemia: results of randomized trial TCCSG study L99-15. *Br J Haematol* 2014, 164: 376-383. **(nieadekwatny cel badania)**
110. Kawedia JD, Rytting ME: Asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014, 14 Suppl: S14-S17 **(nieadekwatny typ badania)**
111. Kelly ME, Lu X, Devidas M, Camitta B, Abshire T, Bernstein ML et al.: Treatment of relapsed precursor-B acute lymphoblastic leukemia with intensive chemotherapy: POG (Pediatric Oncology Group) study 9411 (SIMAL 9). *J Pediatr Hematol Oncol* 2013, 35: 509-513. **(nieadekwatny cel badania)**
112. Konecna P, Klejdus B, Hrstkova H: Monitoring the asparaginase activity and asparagine levels in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with different asparaginase preparations. *Scr Med Fac Med Univ Brun Masarykiana* 2004, 77: 55-62. **(nieadekwatny cel badania)**
113. Lister TA, Whitehouse JM, Beard ME, Brearley RL, Wrigley PF, Oliver RT et al.: Combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia in adults. *Br Med J* 1978, 1: 199-203. **(nieadekwatny cel badania)**
114. Harris MB, Shuster JJ, Pullen J, Borowitz MJ, Carroll AJ, Behm FG et al.: Treatment of children with early pre-B and pre-B acute lymphocytic leukemia with antimetabolite-based intensification regimens: a Pediatric Oncology Group Study. *Leukemia* 2000, 14: 1570-1576. **(nieadekwatny cel badania)**
115. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ et al.: The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol* 2011, 152: 452-459. **(nieadekwatny cel badania)**
116. Park SR, Kim JH, Kim DY, Lee S, Lee SY, Choi IS et al.: Treatment outcome of adult acute lymphocytic leukemia with VPD(L) regimen: analysis of prognostic factors. *Korean J Intern Med* 2003, 18: 21-28. **(nieadekwatny cel badania)**
117. Paolucci G, Vecchi V, Favre C, Miniero R, Madon E, Pession A et al.: Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study. *Haematologica* 2001, 86: 478-484. **(nieadekwatny cel badania)**

118. Patil S, Coutsouvelis J, Spencer A: Asparaginase in the management of adult acute lymphoblastic leukaemia: is it used appropriately? *Cancer Treat Rev* 2011, 37: 202-207. **(opracowanie wtórne)**
119. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Head DR, Boldt DH, Balcerzak SP, Wun T et al.: Comparison of the L10M consolidation regimen to an alternative regimen including escalating methotrexate/L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Leukemia* 2001, 15: 208-216. **(nieadekwatny cel badania)**
120. Pui C-H, Aur RJA, Bowman WP: Failure of late intensification therapy to improve a poor result in childhood lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1984, 44: 3593-3598. **(nieadekwatny cel badania)**
121. Sallan SE, Gelber RD, Kimball V, Donnelly M, Cohen HJ: More is better! Update of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital childhood acute lymphoblastic leukemia trials. *Haematol Blood Transfus* 1990, 33: 459-466. **(nieadekwatny cel badania)**
122. Sackmann MF, Pavlovsky S, Penalver JA: Evaluation of induction of remission, intensification, and central nervous system prophylactic treatment in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1974, 34: 418-426. **(nieadekwatny cel badania)**
123. Salzer WL, Devidas M, Shuster JJ, Wang C, Chauvenet A, Asselin BL et al.: Intensified PEG-L-asparaginase and antimetabolite-based therapy for treatment of higher risk precursor-B acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007, 29: 369-375. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
124. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP et al.: Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 2010, 24: 355-370. **(nieadekwatny cel badania)**
125. Sancho J-M, Ribera J-M, Xicoy B, Morgades M, Oriol A, Tormo M et al.: Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2007, 78: 102-110. **(nieadekwatny cel badania)**
126. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD et al.: Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia* 2000, 14: 2247-2256. **(nieadekwatny cel badania)**
127. Wehinger H, Furste HO: [Intensification of induction therapy of acute lymphoblastic leukemia with L-asparaginase in children. Results of a 5-year randomised study (author's transl)]. *Klin Padiatr* 1981, 193: 159-161. **(nieadekwatny cel badania)**

## 11.8. Badania niedostępne

128. Chiu EK, Chan LC, Liang R, Lie A, Kwong YL, Todd D et al.: Poor outcome of intensive chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia: a possible dose effect. *Leukemia* 1994, 8: 1469-1473.
129. Crist W, Shuster J, Look T, Borowitz M, Behm F, Bowman P et al.: Current results of studies of immunophenotype-, age- and leukocyte-based therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *The Pediatric Oncology Group. Leukemia* 1992, 6 Suppl 2: 162-166.
130. Kamen BA: High-dose methotrexate and asparaginase for the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia: why and how? *J Pediatr Hematol Oncol* 2004, 26: 333-335.
131. Nesbit ME, Ertel I, Hammond GD: L-Asparaginase as a single agent in acute lymphocytic leukemia: survey of studies form Childrens Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 1981, 65 Suppl 4: 101-107.
132. Yap B-S, McCredie KB, Keating MJ: Asparaginase and methotrexate combination chemotherapy in relapsed acute lymphoblastic leukemia in adults. *Cancer Treat Rep* 1981, 65: 83-87.



## 12. SPIS TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu badań dla Erwinase® .....  | 15 |
| Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla „komparatora” .....  | 16 |
| Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov spełniające kryteria włączenia do analizy .....  | 18 |
| Tabela 4. Wyniki badania <i>Eden 1990</i> .....  | 24 |
| Tabela 5. Porównanie parametrów farmakokinetycznych dostępnych typów L-asparaginaz – <i>Asselin</i> [17, 18].....  | 25 |
| Tabela 6. Wpływ reakcji nadwrażliwości na okres półtrwania L-asparaginaz – <i>Asselin</i> [17, 18] .....   | 25 |
| Tabela 7. Wyniki oceny reakcji krzyżowej przeciwciał pomiędzy różnymi typami L-asparaginaz [37] .....  | 27 |
| Tabela 8. Wyniki badania <i>Duval 2002</i> oraz <i>Marghrabi 2007</i> .....  | 29 |
| Tabela 9. Wyniki badania <i>Panasyan 2004</i> .....  | 35 |
| Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy <i>Salzer 2013</i> i <i>Tang 2014</i> .....   | 38 |
| Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy <i>Vraaman 2010</i> , <i>Vraaman 2013</i> oraz <i>Vraaman 2015</i> .....  | 39 |
| Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań <i>Salzer 2013</i> i <i>Tang 2014</i> .....  | 40 |
| Tabela 13. Charakterystyka pacjentów włączonych do badań <i>Salzer 2013</i> , <i>Tang 2014</i> oraz <i>Vraaman 2015</i> .....  | 41 |
| Tabela 14. Charakterystyka pacjentów włączonych do badań <i>Vraaman 2010</i> oraz <i>Vraaman 2013</i> .....  | 41 |
| Tabela 15. Charakterystyka interwencji w badaniach <i>Salzer 2013</i> , <i>Tang 2014</i> , <i>Vraaman 2010</i> , <i>Vraaman 2013</i> oraz <i>Vraaman 2015</i> .....                                  | 43 |
| Tabela 16. NSAA po 48 godzinach po każdym kursie leczenia ( <i>Salzer 2013</i> ).....  | 45 |
| Tabela 17. NSAA po 48 godzinach po każdej dawce kryzantapazy ( <i>Vraaman 2015</i> ).....  | 45 |
| Tabela 18. NSAA po 72 godzinach po każdym cyklu leczenia ( <i>Salzer 2013</i> ) .....  | 45 |
| Tabela 19. NSAA po 72 godzinach po podaniu III oraz VI dawki ( <i>Vraaman 2015</i> ).....  | 46 |
| Tabela 20. Odsetek chorych, u których po upływie 48 h po podaniu pierwszej dawki Erwinase® osiągnięto poziom aktywności kryzantaspazy wynoszący, co najmniej 0,10 IU/ml ( <i>Vraaman 2015</i> )..... | 46 |
| Tabela 21. Odsetek chorych, u których osiągnięto założony poziom aktywności kryzantaspazy ( <i>Vraaman 2015</i> ).....   | 47 |
| Tabela 22. Aktywność L-asparaginazy (Erwinase®) ( <i>Tang 2014</i> ).....  | 48 |
| Tabela 23. Aktywność Erwinia-asparaginazy ( <i>Vraaman 2015</i> ).....   | 49 |
| Tabela 24. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko Erwinase® ( <i>Vraaman 2015</i> ) .....   | 49 |
| Tabela 25. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - <i>Vraaman 2010</i> .....  | 50 |
| Tabela 26. Wznowa choroby - <i>Vraaman 2010</i> .....  | 51 |
| Tabela 27. Zgon - <i>Vraaman 2010</i> .....  | 51 |
| Tabela 28. NSAA po 72 godzinach od podania Erwinase®– <i>Vraaman 2010</i> .....  | 52 |
| Tabela 29. NSAA po 96 h od podania Erwinase®– <i>Vraaman 2010</i> .....  | 52 |
| Tabela 30. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - <i>Vraaman 2013</i> .....  | 53 |
| Tabela 31. Przeżycie całkowite (OS) - <i>Vraaman 2013</i> .....  | 54 |
| Tabela 32. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem Erwinase® ( <i>Salzer 2013</i> ).....  | 56 |
| Tabela 33. Zdarzenia niepożądane po podaniu Erwinase® ( <i>Tang 2014a</i> ) .....  | 56 |
| Tabela 34. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po podaniu Erwinase® ( <i>Vraaman 2010</i> ) .....   | 56 |
| Tabela 35. Zdarzenia niepożądane ( <i>Vraaman 2013</i> ) .....   | 57 |
| Tabela 36. Zdarzenia niepożądane ( <i>Vraaman 2015</i> ).....  | 57 |
| Tabela 37. Zdarzenia niepożądane ¾ stopnia ( <i>Vraaman 2015</i> ).....  | 58 |
| Tabela 38. Wpływ zmniejszonej liczby podań dawek L-asparaginazy na przeżycie wolne od zdarzeń białaczkowych (LFS) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną .....             | 60 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 39. Wpływ skróconego okresu leczenia L-asparaginazą na przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci ..... | 61  |
| Tabela 40. Wyniki badania <i>Silverman 2001</i> .....   | 62  |
| Tabela 41. Wyniki badania <i>Storring 2009</i> .....  | 63  |
| Tabela 42. Wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na CCR ( <i>Amylon 1999</i> ) .....   | 64  |
| Tabela 43. Wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na DFS oraz OS ( <i>Pession 2005</i> ) .....  | 65  |
| Tabela 44. Wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na DFS oraz OS ( <i>Rizzari 2001</i> ) .....  | 65  |
| Tabela 45. Wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na ryzyko niepowodzenia leczenia ( <i>Sallan 1983</i> ) .....   | 66  |
| Tabela 46. Częstość występowania działań niepożądanych – CHPL Erwinase®[6] .....  | 69  |
| Tabela 47. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>Plourde 2014</i> .....  | 71  |
| Tabela 48. Przedwczesne zakończenie leczenia ( <i>Plourde 2014</i> ) .....  | 72  |
| Tabela 49. Zdarzenia niepożądane ogółem <sup>1</sup> oraz w $\frac{3}{4}$ <sup>2</sup> stopniu nasilenia ( <i>Plourde 2014</i> ) .....  | 73  |
| Tabela 50. Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w wybranych subpopulacjach ( <i>Plourde 2014</i> ) .....   | 76  |
| Tabela 51. Opinie ekspertów na temat istnienia terapii alternatywnej do Erwinase® .....   | 81  |
| Tabela 52. Ciężkie zdarzenia niepożądane (NCT00506597) .....  | 85  |
| Tabela 53. Wyniki badania <i>Ogawa 2015</i> .....   | 85  |
| Tabela 54. Porównanie efektów i wybranych zdarzeń niepożądanych dla dwóch dróg podania kryzantaspazy .....  | 86  |
| Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla Erwinase® .....   | 87  |
| Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla komparatora .....   | 88  |
| Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> dla Erwinase® .....   | 89  |
| Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> dla komparatora .....   | 90  |
| Tabela 59. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> dla Erwinase® .....   | 91  |
| Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> dla komparatora .....   | 92  |
| Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> dla Erwinase® .....   | 93  |
| Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> dla komparatora .....   | 94  |
| Tabela 63. Strategia wyszukiwania w <i>clinicaltrials.gov</i> dla Erwinase® .....   | 95  |
| Tabela 64. Charakterystyka badania <i>Amylon 1999</i> .....   | 98  |
| Tabela 65. Charakterystyka badania <i>Larson 1998</i> .....   | 101 |
| Tabela 66. Charakterystyka badania <i>Ogawa 2005</i> .....  | 104 |
| Tabela 67. Charakterystyka badania <i>Pession 2005</i> .....  | 106 |
| Tabela 68. Charakterystyka badania <i>Rizzari 2001</i> .....  | 109 |
| Tabela 69. Charakterystyka badania <i>Sallan 1983</i> .....   | 112 |
| Tabela 70. Charakterystyka badania <i>Silverman 2001</i> .....  | 115 |
| Tabela 71. Charakterystyka badania <i>Storring 2009</i> .....   | 119 |
| Tabela 72. Opis skali <i>Jadad</i> .....  | 123 |
| Tabela 73. Wiarygodność badania <i>Vrooman 2013</i> .....   | 123 |
| Tabela 74. Wiarygodność badania <i>Amylon 1999</i> .....  | 123 |
| Tabela 75. Wiarygodność badania <i>Pession 2005</i> .....   | 124 |
| Tabela 76. Wiarygodność badania <i>Rizzari 2001</i> .....   | 124 |
| Tabela 77. Wiarygodność badania <i>Silverman 2001</i> .....   | 124 |
| Tabela 78. Wiarygodność badania <i>Sallan 1983</i> .....  | 125 |



## 13. SPIS WYKRESÓW

|  |    |
|--|----|
| Wykres 1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w grupie chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości wymagająca zmiany leczenia na Erwinase® oraz w grupie chorych, u których nie wystąpiła alergia i kontynuowali leczenie PEG-asparaginazą (Ko 2015) ..... | 36 |
| Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): Erwinase® .....   | 96 |
| Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) komparator .....   | 97 |