



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

**Erwinase (kryzantaspaza)**  
**w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.24.2016

Data ukończenia: sierpień 2016

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT / AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinaze)
<b>ALCL</b>	anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy (ang. anaplastic large cell lymphoma)
<b>ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BFM</b>	Berlin-Frankfurt-Münster
<b>CALGB</b>	Cancer and Leukemia Group B
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>COG</b>	Children's Oncology Group
<b>CR</b>	całkowita remisja
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>CUN</b>	centralny układ nerwowy
<b>DCOG</b>	Dutch Childhood Oncology Group
<b>DFCI</b>	Dana-Farber Cancer Institute
<b><i>E. coli</i></b>	Escherichia coli
<b>EFS</b>	przeżycie wolne od zdarzeń (event free survival)
<b>EHA</b>	European Hematology Association
<b>FL</b>	chłoniak niezwojnicy, grudkowy (ang. follicular lymphoma)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HL</b>	chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin's lymphoma)
<b>HR</b>	grupa wysokiego ryzyka (high risk)
<b>HSCT</b>	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>i.v.</b>	dożylnie
<b>IR</b>	grupa pośredniego ryzyka (intermediate risk)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LBL</b>	chłoniaki limfoblastyczne (ang. lymphoblastic lymphoma)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LLQ</b>	lower limit of quantification
<b>LOQ</b>	granica oznaczalności
<b>MF</b>	mielofibroza (myelofibrosis)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>nd</b>	nie dotyczy

<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphoma)
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NSAA</b>	najniższy poziom aktywności L-asparaginazy (ang. nadir serum asparaginase activity)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381)
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SR</b>	grupa standardowego ryzyka (ang. standard risk)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>1. Informacje o zleceniu</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>6</b>
2.1. Technologia oceniania .....	7
2.1.1. Informacje podstawowe .....	7
2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	8
2.2. Problem zdrowotny .....	11
2.2.1. Chłoniak nieziarniczny guzkowy, nieokreślony .....	11
2.2.2. Chłoniak limfoblastyczny (rozlany) .....	13
2.2.3. Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy .....	15
2.3. Technologie alternatywne .....	16
2.4. Opinie eksperckie .....	17
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	27
<b>3. Analiza kliniczna</b> .....	<b>28</b>
3.1. Metodologia analizy klinicznej .....	28
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL .....	34
3.1. Ograniczenia .....	37
<b>4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych</b> .....	<b>38</b>
<b>5. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>39</b>
<b>6. Źródła</b> .....	<b>46</b>
<b>7. Załączniki</b> .....	<b>48</b>
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji .....	48
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia .....	52
7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	54
7.4. Opisy i serie przypadków .....	54

# 1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-08-01

PLA.4600.368.2016.1.DJ IK: 554838

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w katalogu chemioterapii, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancję czynną kryzantaspazę:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
<u>kryzantaspaza</u> (crisantaspasum)	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	<b>C82.9 CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY</b> w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> .
		<b>C83.5 CHŁONIAK LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY)</b> w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną **kryzantaspaza**, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
<b>kryzantaspaza</b>	Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę	5 fiol.	5060146290302

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
<b>kryzantaspaza</b>	Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę	EUSA Pharma SAS 3 allée de Séquoias, 69760 Limonest, FRANCJA

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.08.2016 r. pismem znak PLA.4600.368.2016.1.DJ IK: 554838 (z dnia 25.07.2016 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność objęcia refundacją leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Niniejsze opracowanie dotyczy produktu leczniczego Erwinase zawierającego substancję czynną **kryzantaspaza** w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

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

Dodatkowe informacje:

W ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym kryzantaspaza (Erwinase) była dotychczas jednokrotnie przedmiotem oceny Agencji:

1. „Erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9, C83.5”. Raport nr: AOTM-RK-431-14/2014, Warszawa, kwiecień 2014 r. – wydanie rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C82.9, C83.5 (chłoniak nieziarniczny, nieokreślony i chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany)).

Ponadto kryzantaspazę (Erwinase) oceniano w Agencji w następujących wskazaniach:

1. „Wniosek o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4352.1.2016. Data ukończenia: 11.03.2016 r.
2. „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)”. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-430-4/2014. Warszawa, 1 sierpnia 2014 r.
3. „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-431-28/2013. Warszawa, 17 październik 2013

Powyższe opracowania stanowią niezbędne załączniki do niniejszego opracowania.

Zgodnie ze zleceniem dotyczącym chłoniaka nieziarniczego nieokreślonego (ICD-10 C82.9) zauważono pewne rozbieżności wynikające z zakwalifikowania w tym kodzie anaplastycznych chłoniaków wielkokomórkowych. Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2008 r. chłoniak nieziarniczny (grudkowy) (ICD-10 C82; ang. follicular lymphoma, FL) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych [Lech-Marańda 2015]. Z kolei anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy (ang. anaplastic large cell lymphoma, ALCL) klasyfikowany jest jako jeden z nowotworów z dojrzałych komórek T i NK. Klasyfikacja WHO z 2008 r. wyróżnia 3 podtypy ALCL, w tym 2 postaci systemowe (ALCA ALK+ i ALCL ALK-) oraz pierwotny skórny ALCL (C-ALCL) [Warzocha 2015]. W związku z powyższym przeprowadzono wyszukiwanie kodów ICD-10 i zauważono, że anaplastyczne chłoniaki wielkokomórkowe zawierają się w następujących kodach ICD-10: C84.6 – Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive, C84.7 – Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative oraz C84.8 – Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified.

Według klasyfikacji WHO 2008 ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) oraz chłoniaki limfoblastyczne (LBL) są uważane za tę samą jednostkę chorobową [Giebel 2015], jakkolwiek te ostatnie kwalifikowane są do innego kodu ICD-10 – C83.5 [Giebel 2015, WHO]. Z tego powodu w analizie rekomendacji praktyki klinicznej uwzględniono wytyczne odnoszące się do stosowania kryzantaspazy w leczeniu zarówno LBL, jak i ALL. Podobne postępowanie założono w analizie klinicznej, rozszerzając ją o badania włączone do analizy weryfikacyjnej Agencji nr: OT.4352.1.2016, dotyczącej stosowania kryzantaspazy w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*”.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych oraz do eksperta z dziedziny hematologii i transplantologii. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano 1 opinię ekspercką w przedmiotowej sprawie.

## 2.1. Technologia oceniań

### 2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu zawierających substancję czynną kryzantaspaza.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji – kryzantaspaza (ChPL Erwinase, stan na styczeń 2016).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	kryzantaspaza (crisantaspassum, asparaginaza pochodząca z <i>Erwinia chrisantemi</i> , L-asparaginaza Erwinia)
Kod ATC	L01XX02
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki przeciwnowotworowe
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Droga podania	Wstrzyknięcie dożylnie lub domięśniowe
Mechanizm działania na podstawie ChPL	L-asparaginaza katalizuje deaminację egzogennej asparaginy do kwasu asparaginianowego i amoniaku. Reakcję biochemiczną można schematycznie przedstawić następująco: $\text{Asparagina} \xrightarrow{\text{L-asparaginaza}} \text{Asparaginian} + \text{NH}_3$ <p>Asparagina znajduje się w większości białek i w przypadku jej braku zostaje wstrzymana synteza białek, co tym samym hamuje syntezę RNA i DNA, powodując wstrzymanie proliferacji komórek. Działanie przeciwnowotworowe L-asparaginazy jest wynikiem trwałej eliminacji egzogennej asparaginy.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Erwinase jest stosowany <u>w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>.</u>
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 25 000 j.m./m <sup>2</sup> podawana domięśniowo lub dożylnie trzy razy w tygodniu (poniedziałek/środa/piątek) przez dwa tygodnie w ramach zastąpienia każdej dawki pegaspargazy lub każdego kursu leczenia asparaginazą. Leczenie można dodatkowo dopasować do protokołu lokalnego. Ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy zaobserwowane wśród dzieci, optymalna dawka produktu leczniczego Erwinase może się różnić u różnych pacjentów. Dlatego zaleca się monitorowanie stężenia asparaginazy w celu dopasowania dawki. <b>Dzieci i młodzież</b> – dawkowanie jest takie samo u osób dorosłych i dzieci.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia	27 lipiec 2015 r., organ wydający – URPL, procedura rejestracyjna – narodowa.

## 2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas Rada Przejrzystości wydała 1 opinię odnośnie finansowania substancji czynnej kryzantaspaza (Erwinase) w przedmiotowym wskazaniu pozarejestacyjnym. Ponadto produkt leczniczy Erwinase w leczeniu pacjentów z ALL lub ALL z reakcją nadwrażliwości na L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli* był już trzykrotnie przedmiotem oceny Agencji. Treści opinii Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dotyczące wskazania rejestacyjnego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Wcześniejsze opinie RK/RP i rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące stosowania substancji czynnej kryzantaspaza we wskazaniach wiążących się merytorycznie z dokonywaną oceną**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 r.</b></p> <p>w sprawie oceny leku Erwinase (kryzantaspaza) kod EAN: 5060146290302, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości <b>zaleca wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka</b> polegającego na finansowaniu lub współfinansowaniu przez producenta badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, w przypadku wprowadzenia tego badania do rutynowej praktyki klinicznej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek Erwinase (kryzantaspaza) stosowany jest obecnie w Polsce w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L- asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>. Znajduje się on w wykazie substancji czynnych, zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 Ustawy Prawo farmaceutyczne (import docelowy). Zastosowanie leku Erwinase w omawianym wskazaniu jest zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi: EHA 2016 (Europa) oraz NCCN 2015 (USA). Jego skuteczność i bezpieczeństwo w omawianym wskazaniu zadowalająco dokumentują przeprowadzone badania kliniczne. Proponowane wskazanie refundacyjne, zawężone w stosunku do wskazania rejestacyjnego (wymóg wcześniejszego stosowania pegylowanej L- asparaginazy), jest uzasadnione klinicznie i farmakoekonomicznie. Zmiana sposobu refundacji wnioskowanego produktu leczniczego poprzez przeniesienie go z „Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP” (tzw. importu docelowego) do katalogu chemioterapii nie pociągnie za sobą kosztów inkrementalnych dla płatnika przy założeniu postępowania zgodnego z obecną praktyką, tj. braku rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy. Wykonywanie badania oceniającego aktywność L-asparaginazy łączyłoby się jednak z kosztami inkrementalnymi wynikającymi ze wzrostu populacji leczonych chorych. Wnioskodawca nie wskazał, kto finansowałby to badanie. Z tego powodu Rada Przejrzystości proponuje wprowadzenie opisanego wyżej instrumentu dzielenia ryzyka.</p>



Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 15/2016 z dnia 24 marca 2016 r.</b></p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>.</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302 w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinase we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Brak jest randomizowanych badań na identycznej populacji co wnioskowana. Jednakże odnalezione badania jednoramienne wskazują, że mediana nadiru aktywności L-asparaginazy wynosi powyżej 0,1 IU/ml, a wartość ta zapewnia pożądane obniżenie stężenia asparaginy.</p> <p>Zgodnie w pierwotnymi wyliczeniami analizy wpływu na budżet wnioskowana technologia spowoduje zmniejszenie wydatków przez płatnika publicznego. Jednakże, przy uwzględnieniu kosztów badania oceniającego aktywność L-asparaginazy (postaci natywnej lub pegylowanej) oraz możliwego wzrostu populacji związanego z wykryciem „cichej inaktywacji”, oszacowania wskazują na wzrost wydatków. Dlatego też, popierając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji widzi konieczność wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który polegałby na finansowaniu lub współfinansowaniu przez producenta badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, w przypadku wprowadzenia tego badania do rutynowej praktyki klinicznej. Z uwagi na częstość występowania „cichej inaktywacji” zasadnym byłoby także rozważenie wprowadzenia mechanizmu podziału ryzyka typu „cap”.</p> <p>Technologia jest rekomendowana w wytycznych klinicznych. Spośród rekomendacji refundacyjnych, zarówno australijska Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee z 2013 roku oraz francuska Haute Autorité de Santé z 2015 roku rekomendują finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</b></p> <p>w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9 i C83.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podanie erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C82.9 (chłoniak nieziarniczy, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne</b> usunięcie świadczenia obejmującego podanie erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83.5 (chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozłany)), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Erwinia L-asparaginazy jest głównie stosowana w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych.</p> <p>Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z <i>Escherichia coli</i>, u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzym mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem erwinia L-asparaginazy jako enzymem immunologicznie odrębnym. Produkt ten jednak nie jest obecnie zarejestrowany na terenie Polski i nie jest on dopuszczony do obrotu w Europie na drodze procedury centralnej.</p> <p>Nie odnaleziono dowodów skuteczności klinicznej stosowania erwinia L-asparaginazy w grupie chorych z rozpoznaniem chłoniaków nieziarniczych nieokreślonych.</p> <p>Natomiast w grupie chorych z rozpoznaniem: chłoniaka limfoblastycznego (rozlanego – C83.5) lek w rzadkich i pojedynczych przypadkach jest zalecany do stosowania wyłącznie u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie <i>E. coli</i> L-asparaginazy ze względu na spektrum występujących zdarzeń niepożądanych, stąd tutaj powinien być finansowany.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 109/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</b> w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie Erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9, C83.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie <i>Erwinia</i> L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C82.9 (chłoniak niezłośliwy, nieokreślony).</p> <p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie <i>Erwinia</i> L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.5 (chłoniaki niezłośliwe rozlane: limfoblastyczny (rozlane)).</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji</b>, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że z uwagi na brak dowodów naukowych dla skuteczności klinicznej stosowania <i>Erwinia</i> L-asparaginazy w leczeniu chłoniaków niezłośliwych nieokreślonych, finansowanie tej technologii u chorych z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu ICD-10: C82.9 nie jest zasadne.</p> <p>Finansowanie leku znajduje natomiast uzasadnienie w grupie chorych z rozpoznaniem: chłoniaka limfoblastycznego (rozlanego – ICD-10: C83.5). <i>Erwinia</i> L-asparaginaza jest zalecana w rzadkich i pojedynczych przypadkach u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie <i>E. coli</i> L-asparaginazy (w tym pegasparaginazy) ze względu na spektrum występujących działań niepożądanych. Oceniany lek cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i minimalnie gorszą skutecznością w stosunku do <i>E. coli</i> L-asparaginazy, w związku z powyższym nie można wykazać przewagi żadnego z nich.</p> <p>Substancja czynna <i>Erwinia</i> L-asparaginaza nie jest dostępna w Polsce, nie jest również zarejestrowana centralnie przez EMA. Z uwagi na brak danych NFZ dotyczących aktualnego stanu finansowania <i>Erwinia</i> L-asparaginazy w przedmiotowym wskazaniu, brak liczby pacjentów, dla których wnioskowano o leczenie, oraz brak informacji skąd sprowadzono lek, jak również fakt, iż oceniane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym (<i>off-label</i>), określenie poziomu finansowania jest utrudnione.</p> <p>Zgodnie z danymi NFZ dla <i>Erwinia</i> L-asparaginazy we wskazaniu C91.0, średnia cena za 1 mg substancji czynnej, sprowadzanej w latach 2011–2013, wynosiła 0,293 zł. W ocenie Prezesa Agencji wydaje się, że koszt refundacji ocenianej technologii medycznej w przeliczeniu na 1 mg nie powinien przekraczać wyżej wymienionej ceny.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</b> w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej <i>Erwinia</i> L-asparaginaza we wskazaniu: <u>leczenie ALL (kod ICD-10: C91.0) u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> jako świadczenia gwarantowanego.</u> Z uwagi na wysoki koszt terapii, leczenie produktem <i>Erwinia</i> L-asparaginaza powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których terapia innymi lekami zostanie wyczerpana.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p><i>Erwinase</i> jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ALL. Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z <i>Escherichia coli</i>, u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzym, mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem <i>Erwinase</i> jako enzymem immunologicznie odrębnym. Oceniany lek cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i minimalnie gorszą skutecznością w stosunku do <i>E. coli</i> L-asparaginazy.</p> <p>Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>E. coli</i>, <i>Erwinia</i> L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Brak rejestracji leku <i>Erwinia</i> L-asparaginaza w zarówno w Polsce jak i Europie (w procedurze centralnej).</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</b> w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej <i>Erwinia</i> L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej <i>Erwinia</i> L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ALL u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Ze względu na znacznie wyższy koszt terapii w porównaniu do technologii obecnie stosowanych, zastosowanie omawianej terapii powinno być ograniczone do pacjentów u których wystąpiła nadwrażliwość na L-asparaginazę, oraz kiedy inne metody terapeutyczne zostaną wyczerpane. Odnalezione badania wskazują na nieznacznie gorszą skuteczność jednakże korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu do L-asparaginazy produkowanej przez <i>Escherichia coli</i>. L-asparaginaza jest niezbędnym składnikiem schematów wielolekowych stosowanych w leczeniu ALL. U pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na natywną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>Escherichia coli</i> oraz na jej pegylowaną formę, że jedyną opcją terapeutyczną, umożliwiającą kontynuację zaplanowanej terapii z zastosowaniem L-asparaginazy, staje się <i>Erwinia</i> L-asparaginaza, ze względu na jej immunologiczną odrębność w odniesieniu do tego enzymu, uzyskiwanego z <i>Escherichia coli</i>.</p> <p>Ponadto zdaniem eksperta klinicznego brak dostępności <i>Erwinia</i> L-asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ALL. Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych potwierdzają zasadność stosowania <i>Erwinia</i> L-asparaginazy w leczeniu pacjentów z ALL, u których wystąpiła reakcja immunologiczna na L-asparaginazę otrzymywaną z <i>Escherichia coli</i>.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2013 z dnia 21 października 2013 r.</b> w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ALL, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Najczęściej stosowaną postacią L-asparaginazy jest L-asparaginaza pochodząca z bakterii <i>E. coli</i>, jednakże podczas jej stosowania dosyć często dochodzi do pojawiania się reakcji nadwrażliwości, łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym. W przypadku wystąpienia tego typu reakcji, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zaleca się podawanie L-asparaginazy o innym pochodzeniu biologicznym. Produkt leczniczy Erwinase jest uzyskiwany z bakterii <i>Erwinia chryzantemii</i> co pozwala na uniknięcie reakcji nadwrażliwości i kontynuowanie leczenia L-asparaginazą.</p> <p>Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że Erwinase charakteryzuje się nieco odmienną farmakokinetyką (krótszy okres półtrwania) w stosunku do L-asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>, dlatego wskazana jest odpowiednia modyfikacja jej dawkowania.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r.</b> w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie leku Erwinase w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.91.0</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej polegającego na podaniu produktu leczniczego Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) 10 000 jednostek/fiolkę, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: ALL (ICD-10 C.91.0).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ALL, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymaną z <i>E. coli</i>, Erwinia L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Również dostępne rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie Erwinase w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości z uwagi na jego odrębność immunologiczną.</p> <p>Dodatkowo produkt leczniczy ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z L-asparaginazą pochodzącą z <i>E. coli</i>.</p>

## 2.2. Problem zdrowotny

### 2.2.1. Chłoniak nieziarniczny guzkowy, nieokreślony

**Kod ICD-10:** C82.9 - chłoniak nieziarniczny guzkowy, nieokreślony

#### Definicja

Chłoniak guzkowy jest chorobą nowotworową wywodzącą się z limfocytów B grudek chłonnych. Jest najbardziej typowym przykładem chłoniaków o przebiegu przewlekłym. Jest to nowotwór limfocytów B wywodzących się z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych węzła chłonnego o charakterystycznej budowie guzkowej w obrazie mikroskopowym.

Odrębną jednostką chorobową jest chłoniak z ośrodków rozmnażania pierwotny skórny – najczęstsza (60%) postać skórnej chłoniaka z komórek B. Wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem i rzadko wymaga leczenia chemioterapią.

Charakterystyczną cechą komórek tego chłoniaka jest przemieszczenie genów i nadmierna aktywność genu BCL-2, który blokuje mechanizmy programowanej śmierci komórki (apoptoza – biologiczny mechanizm eliminujący komórki niebezpiecznie uszkodzone) i powoduje nadmierne wydłużenie życia zmienionych nowotworowo komórek. Istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg choroby jest wzajemne oddziaływanie między komórkami chłoniaka a komórkami układu odpornościowego w mikrośrodowisku węzła chłonnego. Przewaga komórek T, w tym komórek o funkcji regulatorowej, wiąże się z przebiegiem łagodnym, natomiast przewaga komórek o funkcjach zapalnych (monocyty, komórki wspomagające, np. dendrytyczne) wiąże się z przebiegiem bardziej agresywnym.

Aktualna klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia na podstawie obrazu morfologicznego stopniowanie od stopnia I do IIIB na podstawie liczby komórek pobudzonych (centroblastów) w polu widzenia mikroskopu oraz ich układu tkankowego (komórki w rozproszeniu lub tworzące lite pola komórek). Chłoniak guzkowy w stopniu IIIB wykazuje cechy podobne do chłoniaków agresywnych i powinien być traktowany tak jak

chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Pozostałe stopnie morfologiczne chłoniaka grudkowego nie mają znaczenia praktycznego.

### **Epidemiologia**

Stanowi on 20-30% wszystkich chłoniaków w krajach zachodnich, w Polsce – do ok. 10% (przyczyna tej różnicy występowania nie jest wyjaśniona). Średnia wieku w czasie zachorowania przekracza 60 lat.

### **Diagnostyka**

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania mikroskopowego i immunohistochemicznego (barwienie specyficznych znaczników komórek) węzła chłonny. Węzeł chłonny powinien być pobrany w całości wraz z torebką. Jeżeli jest możliwość wyboru, należy pobrać węzeł szyjny lub nadobojczykowy. Puncja aspiracyjna cienkoigłowa (pobranie cienką igłą komórek nowotworu) i badanie cytologiczne (komórkowe) uzyskanego materiału nie powinny być podstawą rozpoznania chłoniaka, bowiem badanie to nie pozwala na ocenę struktury tkankowej nowotworu, co jest najczęściej niezbędne do sprecyzowania typu chłoniaka. Jednak puncja cienkoigłowa jest bardzo przydatna w odróżnianiu zmian przetrwałych po leczeniu i nawrotu choroby, a także może być podstawą ustalenia rozpoznania w połączeniu z wykonaniem cytometrii przepływowej i ustalenia immunofenotypu komórek nowotworowych (oznaczanie specyficznych znaczników na powierzchni pojedynczych komórek przepływających przed cienką wiązką laserową za pomocą specjalistycznego badania). Ta metoda jest wysoce precyzyjna, czuła i wiarygodna, a ponadto może być wykonana w krótkim czasie (kilka godzin) w przeciwieństwie do rutynowego badania mikroskopowego. Rozpoznanie mikroskopowe nie powinno sprawiać trudności i opiera się na stwierdzeniu nowotworowych komórek B z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych i budowy guzkowej nacieku nowotworowego w węzle chłonnym.

Po ustaleniu rozpoznania chłoniaka grudkowego zgodnie z wymogami aktualnej klasyfikacji należy ocenić stan zaawansowania choroby.

Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia stopnia zaawansowania chłoniaka obejmują: wywiad lekarski, ocenę stanu sprawności, badanie lekarskie, badania krwi: morfologia krwi z rozmazem, badania biochemiczne (dehydrogenaza mleczanowa, beta-2-mikroglobulina, enzymy wątrobowe, wskaźniki nerkowe, glukoza, kwas moczowy, proteinogram – szczegółowe badanie białek krwi), badania obrazowe, biopsję (pobranie) szpiku.

W celu wykrycia wszystkich zmian węzłowych i ewentualnych narządowych wykonuje się badania obrazowe – optymalnie tomografię komputerową szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Badanie tomograficzne PET nie jest zalecane w przypadku chłoniaka grudkowego.

Ponadto przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania wirusologiczne krwi w kierunku wirusów wątrobowych (zapalenia wątroby typu B i C) oraz wirusa HIV.

### **Objawy kliniczne**

Charakterystyczną cechą tych chłoniaków jest długotrwały, często bezobjawowy przebieg naturalny choroby. Około połowa chorych w chwili rozpoznania nie wykazuje objawów lub oznak aktywności choroby, które nakazywałyby podjęcie leczenia, a rozpoznanie jest ustalane w wyniku przypadkowego zwrócenia uwagi na powiększone węzły chłonne. U ponad połowy chorych objawy lub dolegliwości spowodowane chorobą nigdy nie występują i nie wpływa ona na naturalny czas życia chorego. W przeważającej większości przypadków choroba jest uogólniona w chwili rozpoznania, zajęcie szpiku występuje u około 60% chorych. Średnia przeżycia chorych wynosi 7-10 lat, ale blisko 20% chorych przeżywa 20 lat i więcej. Jednak charakterystyczne jest występowanie nawrotów choroby ze stałą częstością w dowolnie długim czasie obserwacji. W około 20% przypadków następuje przemiana chłoniaka w postać o większej złośliwości – sytuacja ta wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania.

### **Leczenie**

Niezależnie od stadium zaawansowania i czynników rokowniczych, decyzja o podjęciu leczenia przeciwnowotworowego powinna zależeć od ewentualnego występowania objawów, dolegliwości lub powikłań choroby. Należą do nich: objawy ucisku na inne narządy ze strony masywnych zmian węzłowych, niewydolność szpiku z powodu jego zajęcia chłoniakiem, masywne zajęcie śledziony, postępujący szybko przebieg choroby, upośledzenie funkcji narządów wewnętrznych z powodu chłoniaka i rzadko występujące objawy systemowe (gorączka powyżej 38 °C, ubytek masy ciała powyżej 10%, zlewne poty nocne).

Jeżeli te objawy lub powikłania nie występują, leczenie przeciwnowotworowe nie jest wskazane, a jedynie czujna obserwacja – badania kontrolne co 3-4 miesiące.

W rzadkich przypadkach rozpoznania chłoniaka grudkowego w stadium ograniczonym (I–II) bez zmiany masywnej (wielkość powyżej 7 cm) uznanym postępowaniem standardowym jest napromienianie okolicy

zajętej. W przeważającej większości przypadków napromienianie prowadzi do wieloletniego, niekiedy całkowitego i trwałego ustąpienia choroby.

W przypadkach, w których leczenie systemowe (chemioterapia) jest konieczne, optymalną metodą jest immunochemioterapia (chemioterapia stosowana łącznie z przeciwciałem o nazwie rytuksymab, wiążącym się z limfocytami B za pośrednictwem cząsteczki CD20). Najczęściej jest stosowana chemioterapia wg programu (o skrócie od pierwszych liter stosowanych leków) CVP lub CHOP (cytostatyki – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon z lub bez doksorubicyny). Leczenie to pozwala na uzyskanie całkowitego lub częściowego cofnięcia się choroby u większości chorych, które wynosi przeciętnie 3–5 lat. Najmniej dokuczliwym leczeniem jest stosowanie jednego leku doustnie – cyklofosfamidu lub chlorambucylu, które jest dobrym rozwiązaniem dla chorych w zaawansowanym wieku lub z licznymi schorzeniami towarzyszącymi. Takie leczenie można stosować łącznie z podawaniem przeciwciała anti-CD20.

W nawrocie choroby, podobnie jak w leczeniu początkowym, decyzja o wdrożeniu leczenia powinna być podjęta w razie występowania objawów lub powikłań choroby, po podsumowaniu korzyści i możliwych działań niepożądanych u poszczególnych chorych. W leczeniu pierwszego nawrotu można stosować ten sam program immunochemioterapii co w leczeniu pierwotnym, o ile czas do nawrotu był dłuższy niż 12 miesięcy. Przy oporności nowotworu na uprzednio stosowane leki istnieje szereg możliwych opcji: przeciwciała przeciwko CD20 i programy chemioterapii z zastosowaniem leków, takich jak fludarabina, kladrybina, bendamustyna lub inne programy wielolekowe.

U chorych w wieku poniżej 65 lat, u których istotną rolę w kwalifikacji do leczenia odgrywa możliwość uzyskania jak najdłuższego wycofania choroby, dobrą opcję stanowi konsolidacja (utrwalenie efektu leczniczego) z zastosowaniem chemioterapii w wysokich dawkach połączonej z przeszczepieniem własnych komórek krwiotwórczych. Wówczas w leczeniu pierwszego nawrotu wskazane jest unikanie fludarabiny i kladrybiny, które zmniejszają szansę zebrania odpowiedniej liczby komórek krwiotwórczych do przeszczepienia.

Zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych próbach leczenia, wykazano ostatnio w wyniku badań, że zastosowanie leczenia podtrzymującego przeciwciałem anti-CD20 (rytuksymab) w rytmie 1 podania co 2–3 miesiące przez 2 lata znacząco wydłuża czas wolny od nawrotu choroby. Jest to leczenie stosunkowo mało obciążające, które istotnie wpływa pozytywnie na jakość życia przez znaczące wydłużenie wycofania się chłoniaka.

W leczeniu konsolidującym wycofanie się (remisję) chłoniaka może mieć również zastosowanie przeciwciała sprzężonego z pierwiastkiem promieniotwórczym (na przykład z itrem 90 – ibritumomab tiuksetanu), które stosuje się jednorazowo po podaniu 2 dawek rytuksymabu w celu zablokowania krążących komórek z receptorem CD20. Itr 90 wytwarza promieniowanie beta o wysokiej energii, penetrujące na odległość kilku milimetrów i powodujące zniszczenie komórek, z którymi łączy się przeciwciało, a także komórek w sąsiedztwie. Jest to leczenie bardzo skuteczne, ale obciążone ryzykiem długotrwałego uszkodzenia szpiku; chorzy po licznych chemioterapiach mogą nie odnieść korzyści z tego leczenia. Przeszkodą w jego zastosowaniu jest też zajęcie szpiku przez chłoniaka w stopniu większym niż 25%.

Istotnym elementem opieki nad chorym po leczeniu jest wsparcie psychologiczne w celu ułatwienia powrotu do normalnego życia, rozwiązania przewlekłego stresu i wznowienia pełnienia ról społecznych.

Obecnie nie ma jednoznacznie określonych metod zapobiegania powstawaniu tego nowotworu.

## 2.2.2. Chłoniak limfoblastyczny (rozlany)

**Kod ICD-10:** C83.5 – chłoniak limfoblastyczny (rozlany)

### Definicja

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK). Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. U dzieci dystrybucja podtypów histopatologicznych jest inna niż u dorosłych. Występują 3 dominujące grupy NHL: chłoniaki B-komórkowe (B-NHL), w tym chłoniaki Burkitta (białaczki z dojrzałych komórek B; 30–50%); limfoblastyczne chłoniaki prekursorowe pre-T i pre-B (LBL) (20–30%) oraz anaplastyczne chłoniaki wielkokomórkowe (ALCL) (10–20%). Chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT stanowią około 8%, węzłowe strefy brzeżnej – około 2%, śledzionowe – około 1%, limfoplazmocytowe – około 1% NHL.

## Epidemiologia

Częstość występowania NHL zależy od obszaru geograficznego; wynosi 2–18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1–11 przypadków na 100 000 kobiet. W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. Częstość zachorowań stale rośnie (3–4% w skali roku). W Europie i Stanach Zjednoczonych NHL występują z częstością 7–9,1/mln dzieci/rok, a w Polsce – 11/mln dzieci/rok. W populacji między 1. a 15. rokiem życia NHL są trzecią grupą nowotworów pod względem częstości występowania po białaczkach i guzach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Szczyt zachorowań przypada na okres między 7. a 10. rokiem życia. Występowanie NHL przed 2. rokiem życia jest zjawiskiem rzadkim. Podobnie jak w przypadku dorosłych, częściej chorują chłopcy; stosunek płci męskiej do żeńskiej wynosi 1,3:1. Specyficzną populację o wysokim ryzyku zachorowania na NHL stanowią chorzy z pierwotnymi oraz wtórnymi zespołami niedoborów odporności oraz z zakażeniami wirusem HIV i EBV.

## Etiologia i patogenezę

Etiologia NHL nie jest poznana, wśród domniemanych czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się: wiek (częściej chorują dzieci niż dorośli); płeć (częściej chorują chłopcy niż dziewczynki); występowanie pierwotnych lub wtórnych niedoborów odporności; zakażenie wirusem HIV, EBV, HCV, HTLV1 lub HHV8; leki cytostaticzne i immunologiczne, związki chemiczne i czynniki fizyczne – częściej chorują osoby związane m.in. z przemysłem chemicznym, rolniczym, osoby mające kontakt z azbestem, benzenem, promieniowaniem jonizującym.

## Obraz kliniczny

NHL mogą mieć przebieg łagodny lub agresywny:

**Postać indolentna** występuje głównie u osób w starszym wieku, zwykle od początku przebiega z uogólnioną limfadenopatią, nacieczeniem szpiku kostnego i obecnością komórek chłoniakowych we krwi obwodowej oraz nierzadko z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadziej występują objawy ogólne choroby. Do grupy tej zaliczamy większość chłoniaków B-komórkowych, w tym chłoniak niezłośliwy guzkowy (FL), przewlekłą białaczkę limfocytową/**chłoniak z małych limfocytów** (CLL/SLL), białaczkę prolimfocytową (PLL), **chłoniak limfoplazmocytowy**/chorobę Waldenstroma (LPL/MW), **chłoniak z komórek strefy brzeżnej** (SMZL), w tym systemu MALT oraz niektóre chłoniaki linii T: ziarniniak grzybiasty, zespół Sézary'ego, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T, białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (T-PLL) oraz przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK (CLPD-NK). Wspólną cechą większości chłoniaków powolnych jest możliwość ich histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, które wymagają leczenia jak postacie agresywne.

Do NHL agresywnych zalicza się chłoniaki B-komórkowe, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek (DLCL) i jego warianty histopatologiczne oraz chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) oraz większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych. Większość z nich występuje z podobną częstością u osób młodych, w średnim i starszym wieku. Chłoniakom agresywnym często towarzyszą objawy ogólne choroby. Rzadziej natomiast, z wyjątkiem MCL i chłoniaków T-komórkowych, dochodzi do naciekania szpiku kostnego i krwi obwodowej.

Do bardzo agresywnych NHL zalicza się **B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL)** oraz chłoniaka Burkitt'a (BL).

## Diagnostyka

Podstawą rozpoznania NHL jest badanie histopatologiczne fragmentu tkanki nowotworowej pobranej drogą biopsji operacyjnej z guza węzłowego lub pozawęzłowego lub ocena szpiku kostnego/płynu wysiękowego. W celu zdefiniowania podtypu NHL wykonuje się badania immunocytochemiczne lub immunofenotypowe komórek NHL metodą cytometrii przepływowej. W niektórych typach chłoniaków w celu doprecyzowania diagnozy lub monitorowania choroby resztkowej przydatne jest zastosowanie badań molekularnych i cytogenetycznych.

## Leczenie i cele leczenia

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka.

Powolne NHL: W 85% przypadków chłoniaków powolnych choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor AW-3). Nie wszystkie przypadki wymagają natychmiastowego leczenia – z rozpoczęciem leczenia w takich przypadkach należy się wstrzymać do czasu progresji choroby. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie

znajduje także autologiczny lub allogeniczny SCT. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii.

Agresywne NHL: Leczenie chłoniaków agresywnych, w przeciwieństwie do chłoniaków powolnych, powinno być wdrożone jak najwcześniej z intencją uzyskania CR i wyleczenia. Standardowa chemioimmunoterapia w oparciu o schemat CHOP lub cykle pochodne w połączeniu z rytuksymabem jest wystarczającym postępowaniem leczniczym u chorych bez względu na wiek i z niskim ryzykiem wg IPI. W grupie chorych wysokiego ryzyka możliwa jest intensyfikacja leczenia I linii wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT. W chłoniakach T-komórkowych zaleca się podobny schemat postępowania, ale bez immunoterapii.

Bardzo agresywne NHL: leczenie w oparciu o chemioterapię wielolekową i profilaktykę zmian w OUN należy rozpocząć jak najszybciej. We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Dalsza intensyfikacja leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą HSCT wskazana jest u chorych z niepełną odpowiedzią na leczenie I linii. Jest to również postępowanie z wyboru w przypadkach nawrotu choroby.

[Warzocha 2011, Wróbel 2011, Szczeklik 2013, Walewski 2011]

### 2.2.3. Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy

**Kod ICD-10:** C84.6 – Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive, C84.7 – Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative oraz C84.8 – Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified

#### Klasyfikacja

Klasyfikacja WHO z 2008 roku wyróżnia 3 podtypy ALCL, w tym 2 postaci systemowe (ALCL ALK+ i ALCL ALK-) oraz pierwotny skórny ALCL (C-ALCL, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma). Około 60% ALCL stanowią postaci ALK+, mające lepsze rokowanie niż postaci ALK-, które i tak rokują korzystniej niż PTCL-NOS (chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone; peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified). [Warzocha 2015]

#### Etiologia i patogenez

Molekularnym markerem ALCL ALK+ jest translokacja t(2;5) prowadząca do przeniesienia genu kodującego kinazę chłoniaka anaplastycznego (ALK, anaplastic lymphoma kinase) z chromosomu 2. w okolicę genu dla nukleofozminy (NPM, nucleophosmin) w obrębie chromosomu 5., z powstaniem białka hybrydowego (NPZ-ALK), posiadającego aktywność kinazy tyrozynowej. Obecność białka hybrydowego można wykazać za pomocą przeciwciał anti-ALK. [Warzocha 2015]

#### Obraz kliniczny

Utkanie chłoniaka tworzą duże, polimorficzne komórki naciekające zatoki węzła, o różnokształtnych jądrach i wyraźnych jąderkach. Charakterystyczna jest obecność licznych granulocytów i makrofagów. Komórki chłoniakowe często przypominają komórki Reed-Sternberga i Hodgkina, choć nierzadko mogą imitować także komórki czerniaka lub nowotworów nabłonkowych. Niekiedy odsetek komórek chłoniakowych jest bardzo niewielki, a obraz histopatologiczny jest zdominowany obecnością licznych histiocytów. Te przypadki wymagają różnicowania z klasyczną postacią HL ubogą w limfocyty, histiocytozą i innymi nowotworami. Charakterystyczną cechą komórek ALCL, choć nie specyficzną, jest obecność na ich powierzchni antygenu CD30 (Ki-1). W większości przypadków komórki te charakteryzuje także obecność innych markerów aktywacyjnych limfocytów T, w tym CD25, CD71 i CD45. W około 50% przypadków stwierdza się też ekspresję antygenów grypowych krwi klasy Hi Y, wykrywanych za pomocą przeciwciała monoklonalnego BNH9. Postaci układowe charakteryzuje ponadto obecność na komórkach chłoniakowych antygenu EMA (epithelial membranę antigen), którego nie stwierdza się w C-ALCL. W tych ostatnich charakterystyczna jest natomiast ekspresja antygenu CLA (cutaneous lymphocyte antigen). [Warzocha 2015]

#### Epidemiologia

W przeciwieństwie do C-ALCL, występującej głównie u osób starszych, ALCL ALK+ występuje u ludzi młodych (mediana 30 lat, z przewagą mężczyzn) lub w średnim wieku (ALK-). Postaci układowe z objawami ogólnymi choroby (75%), uogólnioną limfadenopatią i zajęciem okolic pozawęzłowych, w tym skóry (20%), kości i tkanek miękkich (17%). Mimo to większość chorych na ALCL ALK+ ma dobre rokowanie według IPI ze względu na młody wiek, dobry stan ogólny i prawidłowe wartości LDH. Do rzadkości należy zajęcie szpiku kostnego i krwi obwodowej. Rokowanie w postaciach ALK+ jest nie tylko lepsze niż w ALK-, ale nawet lepsze niż adjustowane do IPI rokowanie DLBCL (chłoniak rozlany z limfocytów B). [Warzocha 2015]

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (C-ALCL) występuje głównie u osób dorosłych, przeważnie u mężczyzn, i klinicznie manifestuje się pojedynczymi (80%) lub mnogimi (20%) guzami o średnicy 1–10 cm. Pojedyncze guzy ulegają samoistnej inwolucji w 1/3 przypadków. U około 10% chorych może dochodzić do wtórnego zajęcia okolicznych węzłów chłonnych – wówczas należy zawsze wykluczyć wtórne zajęcie skóry przez układową postać ALCL, HL lub MF CD30+. Mimo niepokojącego obrazu histopatologicznego, charakteryzującego się nasiloną atypią komórkową rokowanie w C-ALCL jest zwykle dobre, a ponad 90% chorych osiąga 10-letnie przeżycie. [Sokołowska-Wojdyło 2015]

### Leczenie i cele leczenia

Chemioterapia 6–8 cyklami według programu CHOP co 21 dni umożliwia uzyskanie remisji choroby u około 80% chorych. Dlatego standardem postępowania w ALCL ALK+ jest odstępianie od auto-HSCT jako konsolidacyjnej pierwszej linii leczenia i pozostawienie tej opcji jedynie w przypadku nawrotów po uprzednim zastosowaniu drugiej linii leczenia na podstawie schematów zawierających związki platyny i/lub BV (brentuksymab vedotin). Leczenie postaci ALK- powinno przebiegać według strategii przyjętej dla PTCL-NOS. [Warzocha 2015]

Duże nadzieje dalszej poprawy wyników leczenia u chorych na ALCL wiąże się z zastosowaniem BV, a także przeciwciał anty-CD25 (daklizumab) i anty-CD4 (zanolimumab). W ALCL ALK+ duże nadzieje pokłada się też w inhibitorze kinazy ALK (kryzotynib), którego skuteczność w nawrotowych postaciach ALCL w monoterapii potwierdzono u 8 z 9 leczonych chorych. Obecnie trwają badania kliniczne III fazy z wykorzystaniem kryzotynibu u chorych na nawrotowe ALCL (NCT00939770), w tym także po allo-HSCT (NCT01606878, NCT01524926). Rzadka odmiana ALCL ALK- gruczołu piersiowego po wszczępieniu implantów ma zwykle łagodny przebieg (postać wysiękowa) i wymaga jedynie ich usunięcia; w każdym takim przypadku należy wykluczyć obecność miejscowego naciekania i/lub choroby układowej wymagających leczenia systemowego. [Warzocha 2015]

W C-ALCL pojedyncze guzy można leczyć poprzez wycięcie chirurgiczne lub za pomocą RTH w dawce 30–46 Gy (frakcja 2 Gy) z 2–3-centymetrowym marginesem skóry niezmienionej wokół guza. Całkowite remisje osiąga się 95% przypadków. W około 44% obserwowane są także samoistne całkowite lub częściowe remisje guzów (po 1 tygodniu lub 6 miesięcy od wystąpienia zmiany). W rzadkich przypadkach, w których dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych zaleca się CTH (CHOP, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Można również rozważyć IND- $\alpha$ , beksaroten i przeciwciała monoklonalne anty-CD30 (brentuksymab vedotin). W chorobie bardziej uogólnionej stosuje się metotreksat (MTX) w dawce do 30mg tygodniowo. Po osiągnięciu remisji choroby leczenie można stopniowo odstawić i zwykle nie obserwuje się nawrotów. [Sokołowska-Wojdyło 2015]

## 2.3. Technologie alternatywne

Poniższy rozdział stanowi część analizy weryfikacyjnej Agencji OT.4352.1.2016 z 11 marca 2016 r., w której oceniano lek Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*”.

Tabela 3. Zestawienie zamieszczonych w analizie weryfikacyjnej Agencji nr: OT.4352.1.2016 komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru dla kryzantaspazy w leczeniu ALL.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Skrócenie czasu leczenia/ brak kontynuacji leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy	„Osoby z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę z <i>E. coli</i> 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”. „Eksperti kliniczni potwierdzają, że obecnie w warunkach polskich Erwinia L-asparaginaza (Erwinase) jest jedyną dostępną opcją leczenia dla pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez <i>E. coli</i> ”. „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 <i>E. coli</i> L-asparaginazę (natywną i pegylowaną).”	Komparator wybrano poprawnie dla wnioskowanej populacji pacjentów.



W wytycznych polskich u dorosłych zaleca się rozpoczynanie leczenia polichemioterapią z L-asparaginazą pegylowaną, natomiast leczenie dzieci – z L-asparaginazą natywną. Wytyczne jednak nie precyzują sposobu postępowania po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na stosowaną L-asparaginazę.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję i specjalizujących się w leczeniu dzieci z ALL, produkt leczniczy Erwinase stosuje się aktualnie po wystąpieniu alergii na natywną, a następnie pegylowaną L-asparaginazę, czyli w III linii leczenia. Ponadto jeden z nich wskazał, że stosuje się go również w przypadku niemej inaktywacji po natywnej L-asparaginazie, czyli w II linii leczenia. Warto zwrócić uwagę, że obecnie w Polsce brak jest centralnego programu monitorowania cichej inaktywacji, a ocenę aktywności L-asparaginazy prowadzi się w dwóch ośrodkach (Łodzi i Gdańsku). Jako technologię najtańszą eksperci podali brak alternatywy dla produktu leczniczego Erwinase. Jeden z ekspertów za najskuteczniejsze postępowanie uznał stosowanie produktu leczniczego Erwinase po wystąpieniu alergii na natywną L-asparaginazę, czyli w II linii leczenia. Natomiast drugi nie odniósł się do tej kwestii precyzyjnie. Jednocześnie eksperci zwrócili uwagę, że w przypadku braku dostępu do produktów leczniczych zawierających L-asparaginazę nie ma możliwości ich zastąpienia i pełnego leczenia tych pacjentów.

Podsumowując, na podstawie dostępnych informacji, można wskazać, że komparatorem dla produktu leczniczego Erwinase stosowanego wraz z polichemioterapią u pacjentów z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości (alergii klinicznej lub „cichej inaktywacji”) na pegylowaną L-asparaginazę jest brak kontynuacji L-asparaginazy w polichemioterapii.

Powyższe dotyczy również anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego.

## 2.4. Opinie eksperckie

Do dnia przekazania opracowania otrzymano 1 opinię ekspercką spośród próśb wysłanych do ekspertów.

Poniżej przedstawiono opinię ekspercką dotyczącą zasadności finansowania substancji czynnej kryzantaspaza ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania substancji czynnej: kryzantaspaza w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<b>C82.9 CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>.</b>			
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>Anaplastyczne chłoniaki wielkokomórkowe (ICD10: C82.9) u dzieci są obecnie leczone w Polsce protokołem ALCL99, w którym nie ma preparatów L-Asparaginazy.</p>	<p>Brak udziału preparatów L-asparaginazy w protokole terapeutycznym dla anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego.</p>	<p>Uważam, że Erwinaze <b>nie musi być finansowana</b> ze środków publicznych dla pacjentów poniżej 18 r.ż. z rozpoznaniem anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego.</p>
<b>C83.5 CHŁONIAK LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i></b>			

<p><b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p style="text-align: center;"><b>Uzasadnienie jw.</b></p> <p>L-asparaginaza jest podstawowym lekiem w leczeniu ostrej białaczki limfo blastycznej, a także złośliwych chłoniaków nie-Hodgkina u dzieci. U dzieci podział tych chłoniaków i ich występowanie jest inne, niż u osób dorosłych – u dzieci występują zasadnicze 3 typy chłoniaków nie-Hodgkina: chłoniaki B-komórkowe, w tym chłoniaki Burkitta/białaczki z dojrzałych komórek B, które stanowią 30–50%, chłoniaki limfoblastyczne (prekursorowe) z linii T i B (20–30%) oraz anaplastyczne chłoniaki wielkokomórkowe (10–20%). Chłoniaki limfoblastyczne prekursorowe – T-komórkowe oraz preB-komórkowe (ICD10: C83.5) leczone są wg protokołów terapeutycznych podobnych do stosowanych w ostrej białaczce limfoblastycznej i w związku z tym wg aktualnie rekomendowanych protokołów terapeutycznych stosowane są 3 typy L-asparaginazy: natywna postać otrzymywana z <i>Escherichia coli</i>, forma pegylowana natywnej asparaginazy E-coli oraz enzym izolowany z <i>Erwinia chryzantemii</i> określana jako <i>Erwinia asparaginaza</i>. W pierwszej linii leczenia, podobnie jak w ostrej białaczce limfoblastycznej, stosuje się natywne postaci L-asparaginazy <i>E. coli</i>. Ponieważ u ok. 30% pacjentów leczonych asparaginazą <i>E. coli</i> dochodzi do powstawania przeciwciał, które powodują reakcje nadwrażliwości (do wstrząsu anafilaktycznego włącznie) oraz tzw. „niemą inaktywację”, u pacjentów wykazujących cechy nadwrażliwości konieczne jest przejście na inny produkt, aby zachować skuteczność terapeutyczną enzymu. W Polsce w przypadku nadwrażliwości na natywną postać <i>E. coli</i> asparaginazy, w drugiej linii stosujemy pegylowaną postać, a w przypadku wystąpienia również i na nią uczulenia zalecane jest stosowanie <i>Erwinia asparaginaza</i>. Brak dostępności <i>Erwinia asparaginazy</i> spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie dzieci z chłoniakiem limfoblastycznym.</p> <p>Tak więc wnioskuję o <b>rozszerzenie zakresu refundacji leku Erwinaza dla pacjentów poniżej 18 r.ż. oprócz ostrej białaczki limfoblastycznej dodatkowo o chłoniaki limfoblastyczne T-komórkowe i preB-komórkowe (ICD10: C83.5)</b></p>	<p>Nie mam żadnych argumentów.</p>	<p>Uważam, że Erwinaze <b>powinna być finansowana</b> ze środków publicznych dla pacjentów poniżej 18 r.ż. z rozpoznaniem chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego i preB-komórkowego</p>
---	---	------------------------------------	--

Tabela 5. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej: kryzantaspaza w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
<b>C82.9 CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>.</b>		
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	–	–
<b>C83.5 CHŁONIAK LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i></b>		

<p><b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>We wszystkich opracowaniach dot. protokołów leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy u dzieci stwierdza się wysoką skuteczność tej substancji czynnej w leczeniu białaczek i chłoniaków limfoblastycznych, a w razie alergii na postać natywną – Erwinia asparaginazy.</p> <p>Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2010;54:199–205.</p> <p>Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, Bodalski J, Mlynarski W. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. <i>Clin Exp Med</i>. 2009;9:113–116.</p> <p>Zalewska-Szewczyk B, Andrzejewski W, Mlynarski W, Jedrychowska-Danska K, Witas H, Bodalski J. The anti-asparaginase antibodies correlate with L-asparaginase activity and may affect clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Leuk Lymphoma</i>. 2007;48:931–936.</p> <p>Duval M, Suciú S, Ferster A, Rialland X, Nelken B, Lutz P, et al. 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. <i>Blood</i>. 2002;99:2734–2739.</p>	<p>Wieloletnie obserwacje stosowania preparatów L-asparaginazy wskazują, że niezależnie od rodzaju produktu leczniczego mogą one powodować odczyny alergiczne do anafilaksji włącznie, ale nie mają one charakteru krzyżowego, tzn. uczulenie na 1 typ preparatu nie wywołuje automatycznie uczulenia na inny rodzaj asparaginazy. Stosunkowo rzadko dochodzi do powikłań zakrzepowo-zatorowych, uszkodzeń wątroby lub zapalenia trzustki.</p> <p>Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, Bodalski J, Mlynarski W. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. <i>Clin Exp Med</i>. 2009;9:113–116.</p> <p>Duval M, Suciú S, Ferster A, Rialland X, Nelken B, Lutz P, et al. 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. <i>Blood</i>. 2002;99:2734–2739.</p> <p>Pieters R, Boos SJ, Rizzari C, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. <i>Cancer</i>. 2011 January 15; 117(2): 238–249.</p> <p>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. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2014;61:1232-1238.</p> <p>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 <i>Haematologica</i> November 2014 99: 1716-1721.</p>
---	--	--

**Tabela 6. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania substancji czynnej: kryzantaspaza w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.**

Ekspert	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
<p><b>C82.9 CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.</b></p>	
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>–</p>
<p><b>C83.5 CHŁONIAK LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli</b></p>	
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>W przypadku nadwrażliwości na preparaty E. coli L-asparaginazy i braku Erwinase pacjent zostaje pozbawiony jednego z podstawowych leków, którego nie można zastąpić innymi preparatami. Zmniejsza to istotnie szanse wyleczenia. Dlatego we wszystkich współczesnych protokołach terapeutycznych ostrej białaczki limfoblastycznej oraz chłoniaków limfoblastycznych nie-Hodgkina u dzieci stosowanych na świecie obecna jest L-asparaginaza. (dane literaturowe j.w.).</p>

**Tabela 7. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych w odniesieniu do substancji czynnej: kryzantaspaza w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.**

Ekspert	Dodatkowe uwagi
<p><b>C82.9 CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.</b></p>	

<b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	-
<b>C83.5 CHŁONIAK LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i></b>	
<b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Preparaty L-asparaginazy nie są możliwe do zastąpienia przez inne leki. W przypadku nadwrażliwości na preparaty <i>E. coli</i> L-asparaginazy i braku Erwinase pacjent zostaje pozbawiony jednego z podstawowych leków i brak możliwości pełnego leczenia tych pacjentów. Zmniejsza to istotnie szanse wyleczenia.

Tabela 8. Opinie polskich ekspertów dotyczące ewentualnych dodatkowych uwag dotyczących stosowania substancji czynnej: kryzantaspaza w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Dodatkowe uwagi
<b>C82.9 CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>.</b>	
<b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	W aktualnym programie terapeutycznym anaplastycznego chłoniaka wie kokomórkowego nie stosuje się preparatów L-asparaginazy.
<b>C83.5 CHŁONIAK LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i></b>	
<b>Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dostępność Erwinazy ze środków publicznych powinna obejmować również dzieci z rozpoznaniem: CHŁONIAK NIEZRÓŻNICOWANY ROZLANY C83.6 INNE POSTACIE ROZLANYCH CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH C83.8 ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY NIEOKREŚLONY C83.9 OBWODOWY CHŁONIAK Z KOMÓREK T C84.4 INNE I NIEOKREŚLONE CHŁONIAKI Z KOMÓREK T C84.5

## 2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych, przeprowadzono w dniach 5–8.08.2016 r.

W ramach wskazania: C82.9 Chłoniak niezziarniczny, nieokreślony w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*, przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych dotyczących leczenia chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek oraz chłoniaka grudkowego u dzieci, opublikowanych od 2014 r.

W ramach wskazania: C83.5 Chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*, przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych dotyczących leczenia chłoniaka limfoblastycznego u dzieci, opublikowanych od 2014 r.

### Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

L-asparaginaza nie jest wymieniana jako standardowa opcja terapeutyczna w leczeniu chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (NCI ALCL 2016, ESMO 2015, NCCN ALCL 2014, SIE-SIES-GITMO 2014). W wytycznych pediatrycznych National Cancer Institute z 2016 r. (NCI 2016) L-asparaginaza wymieniona jest w schemacie DECAL (deksametazon, etopozyd, cisplatyna, cytarabina, L-asparaginaza) w terapii postaci

przetrwalej lub odpornej na leczenie. Przy czym, wytyczne wskazują na brak określonej, standardowej metody leczenia opornego na leczenie anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek. Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę/ pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli* i stosowania kryzantaspazy.

#### Chłoniak nieziarniczny (grudkowy)

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

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

#### Chłoniak limfoblastyczny

Odnalezione dane literaturowe oraz wytyczne kliniczne wskazują, że w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego stosowane są schematy zgodne z terapią ostrej białaczki limfoblastycznej.

W związku z powyższym, w ramach niniejszego opracowania przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia ALL u dzieci zebrane w ramach analizy weryfikacyjnej: „Wniosek o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4352.1.2016 oraz wytyczne NCCN 2016 i NCI 2016 zaktualizowane po dacie przeglądu przeprowadzonego w ramach powyższego opracowania.

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

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

Amerykańskie wytyczne (NCCN 2016, 2015) precyzyjnie określają kryteria wstrzymania/wznowy stosowania L-asparaginazy oraz zamiany pegylowanej L-asparaginazy na kryzantaspazę. Kryzantaspazę rutynowo stosuje się w drugiej linii u pacjentów, u których wystąpiły ogólnoustrojowe reakcje alergiczne lub anafilaksja po zastosowaniu pegylowanej L-asparaginazy.

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

Podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych w zakresie leczenia chłoniaka limfoblastycznego, chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, chłoniaka grudkowego.**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Chłoniak limfoblastyczny</b>	
<b>NCI LBL 2016</b> <b>National Cancer Institute</b> Zalecenia dotyczące leczenia chłoniaka nieziarniczego u dzieci (non-Hodgkin lymphoma)  Wytyczne oparte o przegląd literatury oraz konsensus	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania różnych typów asparaginazy. L-asparaginaza wymieniana jest w podstawowych schematach stosowanych w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego u dzieci. <u>L-asparaginaza wymieniona jest w schemacie DECAL (deksametazon, etopozyd, cisplatyna, cytarabina, L-asparaginaza) w terapii postaci przetrwalej/opornej na leczenie.</u> <i>Leczenie podstawowe</i> Wyniki aktualnych dowodów dla standardowo stosowanych metod leczenia nie wskazują na przewagę jednego schematu leczenia nad drugim. Do standardowych schematów terapeutycznych chłoniaka limfoblastycznego u dzieci należą: - GER-GPOH-NHL-BFM-95: prednizon, deksametazon, winkrystyna, daunorubicyna, doksorubicyna,

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
ekspercki	<p>L-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat, 6-merkaptopuryna, 6-tioguanina, radioterapia w przypadku występowania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym – czas leczenia chłoniaka T-komórkowego i preBkomórkowego wynosi 24 miesiące.</p> <p>- COG-A5971: prednizon, deksametazon, winkrystyna, daunorubicyna, doksorubicyna, L-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat, 6-merkaptopuryna, 6-tioguanina</p> <p><i>Leczenie postaci przetrwałej/opornej na leczenie</i></p> <p>Brak jest określonej, standardowej metody leczenia opornego na leczenie chłoniaka limfoblastycznego. Wytyczne wymieniają następujące możliwe schematy leczenia:</p> <p>- DECAL: deksametazon, etopozyd, cisplatyna, cytarabina, <u>L-asparaginaza</u>;</p> <p>- ICE: fosfamid, karboplatyna, etopozyd;</p> <p>- allogeniczny przeszczep komórek szpiku.</p>
<p><b>NCCN 2014 (wersja 2)</b> <b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>Wytyczne wskazują, iż w kategorii chłoniaka limfoblastycznego należy rozróżnić dwa jego typy: T-komórkowy oraz B komórkowy. <u>Wytyczne odsyłają w tym zakresie do wytycznych leczenia ostrej białaczki szpikowej.</u></p>
<b>Anaplastyczny chłoniak wielkomórkowy (anaplastyczny chłoniak z dużych komórek)</b>	
<p><b>NCI ALCL 2016</b> <b>National Cancer Institute,</b> Zalecenia dotyczące leczenia chłoniaka nieziarniczego u dzieci (non-Hodgkin lymphoma)</p> <p>Wytyczne oparte o przegląd literatury i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Wytyczne nie wymieniają asparaginazy jako podstawowej opcji terapeutycznej w leczeniu chłoniaka anaplastycznego. L-asparaginaza wymieniona jest w schemacie DECAL (deksametazon, etopozyd, cisplatyna, cytarabina, L- asparaginaza) w terapii postaci przetrwałej/opornej na leczenie.</u></p> <p><i>Terapia podstawowa</i></p> <p>Wytyczne wskazują, iż brak jest jednoznacznych danych, aby móc określić najlepszą strategię leczenia wie komórkowego chłoniaka anaplastycznego. Wyniki aktualnych dowodów dla standardowo stosowanych metod leczenia nie wskazują na przewagę jednego schematu leczenia nad drugim.</p> <p>Do standardowych opcji terapeutycznych chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek u dzieci należą:</p> <p>- POG-8314/POG-8719/POG 9219: doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (CHOP), trzy cykle chemoterapii (bez radioterapii i terapii podtrzymującej) – leczenie I i II stadium choroby;</p> <p>- GER-GPOH-NHL-BFM-90 (metotreksat, deksametazon, oksazafosforyny, etopozyd, cytarabina, doksorubicyna, oraz leczenie dokanałowe): faza cytoredukcyjna i 3 cykle chemioterapii (tylko po resekcji nowotworu);</p> <p>- APO: doksorubicyna, prednizon, winkrystyna – możliwość do stosowania w leczeniu ambulatoryjnym;</p> <p>- FRE-IGR-ALCL99: deksametazon, cyklofosfamid, ifosfamid, etopozyd, doksorubicyna, metotreksat (dożylnie), cytarabina, prednizolon, winblastyna – terapia do stosowania głównie w szpitalu</p> <p><i>Leczenie postaci przetrwałej/opornej na leczenie</i></p> <p>Brak jest określonej, standardowej metody leczenia opornego na leczenie anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek u dzieci. Wytyczne wymieniają następujące schematy leczenia:</p> <p>- DECAL: deksametazon, etopozyd, cisplatyna, cytarabina, <u>L- asparaginaza</u>;</p> <p>- ICE: fosfamid, karboplatyna, etopozyd;</p> <p>- winblastyna;</p> <p>- allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek szpiku.</p>
<p><b>ESMO 2015</b> <b>European Society for Medical Oncology</b></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Wytyczne nie wymieniają asparaginazy jako opcji terapeutycznej w leczeniu obwodowego anaplastycznego chłoniaka wielkomórkowego (ALCL) ALK dodatniego lub ALK ujemnego.</u></p> <p>Terapię pierwszego rzutu stanowią schematy: CHOEP: cyklofosfamid, hydroksydaunorubicyna, etopozyd, winkrystyna i prednizon lub CHOP: cyklofosfamid, hydroksydaunorubicyna, winkrystyna i prednizon (siła rekomendacji IIIA+) oraz konsolidacja za pomocą autologicznego przeszczepu szpiku (należy rozważyć u pacjentów ALK – oraz pacjentów wysokiego ryzyka ALK+). Przeszczep nie jest zalecany u pacjentów ALK+ niskiego ryzyka.</p> <p>W leczeniu ALCL z ekspresją CD30+, nawrotowego lub opornego na leczenie wytyczne zalecają zastosowanie substancji czynnej brentuksymab vedotin, siła rekomendacji IIIA*.</p> <p>Objaśnienia: *- IIIA – zalecenia silne, na podstawie prospektywnych badań kohortowych</p>
<p><b>NCCN ALCL 2015 (wersja 2)</b> <b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Wytyczne nie wymieniają asparaginazy jako opcji terapeutycznej w leczeniu anaplastycznego chłoniaka wie komórkowego (ALCL).</u></p> <p>Terapię pierwszego rzutu ALCL ALK+ stanowią schematy:</p> <p>- CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, winkrystyna i prednizon)</p> <p>- CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon).</p> <p>W terapii ALCL AKL- można rozważyć zastosowania następujących schematów:</p> <p>Schematy preferowane:</p> <p>- CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, winkrystyna i prednizon);</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>- CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon);</p> <p>- EPOCH z dopasowaniem dawek (etopozyd, prednizon, w krystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna);</p> <p>Schematy alternatywne:</p> <p>- CHOP, następnie IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna) naprzemiennie z średnimi dawkami metotrekstatu;</p> <p>- Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) naprzemiennie z wysokimi dawkami metotrekstatu i cytarabiny.</p> <p>W drugiej linii leczenia, u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, w leczeniu postaci nawrotowej lub opornej na leczenie z układowym ALCL wytyczne zalecają zastosowanie substancji czynnej brentuksymab vedotin,</p> <p>Siła rekomendacji: 2B (zalecenie opiera się na niższym poziomie dowodów; niejednomyślny konsensus NCCN, ale bez większych nieporozumień)</p>
<p><b>SIE-SIES-GITMO 2014</b> <b>Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology and the affiliate societies (SIES), GITMO (Italian Group for Bone Marrow Transplantation), Włochy</b></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Wytyczne nie wymieniają asparaginazy jako opcji terapeutycznej w leczeniu obwodowego anaplastycznego chłoniaka wielkomórkowego.</u></p> <p>Terapię pierwszego rzutu (w fazie indukcyjna) w leczeniu ALCL ALK+ przy wskaźniku IPI&lt;3 (Międzynarodowy Indeks Prognostyczny) stanowią schematy CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) lub CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, winkrystyna i prednizon) bez fazy konsolidacyjnej.</p> <p>W leczeniu postaci nawrotowej lub opornej na leczenie ALCL z ekspresją CD30+ wytyczne zalecają zastosowanie substancji czynnej brentuksymab vedotin.</p>
<b>Chłoniak nieziarniczy, grudkowy (follicular lymphoma)</b>	
<p><b>NCI FL 2016</b> <b>National Cancer Institute</b></p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia chłoniaka nieziarniczego u <u>dzieci</u> (Non-hodgkin lymphoma)</p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>Wytyczna wskazują, iż chłoniak grudkowy występuje rzadko w populacji pediatrycznej, z tego względu brak jest badań wysokiej jakości dotyczących terapii tego typu chłoniaka u dzieci (dostępne są jedynie opisy przypadków, serii przypadków).</p> <p>Wytyczne wymieniają następujące schematy leczenia:</p> <p>- wyłącznie zabieg chirurgiczny – w przypadku braku występowania rearanżacji genu BCL2 oraz korzystnej wartości indeksu proliferacyjnego;</p> <p>- chemioterapia wielolekowa (wytyczne nie precyzują poszczególnych preparatów) – w przypadku występowania aranżacji genu BCL2 stosowane leczenie jest zbieżne z terapią dorosłych.</p> <p>Wytyczne leczenia chłoniaka grudkowego u dorosłych nie wymieniają asparaginazy w schematach leczenia chłoniaka grudkowego (follicular lymphoma).</p>
<p><b>SEOM 2015</b> <b>Spanish Society of Medical Oncology, Hiszpania</b></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd literatury i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Pierwsza linia leczenia</u></p> <p>Stadium I lub II: radioterapia zmian zlokalizowanych; chemioterapia + radioterapia; obserwacja kliniczna</p> <p>Stadium III lub IV</p> <p>Pierwsza linia leczenia w zależności od natężenie występowania objawów:</p> <p>- rytuksymab w monoterapii; R-chlorambucyl/cyklofosfamid; ibritumomab tiuksetanu – leczenie łagodne (pacjenci niższego ryzyka);</p> <p>- R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon); BR (bendamustyna, rytuksymab) – leczenie intensywne</p> <p>- terapia konsolidująca: leczenie podtrzymujące rytuksymabem; ibritumomab tiuksetanu</p>
<p><b>ESMO 2014</b> <b>European Society for Medical Oncology</b></p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia chłoniaka grudkowego obwodowych komórek T</p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Wytycznie nie wymieniają asparaginazy w schematach leczenia chłoniaka grudkowego (follicular lymphoma).</u></p> <p><u>Pierwsza linia leczenia</u></p> <p>- przy niskiej masie guza:</p> <p>Stadium I lub II zlokalizowane: radioterapia; obserwacja kliniczna (wybrane przypadki)</p> <p>Stadium III lub IV: obserwacja kliniczna; w przypadku występowania objawów rozważyć monoterapię rytuksymabem.</p> <p>- przy wysokiej masie guza (stadium III lub IV):</p> <p>Immunochemioterapia: R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon); BR (bendamustyna, rytuksymab); rytuksymab w monoterapii w wybranych przypadkach</p> <p>- w przypadku całkowitej remisji lub remisji częściowej: leczenie podtrzymujące rytuksymabem</p> <p><u>Choroba oporna i nawrotowa</u></p> <p>- przy niskiej masie guza:</p> <p>Stadium I lub II: obserwacja kliniczna; rytuksymab w monoterapii; naświetlania w wybranych przypadkach</p> <p>Stadium III lub IV: immunochemioterapia: BR (bendamustyna, rytuksymab); R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon);</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>w wybranych przypadkach rytuksymab w monoterapii.</p> <p>- przy wysokiej masie guza:</p> <p>Stadium III lub IV, w zależności od pierwszej linii leczenia i czasu trwania remisji:</p> <p>- Immunochemioterapia: BR (bendamustyna, rytuksymab); R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon);</p> <p>- konsolidacja za pomocą wyższych dawek oraz autologicznego przeszczepu szpiku</p> <p>- rytuksymab w leczeniu podtrzymującym;</p> <p>- radioimmunoterapia (alternatywnie)</p> <p>- w wybranych przypadkach można rozważyć przeszczep allogeniczny</p>
<p><b>NCCN 2014 (wersja 2)</b> <b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają asparaginazy w schematach leczenia chłoniaka grudkowego (follicular lymphoma).</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia:</u></p> <p>Stadium I lub II bez bulki tumor: radioterapia (involved field) lub immunochemioterapia lub immunochemioterapia +/- radioterapia miejsc pierwotnie zienionych lub obserwacja kilniczna (w wybranych przypadkach)</p> <p>Immunochemioterapia: BR (bendamustyna, rytuksymab); R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), w wybranych przypadkach rytuksymab w monoterapii.</p> <p>Konsolidacja w pierwszej linii leczenia: radioimmunoterapia (alternatywnie); rytuksymab w leczeniu podtrzymującym;</p> <p><u>Druga linia leczenia:</u></p> <p>- Immunochemioterapia: BR (bendamustyna, rytuksymab); R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon);</p> <p>- FCMR (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron, rytuksymab);</p> <p>- fludarabina + rytuksymab;</p> <p>- idelalisib;</p> <p>- lenalidomid +/- rytuksymab;</p> <p>- radioimmunoterapia;</p> <p>- rytuksymab;</p> <p>- RFND (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon);</p> <p>- schematy jak w drugiej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.</p>

Tabela 10. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2016</b> <b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Wytyczne wymieniają pegasparaginazę oraz kryzantaspazę jako asparaginazy stosowane w praktyce klinicznej (L-asparaginaza natywna nie jest już dostępna na rynku amerykańskim). Kryzantaspaza jest zalecana do stosowania w drugiej linii leczenia u pacjentów, u których wystąpiły ogólnoustrojowe reakcje alergiczne lub anafilaksja po zastosowaniu pegylowanej L-asparaginazy.</u></p> <p>Pegasparaginaza stanowi częsty komponent terapeutyczny w leczeniu dzieci, młodzieży oraz młodych dorosłych z ALL. Wytyczne wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• znaczące ryzyko wystąpienia nadwrażliwości na preparaty asparaginazy. Szczególne uwagę należy zwrócić w przypadku wystąpienia systematycznej reakcji alergicznej, pokrzywki lub reakcji anafilaktycznej <math>\geq 2</math> stopnia, ze względu na możliwość korelacji z występowaniem przeciwciał neutralizujących lub braku skuteczności;</li> <li>• wystąpienie reakcji anafilaktycznej lub innej reakcji alergicznej 3-4 stopnia stanowi przyczynę trwałego przerwania terapii asparaginazą wywołującą reakcją;</li> <li>• w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych stopnia 1 lub 2 (rumień, wysypka, gorączka polekowa <math>&lt; 38^{\circ}\text{C}</math>) bez towarzyszącego skurczu oskrzeli, niedociśnienia, obrzęku lub innych objawów wymagających interwencji parenteralnych, leczenie asparaginazą może być kontynuowane z możliwością rozważenia premedykacji przeciwalergicznej.</li> </ul> <p>Postępowanie w przypadku wystąpienia określonej reakcji nadwrażliwości:</p> <p>W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 2, stosowanie asparaginazy powinno być wstrzymane do czasu normalizacji, a następnie wznowione. Trwałe odstawienie L-asparaginazy zalecane jest w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 3 lub 4.</p> <p>W przypadku wystąpienia krwotoku stopnia 2 poza obrębem CUN należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1. Należy rozważyć zastosowanie terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia.</p> <p>W przypadku wystąpienia zakrzepowości stopnia 2 poza obrębem CUN należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy. Po ustąpieniu objawów oraz zakończeniu/ustabilizowaniu terapii przeciwzakrzepowej można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy.</p> <p>W przypadku wystąpienia krwotoku wewnątrzczaszkowego stopnia 4 należy trwale wstrzymać</p>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>stosowanie L-asparaginazy. W przypadku krwotoku wewnątrzczaszkowego stopnia <math>\leq 3</math> należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy; po pełnym ustąpieniu objawów można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy w niższej dawce i/lub z dłuższymi odstępami między dawkami.</p> <p>W przypadku wystąpienia zakrzepicy naczyń mózgu, niedokrwienia mózgu lub udaru mózgu należy zaprzestać stosowania L-asparaginazy. W przypadku zdarzeń 4 stopnia należy trwale zaprzestać stosowania L-asparaginazy, a w przypadku zdarzeń stopnia <math>\leq 3</math> po ustąpieniu objawów można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy w niższej dawce i/lub z dłuższymi odstępami między dawkami.</p> <p>W przypadku wystąpienia hiperglikemii <math>\geq 3</math> stopnia należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu uregulowania poziomu glukozy we krwi.</p> <p>W przypadku wystąpienia trójglicerydemii stopnia 4 należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu normalizacji.</p> <p>W przypadku podwyższenia poziomu bilirubiny powyżej 3,1 mg/dL należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu osiągnięcia poziomu <math>&lt; 2,0</math> mg/dL.</p> <p>W przypadku podwyższenia poziomu AST lub ALT stopnia <math>\geq 3</math> należy wstrzymać stosowania L-asparaginazy do czasu spadku nasilenia do stopnia 1. Jeżeli spadek nasilenia trwa do tygodnia, należy wznowić stosowanie L-asparaginazy, w przeciwnym przypadku należy trwale zaprzestać stosowania L-asparaginazy lub wznowić jej stosowanie z dokładnym monitorowaniem poziomu enzymów.</p> <p>Stosowanie pegylowanej L-asparaginazy zalecane jest u pacjentów z ALL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w wieku 15–39 lat z obecnością chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołu COG AALL-0031),</li> <li>• w wieku 15–39 lat bez chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołów GRAALL-2003, COG AALL-0434, CCG-1961, CALGB 10403, DFCI ALL, USC ALL),</li> <li>• w wieku <math>\geq 40</math> lat bez chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołów: CALGB 8811, czterolekowego Linker, MRC UKALLXII/ECOG2993),</li> <li>• nawrotową/oporną bez chromosomu Filadelfia (w ramach protokołu augmented hyper-CVAD).</li> </ul> <p><b>Siła rekomendacji:</b> 2B (zalecenie opiera się na dowodach niższego poziomu; niejednorodny konsensus NCCN, ale bez większych nieporozumień)</p>
<p><b>NCI 2016, 2015</b>  <b>National Cancer Institute</b>  Zalecenia dotyczące leczenia ALL u dzieci</p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>Schemat leczenia dzieci z ALL jest podzielony na następujące etapy:</p> <p>1. <b>terapia indukcyjna</b> mająca na celu uzyskanie remisji choroby; trwa ona zwykle 4 tyg. W ramach indukcji stosuje się chemioterapię złożoną z winkrystyny, kortykosteroidów (prednizonu lub deksametazonu), L-asparaginazy oraz opcjonalnie antracykliny (najczęściej dokсорubicyny lub daunorubicyny).</p> <p>Wytyczne wymieniają 3 formy L-asparaginazy, z których dwie są obecnie stosowane w praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych: araginaza oraz kryzantaspaza. Natywna L-asparaginaza z <i>E. coli</i> nie jest dostępna w Stanach Zjednoczonych. Asparaginaza jest najczęściej stosowaną L-asparaginazą w fazach indukcji i postindukcji w leczeniu nowozdiagnozowanych pacjentów. <u>W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych na pegylowaną L-asparaginazę, powinno się ją zamienić na kryzantaspazę.</u></p> <p>2. <b>terapia postindukcyjna</b> (po osiągnięciu całkowitej remisji choroby), na którą składa się terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna oraz terapia podtrzymująca lub kontynuacja terapii.</p> <p>Terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna opiera się ona głównie na chemioterapii, której intensywność zależy od grupy ryzyka. Najczęściej stosowany jest schemat BFM, na który składają się następujące fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wczesnej konsolidacji (określonej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja), w której stosuje się cyklofosfamid, niskie dawki cytarabiny oraz tiopuryny (merkaptopurynę lub tioguaninę);</li> <li>• faza przejściowej terapii podtrzymującej (ang. <i>interim maintenance phase</i>), obejmującą wielokrotne podawanie metotreksatu w średnich lub dużych dawkach (<math>1-5 \text{ g/m}^2</math>) razem z ratunkową dawką folinianu wapnia bądź zwiększoną dawką metotreksatu (rozpoczynając od dawki <math>100 \text{ mg/m}^2</math>) bez stosowania folinianu wapnia;</li> <li>• fazę reindukcji (bądź opóźnionej intensyfikacji), która zazwyczaj opiera się na tych samych substancjach co terapia indukcyjna lub faza wczesnej konsolidacji.</li> </ul> <p>Schemat leczenia BFM został przyjęty przez wiele organizacji (w tym COG), przy czym zastosowano następujące modyfikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w intensyfikacji leczenia chorych o wysokim ryzyku dodano dodatkową przejściową terapię podtrzymującą i/lub fazę reindukcji oraz poszerzono spektrum produktów leczniczych, stosowanych w poszczególnych fazach (dołączenie winkrystyny oraz L-asparaginazy do przejściowej terapii podtrzymującej);</li> <li>• eliminacja lub skrócenie niektórych faz u chorych z niższym ryzykiem w celu minimalizacji ostrej oraz długoterminowej toksyczności.</li> </ul> <p>Ponadto inne grupy stosują inne schematy terapii postindukcyjnej, np. protokół stosowany przez The DFCI ALL Consortium zawiera 20–30 tygodni stosowania L-asparaginazy, rozpoczynając od 7 tygodnia terapii, w połączeniu z terapią podtrzymującą, w której stosowane są winkrystyna, deksametazon, niskie dawki metotreksatu, merkaptopuryna.</p> <p>3. <b>terapia podtrzymująca</b>, w przebiegu której większość protokołów zawiera codzienne stosowanie merkaptopuryny oraz cotygodniowe doustne lub pozajelitowe podawanie metotreksatu.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>EHA 2016 (Europa)</b></p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia w przypadku wystąpienia nadwrażliwości na asparaginazę i „cichej aktywacji”</p> <p>Opracowanie oparte o konsensus ekspercki oraz przegląd literatury</p>	<p><u>Ocena aktywności L-asparaginazy</u></p> <p>Najlepszym i najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem skuteczności L-asparaginazy jest poziom aktywności L-asparaginazy w surowicy. Poziom aktywności L-asparaginazy wynoszący <math>\geq 10</math> IU/ml uznawany jest za wystarczający do zapewnienia korzyści terapeutycznej.</p> <p>Pomiar poziomu przeciwciał przeciwko L-asparaginazie lub poziomu asparaginy nie jest zalecany poza badaniami klinicznymi.</p> <p><u>Wystąpienie alergii klinicznej</u></p> <p>Wystąpienie nadwrażliwości klinicznej uważane jest za wskaźnik rozwinięcia się przeciwciał przeciwko L-asparaginazie, w związku z czym jej aktywność będzie zmniejszona. Kontynuacja stosowania tego samego typu L-asparaginazy jest odradzana, nawet jeżeli jest możliwość zastosowania go z użyciem premedykacji (steroidy, leki przeciwhistaminowe) lub zastosowania mniejszej szybkości infuzji. Metody te redukują objawy alergii, ale nie zapobiegają inaktywacji L-asparaginazy przez przeciwciała.</p> <p>Kliniczne reakcje nadwrażliwości charakteryzują się szerokim spektrum objawów, od łagodnych reakcji miejscowych do reakcji ogólnoustrojowych. Nasilenie reakcji alergicznych powinno być ocenione zgodnie z klasyfikacją CTCAE v4.03 (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).</p> <p>W przypadku wystąpienia reakcji o stopniu nasilenia 1 lub reakcji budzących wątpliwości (ang. <i>questionable reactions</i>) po infuzji dożylną zalecane jest monitorowanie poziomu L-asparaginazy w surowicy w czasie rzeczywistym w ciągu 7 dni w celu identyfikacji inaktywacji.</p> <p>W przypadku wystąpienia reakcji o stopniu nasilenia 2–4 po podaniu dożylnym lub domięśniowym zalecane jest zmniejszenie typu L-asparaginazy; nie jest konieczne określanie poziomu aktywności L-asparaginazy.</p> <p>Wystąpienie reakcji budzących wątpliwości po podaniu domięśniowym wymaga określenia poziomu aktywności L-asparaginazy.</p> <p><u>Wystąpienie cichej inaktywacji</u></p> <p>Cicha inaktywacja jest pojawieniem się przeciwciał przeciwko L-asparaginazie i inaktywacją L-asparaginazy bez wystąpienia jawnych objawów alergii. Wykrywana jest poprzez badanie aktywności L-asparaginazy, jeżeli wykazano wynik poniżej dolnej granicy oznaczeń (LLQ, ang. <i>lower limit of quantification</i>) w dwóch niezależnych próbkach.</p> <p><u>Zmiana typu L-asparaginazy</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących natywną L-asparaginazę <i>E. coli</i>, u których wystąpiła kliniczna alergja lub cicha inaktywacja, powinno się zmienić typ L-asparaginazy na pegylowaną L-asparaginazę <i>E. coli</i> lub kryzantaspazę. Wybór preparatu stosowanego w drugiej linii jest zależny od stosowanego protokołu oraz dostępności produktów. U pacjentów stosujących pegylowaną L-asparaginazę <i>E. coli</i> możliwa jest jedynie zamiana na kryzantaspazę. Po zmianie preparatu na kryzantaspazę nie ma dalszych opcji alternatywnych.</p> <p>Po zmianie preparatu na kryzantaspazę zalecane jest dalsze monitorowanie aktywności L-asparaginazy w surowicy. Głównym celem takiego monitorowania jest otrzymanie informacji umożliwiającej indywidualne dostosowanie dawki kryzantaspazy. Przy interpretacji wyników oznaczenia należy uwzględnić fakt, że niski nadir aktywności kryzantaspazy może świadczyć nie o cichej inaktywacji, a o potrzebie częstszego dawkowania. Oznaczanie poziomu aktywności kryzantaspazy powinno być wykonywane 48 h po podaniu oraz dodatkowo 72 h w przypadku dawkowania w schemacie M/W/F. Można rozważyć zmianę dawkowania lub interwału pomiędzy dawkami w ten sposób, by osiągnąć poziom aktywności L-asparaginazy <math>\geq 10</math> IU/ml.</p>
<p><b>NCCN ALL 2015 National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>Najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii u pacjentów z ALL są modyfikacje schematu BFM oraz schemat hyper-CVAD.</p> <p>Leczenie ALL obejmuje fazy: indukcji, konsolidacji i podtrzymującą.</p> <p>Indukcja typowo oparta jest na kombinacji winkrystyny, antracyklin i kortykosteroidów, z L-asparaginazą lub bez i/lub cyklofosfamidem. Dodatkowo w indukcji stosuje się antymetabolity (metotretsat, cytarabina, 6-merkaptopuryna) w celu profilaktyki zdarzeń związanych z CUN.</p> <p>W konsolidacji stosuje się wysokie dawki metotretsatu, cytarabiny, 6-merkaptopuryny i L-asparaginazy.</p> <p>Faza podtrzymująca – większość schematów opiera się na codziennym stosowaniu 6-merkaptopuryny oraz cotygodniowym stosowaniu metotretsatu przez okres 2–3 lat u dzieci. Terapia podtrzymująca jest omijana u pacjentów z ALL z dojrzałych komórek B.</p> <p>Terapia celowana może być stosowana w ramach indukcji, konsolidacji i/lub podtrzymania u pacjentów z nowozdiagnozowaną lub nawrotową ALL.</p> <p>Wytyczne wymieniają 2 formy L-asparaginazy, które są obecnie stosowane w praktyce klinicznej: araginaza oraz kryzantaspaza.</p> <p>Stosowanie pegylowanej L-asparaginazy zalecane jest u pacjentów z ALL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w wieku 15–39 lat z obecnością chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołu COG AALL-0031),</li> <li>• w wieku 15–39 lat bez chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołów GRAALL-2003, COG AALL-0434, CCG-1961, CALGB 10403, DFCI ALL, USC ALL),</li> <li>• w wieku <math>\geq 40</math> lat bez chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołów: CALGB 8811, czterolekowego Linker, MRC UKALLXII/ECOG2993),</li> <li>• nawrotową/oporną bez chromosomu Filadelfia (w ramach protokołu augmented hyper-CVAD).</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Kryzantaspaza jest rutynowo stosowana w drugiej linii u pacjentów, u których wystąpiły ogólnoustrojowe reakcje alergiczne lub anafilaksja po zastosowaniu pegylowanej L-asparaginazy.</u></p> <p>Reakcje niezwiązane z przeciwciałami neutralizującymi nie są wskazaniem do zmiany pegylowanej L-asparaginazy na kryzantaspazę. Do tych reakcji zaliczane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym,</li> <li>• reakcje alergiczne stopnia 1 związane z infuzją (przejściowe wypięki lub wysypka, gorączka polekowa &lt;38°C),</li> <li>• pokrzywka stopnia 1.</li> </ul> <p>W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 2, stosowanie L-asparaginazy powinno być wstrzymane do czasu normalizacji, a następnie wznowione. Trwałe odstawienie L-asparaginazy zalecane jest w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 3 lub 4.</p> <p>W przypadku wystąpienia krwotoku stopnia 2 poza obrębem CUN należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1. Należy rozważyć zastosowanie terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia.</p> <p>W przypadku wystąpienia zakrzepowości stopnia 2 poza obrębem CUN należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy. Po ustąpieniu objawów oraz zakończeniu/ustabilizowaniu terapii przeciwzakrzepowej można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy.</p> <p>W przypadku wystąpienia krwotoku wewnątrzczaszkowego stopnia 4 należy trwale wstrzymać stosowanie L-asparaginazy. W przypadku krwotoku wewnątrzczaszkowego stopnia ≤3 należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy; po pełnym ustąpieniu objawów można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy w niższej dawce i/lub z dłuższymi odstępami między dawkami.</p> <p>W przypadku wystąpienia zakrzepicy naczyń mózgu, niedokrwienia mózgu lub udaru mózgu należy zaprzestać stosowania L-asparaginazy. W przypadku zdarzeń 4 stopnia należy trwale zaprzestać stosowania L-asparaginazy, a w przypadku zdarzeń stopnia ≤3 po ustąpieniu objawów można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy w niższej dawce i/lub z dłuższymi odstępami między dawkami.</p> <p>W przypadku wystąpienia hiperglikemii ≥3 stopnia należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu uregulowania poziomu glukozy we krwi.</p> <p>W przypadku wystąpienia trójglicerydemii stopnia 4 należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu normalizacji.</p> <p>W przypadku podwyższenia poziomu bilirubiny powyżej 3,1 mg/dL należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu osiągnięcia poziomu &lt;2,0 mg/dL.</p> <p>W przypadku podwyższenia poziomu AST lub ALT stopnia ≥3 należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu spadku nasilenia do stopnia 1. Jeżeli spadek nasilenia trwa do tygodnia, należy wznowić stosowanie L-asparaginazy, w przeciwnym przypadku należy trwale zaprzestać stosowania L-asparaginazy lub wznowić jej stosowanie z dokładnym monitorowaniem poziomu enzymów.</p>
<p><b>PTOK 2011</b> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>Wytyczne oparte o przegląd literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>Nowoczesne protokoły leczenia ALL u dzieci zawierają 5 faz: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji oraz postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki CUN, reindukcji i postępowania podtrzymującego remisję.</p> <p>Intensywność leczenia ALL zależy od grupy ryzyka (wydzielane są grupy standardowego ryzyka – SR, pośredniego ryzyka – IR oraz wysokiego ryzyka – HR). W Polsce stosuje się protokół leczenia ALL IC BFM 2009, który oparty jest na protokole BFM.</p> <p>W protokole tym L-asparaginazę natywną z <i>E. coli</i> stosuje się w ramach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapii indukcyjnej u wszystkich pacjentów,</li> <li>• wczesnej intensyfikacji u pacjentów IR/HR (w ramach protokołu IB Augmented),</li> <li>• konsolidacji u pacjentów HR (w ramach trzech bloków: HR-1', HR-2' i HR-3'),</li> <li>• reindukcji u wszystkich pacjentów.</li> </ul> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę <i>E. coli</i> i stosowania kryzantaspazy.</u></p>

## 2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia m.in: HAS – Haute Autorité de Santé; SMC – Scottish Medicines Consortium; Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; NICE – National Institute for Health and Care Excellence, LBI-HTA – Ludwig Boltzman Institut fuer Health Technology Assessment, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej: kryzantaspaza w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

### 3. Analiza kliniczna

#### 3.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase (3.08.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTM-RK-431-14/2014 z marca 2014 r., tj. od lutego 2014 r. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

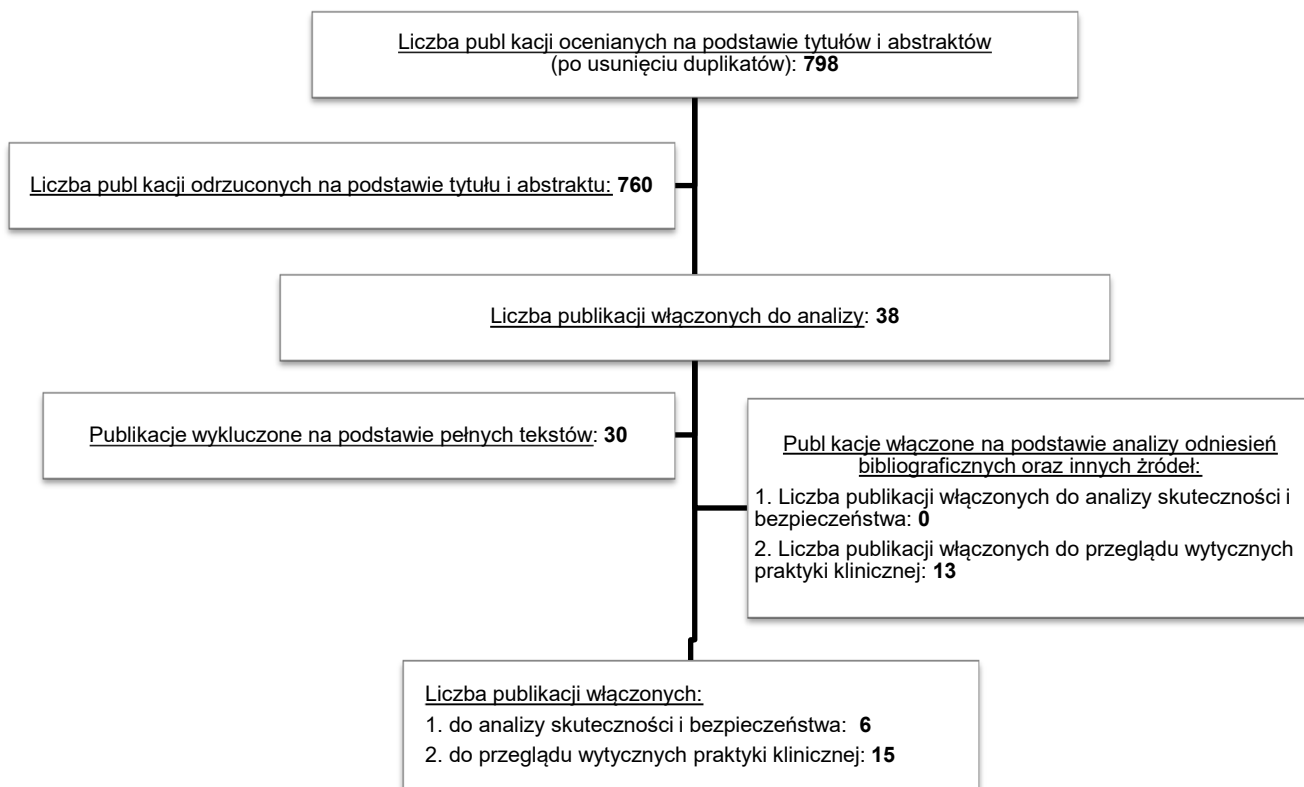
Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków, osiągnięto odsetek zgodności na poziomie 93%. W sytuacji spornej wybór rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 11. Kryteria włączenia do przeglądu

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

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

**Schemat 1. Diagram PRISMA.**

### 3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania substancji czynnej kryzantaspaza w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Nie odnaleziono również badań RCT.

Nie odnaleziono badań w zakresie oceny skuteczności kryzantaspazy w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania kryzantaspazy w leczeniu anaplastycznych chłoniaków wielkomórkowych, w leczeniu chłoniaków niezziarnicznych nieokreślonych, a ponadto w leczeniu chłoniaków limfoblastycznych preB-komórkowych.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie pierwotne w populacji chorych z chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym:

- 1 badanie (Bergeron 2015) w populacji chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na podawaną w schemacie chemioterapii L-asparaginazę *E. coli*.

Ponadto analizę skuteczności i bezpieczeństwa rozszerzono o 3 badania włączone do analizy weryfikacyjnej Agencji OT.4352.1.2016, tj. Plourde 2014, Tong 2014 i Vrooman 2015, w których przedstawiono wyniki dla kryzantaspazy w leczeniu pacjentów z ALL. Badanie Plourde 2014 uwzględniło szerszą populację chorych niż to wynika z wnioskowanego wskazania, tj. pacjentów po wystąpieniu nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę.

W wyniku bieżącego wyszukiwania odnaleziono ponadto 1 opis przypadku (Nussbaum 2016) odnoszący się do bezpieczeństwa stosowania asparaginazy, w tym L-asparaginazy Erwinia (kryzantaspazy), którego dane bibliograficzne przedstawiono w załączniku 7.4 do niniejszego raportu.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

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

Tabela 13 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu z AWA Agencji nr: OT.4352.1.2016

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania obejmujące populację pacjentów z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na pegylowaną L-asparaginazę [OT.4352.1.2016]</b>			
<b>Vrooman 2015</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Jazz Pharmaceuticals	<u>Rodzaj badania:</u> Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, otwarte, narodowe (Stany Zjednoczone), wieloośrodkowe (n=10).  <u>Hipoteza:</u> brak danych.  <u>Interwencje:</u> L-asparaginaza <i>Erwinia</i> : 25 000 IU/m <sup>2</sup> i.v. we wlewie trwającym 1 h w schemacie poniedziałek/środa/piątek, przez 2 kolejne tygodnie (6 dawek=1 cykl), w zastępstwie za każdą pozostałą dawkę PEG-L-asparaginazy.  <u>Okres leczenia:</u> Do zakończenia przewidzianego protokołem leczenia okresu podawania L-asparaginazy.	<u>Kryteria włączenia:</u> - Pacjenci przechodzący terapię w związku z nowozdiagnozowaną ALL lub LBL, u których wystąpiła nadwrażliwość stopnia $\geq 2$ na PEG-L-asparaginazę. - Wiek: $\geq 1$ do $\leq 30$ roku życia  <u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali Erwinase lub u których w wywiadzie stwierdzono: zapalenie trzustki stopnia $\geq 3$ , zakrzepicę wymagającą podania antykoagulantów, krwawienie związane z leczeniem L-asparaginazami.  <u>Liczba pacjentów:</u> 30 Populacja mieszana: dzieci, młodzież i dorośli do 30 r.ż.	<u>Skuteczność:</u> I-rzędowe: nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 48 godzinach $\geq 0,1$ IU/ml, II-rzędowe: • nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 72 godzinach $\geq 0,1$ IU/ml, • przeciwciała przeciwko Erwinase.  <u>Bezpieczeństwo</u> Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia kryzantaspazą.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Tong 2014</b></p> <p><u>Publikacje:</u> Tong 2014a, Tong 2014b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Kika Foundation, EUSA Pharma, National Institute of Health, National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne, wieloośrodkowe (n=2 dla PEG L-asparaginazy i n=7 dla kryzantaspazy), narodowe (Holandia). W publikacji przedstawiono wyniki z dwóch badań: dla PEG L-asparaginazy i dla kryzantaspazy.</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak danych.</p> <p><u>Interwencja:</u> Indukcja: natywna L-asparaginaza <i>E. coli</i>: 5 000 IU/m<sup>2</sup>/dawkę, co 3 dni (8 dawek). Intensyfikacja: PEG L-asparaginaza (lek I linii): 2 500 IU/m<sup>2</sup>/dawkę co drugi tydzień (15 dawek). W przypadku alergii lub „cichej inaktywacji” PEG L-asparaginazę zamieniano na kryzantaspazę (lek II linii): 20 000 IU/m<sup>2</sup> i.v. trzy razy w tygodniu. W przypadku wysokiego poziomu aktywności (72 h poziom <math>\geq 100</math> U/l) redukowano częstość jej podawania do dwóch razy w tygodniu.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> do zakończenia przewidzianego protokołem 30 tyg. okresu podawania L-asparaginazy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku od 1 do 18 roku życia z nowozdiagnozowaną ALL w fazie intensyfikacji, otrzymujący schemat DCOG ALL-10.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> - 89 w badaniu dla PEG L-asparaginazy, - 59 w badaniu dla kryzantaspazy, z czego 25 uczestniczyło wcześniej w badaniu z PEG L-asparaginazą.</p> <p><u>Wiek:</u> 1–18 lat</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadir aktywności PEG L-asparaginazy w 0, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 24, 26 i 28 tyg. oraz 1 tydzień po podaniu leku w tyg. 3., 9., 15. i 25 oraz poziom asparaginy, kwasu asparaginowego, glutaminy i kwasu glutaminowego w 0, 2, 4, 14 i 24 tyg. terapii PEG L-asparaginazy.</li> <li>Nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy (NSAA) <math>\geq 0,1</math> IU/ml po 48 h, 72 h i <math>\geq 0,02</math>, <math>\geq 0,05</math> lub <math>\geq 0,01</math> IU/ml po pierwszych 2 tygodniach terapii, a następnie co 4 tyg.,</li> <li>przeciwciała anty-natywna <i>E.coli</i>, antyPEG, anty-<i>Erwinia</i> L-asparaginaza.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia PEG L-asparaginazą oraz kryzantaspazą,</li> <li>wystąpienie cichej inaktywacji.</li> </ul>
<b>Badania obejmujące populację pacjentów z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę [OT.4352.1.2016]</b>			
<p><b>Plourde 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> EUSA Pharma (międzynarodowy oddział Jazz Pharmaceuticals, plc).</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Badanie <i>compassionate-use</i>, narodowe (USA), wieloośrodkowe (n=179).</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak danych.</p> <p><u>Interwencje:</u> Kryzantaspaza: 25 000 IU/m<sup>2</sup> trzy razy w tygodniu w schemacie poniedziałek/środa/piątek przez okres dwóch tygodni w celu zastąpienia jednej dawki PEG-L-asparaginazy lub 25 000 IU/m<sup>2</sup> w stosunku 1:1 w celu zastąpienia brakującej dawki natywnej L-asparaginazy <i>E.coli</i>.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> Do zakończenia przewidzianego protokołem leczenia okresu podawania L-asparaginazy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z ALL lub LBL, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości (w stopniu co najmniej 2) na L-asparaginazę <i>E.coli</i>.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> kobiety w ciąży, karmiące piersią, z potwierdzoną w wywiadzie historią nadwrażliwości na kryzantaspazę oraz pacjenci, u których stwierdzono w wywiadzie zapalenie trzustki.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1 368. Populacja mieszana – dzieci, młodzież i dorośli</p> <p><u>Liczba pacjentów w zależności od grupy wiekowej:</u> - <math>\leq 10</math> lat: n=537 (57%), - <math>&gt; 10</math> do <math>&lt; 16</math> lat: n=234 (25%) - <math>\geq 16</math> do <math>&lt; 40</math> lat: n=147 (16%) - <math>\geq 40</math> lat: n=9 (1%) - nie podano wieku: n=13 (1%)</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> Nadwrażliwość, miejscowa reakcja nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, zakrzepica, krwotoki, podwyższony poziom aminotransferaz, zapalenie trzustki, hiperglikemia.</p>

Poniżej omówiono wyniki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa kryzantaspazy w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

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

#### 1. Analiza bezpieczeństwa

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

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

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

#### 1. Analiza skuteczności

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

Tabela 14. Nadir aktywności L-asparaginazy w osoczu po 48 h i po 72 h od podania kryzantaspazy [OT.4352.1.2016]

Badanie	Okres obserwacji	Ocena po 48 h			Ocena po 72 h		
		NSAA dla kryzantaspazy [IU/ml]	NSAA $\geq 0,10$ IU/ml		NSAA dla kryzantaspazy [IU/ml]	NSAA $\geq 0,10$ IU/ml	
			Mediana (zakres)	n (%) – pacjenci		n (%) – próbki	Mediana (zakres)
Vrooman 2015	po 1 dawce	0,37 (0,28)*	bd (89)	-	-	-	-
	po 2 dawkach	0,42 (0,36)*	bd (91)	-	-	-	-
	po 3 dawkach	-	-	-	0,088 (0,095)*	bd (38)	-
	po 4 dawkach	0,32 (0,24)*	bd (82)	-	-	-	-
	po 5 dawkach	0,32 (0,23)*	20/24 (83)	-	-	-	-
	po 6 dawkach**	-	-	-	0,089 (0,072)*	9/21 (43)	-

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

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

#### 2. Analiza bezpieczeństwa.

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

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Vrooman 2015 [wg tab. 31 AKL wnioskodawcy za OT.4352.1.2016]

Badanie	Punkt końcowy	Cykl						
		1	2	3	4	5	6	ogółem



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

**Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3–4 stopnia u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Vrooman 2015 [wg tab. 32 AKL wnioskodawcy za OT.4352.1.2016]**

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)
Vrooman 2015	Ogółem	10/30 (33)
	Reakcje nadwrażliwości (pokrzywka)	1/30 (3)
	Zapalenie trzustki	2/30 (7)
	Hiperglikemia	1/30 (3)
	Nudności i/lub wymioty	2/30 (7)
	Gorączka/neutropenia	4/30 (13)
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	2/30 (7)
	Zmęczenie	1/30 (3)
	Bakteriemia	1/30 (3)
	Posocznica	1/30 (3)
	Spadek apetytu	1/30 (3)
	Neuropatia obwodowa	1/30 (3)
	Tyłna odwracalna encefalopatia	1/30 (3)
	Ból kończyn	1/30 (3)
	Ból w obrębie brzucha	1/30 (3)

W badaniu Tong 2014 (publikacja Tong 2014a) u dwóch pacjentów z 59 odnotowano alergię po podaniu kryzantaspazy. Nie obserwowano przypadków cichej inaktywacji. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w publikacji Tong 2014b były hiperamonemia, hipercholesterolemia i hipertrójglicydemia, które w stopniu nasilenia I–II wystąpiły u odpowiednio 41%, 37% i 32% pacjentów. Terapia została wstrzymana u dwóch pacjentów<sup>1</sup> z zakrzepicą, a następnie po 3–4 tygodniach wznowiona wraz z profilaktyką przeciwzakrzepową (heparynami drobnocząsteczkowymi). Nie odnotowano nawrotów zakrzepicy. Szczegółową częstość występowania AE, z podziałem na stopień nasilenia, przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Tong 2014 [wg tab. 28 AKL wnioskodawcy za OT.4352.1.2016]**

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

<sup>1</sup> W AKL wnioskodawcy błędnie podano, że „u wszystkich pacjentów przerwano czasowo podawanie Erwinase”.

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	
		1–2	3–4
	Zakrzepica	0/22 (0)	2/22 (9)
	Toksyczność CUN	0/22 (0)	1/22 (5)

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

#### 1. Analiza bezpieczeństwa

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

**Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych 3–4 stopnia u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Plourde 2014 [wg tab. 41 AKL wnioskodawcy za OT.4352.1.2016]**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Stopień nasilenia	
			dowolny	3–4
Plourde 2014	Ogółem	nie określono	340/940 (36,2)	140/940 (14,9)
	Reakcje nadwrażliwości		128/940 (13,6)	34/940 (3,6)
	Infekcje/sepsa		37/940 (3,9)	16/940 (1,7)
	Zapalenie trzustki		37/940 (3,9)	8/940 (0,9)
	Gorączka		36/940 (3,8)	-
	Hiperglikemia		35/940 (3,7)	33/940 (3,5)
	Wzrost poziomu ASPAT/ALAT		33/940 (3,5)	6/940 (0,6)
	Miejscowa reakcja nadwrażliwości		31/940 (3,3)	-
	Wymioty		28/940 (3,0)	-
	Nudności		23/940 (2,4)	-
	Neutropenia		22/940 (2,3)	12/940 (1,3)
	Gorączka neutropeniczna		20/940 (2,1)	14/940 (1,5)
	Zakrzepica		20/940 (2,1)	8/940 (0,9)
	Progresja choroby		17/940 (1,8)	-
	Ból w okolicy podbrzusza		13/940 (1,4)	-
	Zapalenie błony śluzowej żołądka		11/940 (1,2)	-
	Biegunka		10/940 (1,1)	-
	Wzrost poziomu lipazy		10/940 (1,1)	-
	Krwawienie		9/940 (1,0)	-
	Wstrząs anafilaktyczny		bd	8/940 (0,9)
Odwodnienie	bd	6/940 (0,6)		
Leukopenia	bd	6/940 (0,6)		

### 3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Chociaż reakcje anafilaktyczne występują rzadko, muszą być dostępne możliwości leczenia reakcji anafilaktycznej, jak adrenalina, dożylna glikokortykoidy i tlen. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, leczenie produktem leczniczym Erwinase należy przerwać.

W przypadku ponownego podania produktu prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest większe. W przypadku wystąpienia objawów zapalenia trzustki leczenie należy przerwać.

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

Niezbędne jest uważne monitorowanie przed leczeniem i w jego trakcie:

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

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

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dwa najczęściej występujące działania niepożądane to:

- *Nadwrażliwość, w tym pokrzywka, gorączka, skurcz oskrzeli, bóle stawów, obrzęk krtani, niedociśnienie, inne reakcje alergiczne lub wstrząs anafilaktyczny.* W razie wystąpienia układowej reakcji nadwrażliwości, leczenie należy niezwłocznie przerwać i odstawić. U niektórych pacjentów mogą wystąpić przeciwciała neutralizujące L-asparaginazę bez objawów klinicznych nadwrażliwości. Te przeciwciała mogą prowadzić do szybszej inaktywacji i związanego z tym przyspieszonego usuwania L-asparaginazy („cicha inaktywacja”), ponadto istnieją pewne dowody, że powstanie tych przeciwciał wiąże się z utratą działania przeciwbiałaczkowego. Dlatego może być wskazany pomiar poziomu asparaginazy.
- *Zaburzenia krzepnięcia wynikające z zaburzenia syntezy białek są drugą pod względem częstości występowania klasą reakcji niepożądanych.* Zaburzenia krzepnięcia będące wynikiem zmniejszenia ilości czynników krzepnięcia i inhibitorów krzepnięcia (takich jak antytrombina III, białko C i S), 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.

Działania niepożądane są zwykle odwracalne.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane spontanicznie i przedstawione w literaturze, występujące u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Erwinase w ramach schematu chemioterapii. Reakcje niepożądane przedstawiono w kategoriach z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Definicje częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 19. Zdarzenia niepożądane wywołane stosowaniem kryzantaspazy na podstawie ChPL Erwinase**

Częstość	Zdarzenie niepożądane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (5)</b>	
Rzadko	Posocznica lub wstrząs septyczny (także zagrażający życiu), zapalenie płuc, adenowirusowe zapalenie wątroby,

Częstość	Zdarzenie niepożądane
	układowe zakażenie Candida, inne zakażenia
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Koagulopatie (5) - nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, zmniejszone stężenie antytrombiny III, białko C, białko S lub fibrynogen w krwi (1).
Często	Koagulopatie(5) związane z krwawieniem lub powłkami zakrzepowymi, stan hipokoagulacji, koagulopatia bezobjawowa, hipofibrynogenemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia (w tym neutropenia).
Niezbyt często	Niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia.
Częstość nieznaną	Niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpku kostnego.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	Nadwrażliwość(5).
Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna(5).
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Zwiększona aktywność amylazy lub lipazy w surowicy(5).
Niezbyt często	Hiperlipidemia(1), hiperglikemia(5).
Rzadko	Ketoacidoza cukrzycowa.
Częstość nieznaną	Hiperamonemia(3), wtórna niedoczynność tarczycy, zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę, brak łaknienia.
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Częstość nieznaną	Pobudzenie, omamy.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Letarg, senność, stan splątania, zawroty głowy, neurotoksyczność*, napady grand mal(2), napady częściowe(2), ból głowy.
Rzadko	Porażenia, encefalopatia(3), obniżenie świadomości, śpiączka, dysfagia.
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego - wtórnie do innych zdarzeń niepożądanych (np. zakrzepicy, zapalenia trzustki(5)).
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Zakrzepica naczyń płucnych, żył, naczyń obwodowych lub mózgowych, błądność.
Częstość nieznaną	Krwotoki, nadciśnienie, uderzenia gorąca(4) i niedociśnienie(4).
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	Duszność(4)
Niezbyt często	Obrzęk krtani(4), zatrzymanie oddechu, hipoksja, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli(4).
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Biegunka, ostre zapalenie trzustki*(5), nudności, wymioty, bóle brzucha.
Rzadko	Krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki*(5);
Bardzo rzadko	Zaburzenia połykania
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Zwiększenie aktywności bilirubiny, transaminaz i fosfatazy alkalicznej, hepatotoksyczność, hipercholesterolemia.
Rzadko	Niewydolność wątroby.
Częstość nieznaną	Hepatomegalia, żółtaczkę cholestatyczną, hipoproteinemia, hypoalbuminemia, zwiększenie zatrzymywania BSP, stłuszczenie wątroby.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Wysypka, pokrzywka, świąd, rumień, obrzęk twarzy, ust(4).
Częstość nieznaną	Toksyczna nekroliza naskórka.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	

Częstość	Zdarzenie niepożądane
Bardzo rzadko	Bóle mięśni, reaktywne zapalenie stawów.
Częstość nieznaną	Bóle kończyn, bóle stawów.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Częstość nieznaną	Białkomocz, ostra niewydolność nerek, nefropatia moczanowa, pogorszenie czynności nerek, niewydolność nerek.
<b>Ogólne zaburzenia</b>	
Często	Gorączka, dreszcze, obrzęk obwodowy, reakcje w miejscu iniekcji (w tym ból, rumień, krwiak lub obrzęk w miejscu iniekcji), ból.
Częstość nieznaną	Uczucie zmęczenia, złe samopoczucie.

\* Patrz punkt c).

1 Ze względu na zahamowanie syntezy białek.

2 Drgawki mogą się wiązać z przypadkami zakrzepicy lub encefalopatii metabolicznej.

3 Ze względu na nadmierne wytwarzanie amoniaku indukowane wpływem L-asparaginazy na endogenną asparaginę i glutaminę.

4 Te objawy zwykle wiążą się z reakcjami nadwrażliwości.

5 Patrz również punkt 4.4.

### Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

### 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.

## 3.1. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim. Nie odnaleziono badań RCT dotyczących wnioskowanego wskazania pozarejestacyjnego stąd analiza skuteczności i bezpieczeństwa oparta jest na odnalezionych prospektywnych, otwartych badaniach jednoramiennych. Odnaleziono jedynie 1 badanie jednoramienne, w którym prowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa protokołu chemioterapii, w którym podawano L-asparaginazę z *E. coli* i w którym zaistniała konieczność zamiany na kryzantaspazę u 17% pacjentów.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono badania dla kryzantaspazy u pacjentów z ALL, u których wystąpiła nadwrażliwość na pegylowaną L-asparaginazę lub L-asparaginazę z *E. coli*.

## 4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną kryzantaspazę<sup>2</sup>. Produkty zawierające substancję czynną kryzantaspazę są obecnie wydawane pacjentowi bezpłatnie w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym: C.78 – OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA (ICD-10 C91.0) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli* (wskazanie rejestracyjne), w ramach grupy limitowej 1146.0, Crisantaspassum. We wskazaniu zarejestrowany produkt Erwinase został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Polsce 27 lipca 2015 r. (ChPL Erwinase) i decyzją Ministra Zdrowia jest on refundowany w tym wskazaniu od 1 lipca 2016 r. (Obwieszczenie MZ).

**Tabela 20. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną kryzantaspazę na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.**

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (w PLN)	CHB (w PLN)	WLF (w PLN)	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	PO	WDŚ (w PLN)
Kryzantaspaza	Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiol., 5060146290302	1146.0, Crisantaspassum	14 580,00	15 309,00	15 309,00	C.78.	bezpłatny	0,00

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

<sup>2</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r.](#) (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68)

## 5. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.08.2016 r. pismem znak PLA.4600.368.2016.1.DJ IK: 554838 (z dnia 25.07.2016 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność objęcia refundacją leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Niniejsze opracowanie dotyczy leku zawierającego substancję czynną **kryzantaspaza** w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

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

### Dodatkowe informacje:

W ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym kryzantaspaza (Erwinase®) była dotychczas jednokrotnie przedmiotem oceny Agencji:

1. „Erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9, C83.5”. Raport nr: AOTM-RK-431-14/2014, Warszawa, kwiecień 2014 r. – wydanie rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C82.9, C83.5 (chłoniak nieziarniczny, nieokreślony i chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany)).

Ponadto kryzantaspazę (Erwinase®) oceniano w Agencji w następujących wskazaniach:

1. „Wniosek o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4352.1.2016. Data ukończenia: 11.03.2016 r.
2. „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)”. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-430-4/2014. Warszawa, 1 sierpnia 2014 r.
3. „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-431-28/2013. Warszawa, 17 październik 2013

Powyższe opracowania stanowią niezbędne załączniki do niniejszego opracowania.

Zgodnie ze zleceniem dotyczącym chłoniaka nieziarniczego nieokreślonego (ICD-10 C82.9) zauważono pewne rozbieżności wynikające z zakwalifikowania w tym kodzie anaplastycznych chłoniaków wielkokomórkowych. Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2008 r. chłoniak nieziarniczny (grudkowy) (ICD-10 C82; ang. follicular lymphoma, FL) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych [Lech-Marańda 2015]. Z kolei anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy (ang. anaplastic large cell lymphoma, ALCL) klasyfikowany jest jako jeden z nowotworów z dojrzałych komórek T i NK. Klasyfikacja WHO z 2008 r. wyróżnia 3 podtypy ALCL, w tym 2 postaci systemowe (ALCA ALK+ i ALCL ALK-) oraz pierwotny skórny ALCL (C-ALCL). W związku z powyższym przeprowadzono wyszukiwanie kodów ICD-10 i zauważono, że anaplastyczne chłoniaki wielkokomórkowe zawierają się w następujących kodach ICD-10: C84.6 – Anaplastic

large cell lymphoma, ALK-positive, C84.7 – Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative oraz C84.8 – Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified.

Według klasyfikacji WHO 2008 ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) oraz chłoniaki limfoblastyczne (LBL) są uważane za tę samą jednostkę chorobową, jakkolwiek te ostatnie kwalifikowane są do innego kodu ICD-10 – C83.5. Z tego powodu w analizie rekomendacji praktyki klinicznej uwzględniono wytyczne odnoszące się do stosowania kryzantaspazy w leczeniu zarówno LBL, jak i ALL. Podobne postępowanie założono w analizie klinicznej, rozszerzając ją o badania włączone do ostatniej analizy weryfikacyjnej Agencji nr: OT.4352.1.2016.

## **Problem zdrowotny**

### **Chłoniak nieziarniczy guzkowy, nieokreślony (ICD-10: C82.9)**

Chłoniak grudkowy jest chorobą nowotworową wywodzącą się z limfocytów B grudek chłonnych. Jest najbardziej typowym przykładem chłoniaków o przebiegu przewlekłym. Jest to nowotwór limfocytów B wywodzących się z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych węzła chłonnego o charakterystycznej budowie guzkowej w obrazie mikroskopowym. Odrębną jednostką chorobową jest chłoniak z ośrodków rozmnażania pierwotny skórny – najczęstsza (60%) postać skórnego chłoniaka z komórek B. Wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem i rzadko wymaga leczenia chemioterapią.

Stanowi on 20–30% wszystkich chłoniaków w krajach zachodnich, w Polsce – do ok. 10% (przyczyna tej różnicy występowania nie jest wyjaśniona). Średnia wieku w czasie zachorowania przekracza 60 lat.

Charakterystyczną cechą tych chłoniaków jest długotrwały, często bezobjawowy przebieg naturalny choroby. Około połowa chorych w chwili rozpoznania nie wykazuje objawów lub oznak aktywności choroby, które nakazywałyby podjęcie leczenia, a rozpoznanie jest ustalane w wyniku przypadkowego zwrócenia uwagi na powiększone węzły chłonne. U ponad połowy chorych objawy lub dolegliwości spowodowane chorobą nigdy nie występują i nie wpływa ona na naturalny czas życia chorego. W przeważającej większości przypadków choroba jest uogólniona w chwili rozpoznania, zajęcie szpiku występuje u około 60% chorych. Średnia przeżycia chorych wynosi 7-10 lat, ale blisko 20% chorych przeżywa 20 lat i więcej. Jednak charakterystyczne jest występowanie nawrotów choroby ze stałą częstością w dowolnie długim czasie obserwacji. W około 20% przypadków następuje przemiana chłoniaka w postać o większej złośliwości – sytuacja ta wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania.

Niezależnie od stadium zaawansowania i czynników rokowniczych, decyzja o podjęciu leczenia przeciwnowotworowego powinna zależeć od ewentualnego występowania objawów, dolegliwości lub powikłań choroby. Należą do nich: objawy ucisku na inne narządy ze strony masywnych zmian węzłowych, niewydolność szpiku z powodu jego zajęcia chłoniakiem, masywne zajęcie śledziony, postępujący szybko przebieg choroby, upośledzenie funkcji narządów wewnętrznych z powodu chłoniaka i rzadko występujące objawy systemowe (gorączka powyżej 38 °C, ubytek masy ciała powyżej 10%, zlewne poty nocne).

Jeżeli te objawy lub powikłania nie występują, leczenie przeciwnowotworowe nie jest wskazane, a jedynie czujna obserwacja – badania kontrolne co 3-4 miesiące.

W rzadkich przypadkach rozpoznania chłoniaka grudkowego w stadium ograniczonym (I–II) bez zmiany masywnej (wielkość powyżej 7 cm) uznanym postępowaniem standardowym jest napromienianie okolicy zajętej. W przeważającej większości przypadków napromienianie prowadzi do wieloletniego, niekiedy całkowitego i trwałego ustąpienia choroby.

W przypadkach, w których leczenie systemowe (chemioterapia) jest konieczne, optymalną metodą jest immunochemioterapia (chemioterapia stosowana łącznie z przeciwciałem o nazwie rytuksymab, wiążącym się z limfocytami B za pośrednictwem cząsteczki CD20). Najczęściej jest stosowana chemioterapia wg programu (o skrócie od pierwszych liter stosowanych leków) CVP lub CHOP (cytostatyki – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon z lub bez doksorubicyny). Leczenie to pozwala na uzyskanie całkowitego lub częściowego cofnięcia się choroby u większości chorych, które wynosi przeciętnie 3–5 lat. Najmniej dokuczliwym leczeniem jest stosowanie jednego leku doustnie – cyklofosfamidu lub chlorambucylu, które jest dobrym rozwiązaniem dla chorych w zaawansowanym wieku lub z licznymi schorzeniami towarzyszącymi. Takie leczenie można stosować łącznie z podawaniem przeciwciała anti-CD20.

W nawrocie choroby, podobnie jak w leczeniu początkowym, decyzja o wdrożeniu leczenia powinna być podjęta w razie występowania objawów lub powikłań choroby, po podsumowaniu korzyści i możliwych działań niepożądanych u poszczególnych chorych. W leczeniu pierwszego nawrotu można stosować ten sam program immunochemioterapii co w leczeniu pierwotnym, o ile czas do nawrotu był dłuższy niż 12 miesięcy. Przy oporności nowotworu na uprzednio stosowane leki istnieje szereg możliwych opcji: przeciwciało przeciwko CD20 i programy chemioterapii z zastosowaniem leków, takich jak fludarabina, kladrybina, bendamustyna lub inne programy wielolekowe.



U chorych w wieku poniżej 65 lat, u których istotną rolę w kwalifikacji do leczenia odgrywa możliwość uzyskania jak najdłuższego wycofania choroby, dobrą opcję stanowi konsolidacja (utrwalenie efektu leczniczego) z zastosowaniem chemioterapii w wysokich dawkach połączonej z przeszczepieniem własnych komórek krwiotwórczych. Wówczas w leczeniu pierwszego nawrotu wskazane jest unikanie fludarabiny i kładrybiny, które zmniejszają szansę zebrania odpowiedniej liczby komórek krwiotwórczych do przeszczepienia.

Zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych próbach leczenia, wykazano ostatnio w wyniku badań, że zastosowanie leczenia podtrzymującego przeciwciałem anti-CD20 (rytuksymab) w rytmie 1 podania co 2–3 miesiące przez 2 lata znacząco wydłuża czas wolny od nawrotu choroby. Jest to leczenie stosunkowo mało obciążające, które istotnie wpływa pozytywnie na jakość życia przez znaczące wydłużenie wycofania się chłoniaka.

W leczeniu konsolidującym wycofanie się (remisję) chłoniaka może mieć również zastosowanie przeciwciała sprzężonego z pierwiastkiem promieniotwórczym (na przykład z itrem 90 – ibritumomab tiuksetanu), które stosuje się jednorazowo po podaniu 2 dawek rytuksymabu w celu zablokowania krążących komórek z receptorem CD20. Itr 90 wytwarza promieniowanie beta o wysokiej energii, penetrujące na odległość kilku milimetrów i powodujące zniszczenie komórek, z którymi łączy się przeciwciało, a także komórek w sąsiedztwie. Jest to leczenie bardzo skuteczne, ale obciążone ryzykiem długotrwałego uszkodzenia szpiku; chorzy po licznych chemioterapiach mogą nie odnieść korzyści z tego leczenia. Przeszkodą w jego zastosowaniu jest też zajęcie szpiku przez chłoniaka w stopniu większym niż 25%.

Istotnym elementem opieki nad chorym po leczeniu jest wsparcie psychologiczne w celu ułatwienia powrotu do normalnego życia, rozwiązania przewlekłego stresu i wznowienia pełnienia ról społecznych. Obecnie nie ma jednoznacznie określonych metod zapobiegania powstawaniu tego nowotworu.

### **Chłoniak limfoblastyczny (rozlany) (ICD-10: C83.5)**

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK). Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. U dzieci dystrybucja podtypów histopatologicznych jest inna niż u dorosłych. Występują 3 dominujące grupy NHL: chłoniaki B-komórkowe (B-NHL), w tym chłoniaki Burkitta (białaczki z dojrzałych komórek B; 30–50%); limfoblastyczne chłoniaki prekursorowe pre-T i pre-B (LBL) (20–30%) oraz anaplastyczne chłoniaki wielkokomórkowe (ALCL) (10–20%). Chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT stanowią około 8%, węzłowe strefy brzeżnej – około 2%, śledzionowe – około 1%, limfoplazmocytozowe – około 1% NHL.

Częstość występowania NHL zależy od obszaru geograficznego; wynosi 2–18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1–11 przypadków na 100 000 kobiet. W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. Częstość zachorowań stale rośnie (3–4% w skali roku). W Europie i Stanach Zjednoczonych NHL występują z częstością 7–9,1/mln dzieci/rok, a w Polsce – 11/mln dzieci/rok. W populacji między 1. a 15. rokiem życia NHL są trzecią grupą nowotworów pod względem częstości występowania po białaczkach i guzach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Szczyt zachorowań przypada na okres między 7. a 10. rokiem życia. Występowanie NHL przed 2. rokiem życia jest zjawiskiem rzadkim. Podobnie jak w przypadku dorosłych, częściej chorują chłopcy; stosunek płci męskiej do żeńskiej wynosi 1,3:1. Specyficzną populację o wysokim ryzyku zachorowania na NHL stanowią chorzy z pierwotnymi oraz wtórnymi zespołami niedoborów odporności oraz z zakażeniami wirusem HIV i EBV.

NHL mogą mieć przebieg łagodny lub agresywny:

**Postać indolentna** występuje głównie u osób w starszym wieku, zwykle od początku przebiega z uogólnioną limfadenopatią, nacieczeniem szpiku kostnego i obecnością komórek chłoniakowych we krwi obwodowej oraz nierzadko z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadziej występują objawy ogólne choroby. Do grupy tej zaliczamy większość chłoniaków B-komórkowych, w tym chłoniak nieziarniczy guzkowy (FL), przewlekłą białaczkę limfocytową/**chłoniak z małych limfocytów** (CLL/SLL), białaczkę prolimfocytową (PLL), **chłoniak limfoplazmocytozowy**/chorobę Waldenstroma (LPL/MW), **chłoniak z komórek strefy brzeżnej** (SMZL), w tym systemu MALT oraz niektóre chłoniaki linii T: ziarniak grzybiasty, zespół Sézary'ego, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T, białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (T-PLL) oraz przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK (CLPD-NK). Wspólną cechą większości chłoniaków powolnych jest możliwość ich histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, które wymagają leczenia jak postacie agresywne.

Do NHL agresywnych zalicza się chłoniaki B-komórkowe, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek (DLCL) i jego warianty histopatologiczne oraz chłoniaka z komórek płaszczą (MCL) oraz większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych. Większość z nich występuje z podobną częstością u osób młodych, w średnim i starszym wieku. Chłoniakom agresywnym często towarzyszą objawy ogólne choroby. Rzadziej natomiast, z wyjątkiem MCL i chłoniaków T-komórkowych, dochodzi do naciekania szpiku kostnego i krwi obwodowej.

Do bardzo agresywnych NHL zalicza się **B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL)** oraz chłoniaka Burkitt'a (BL).

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka.

Powolne NHL: W 85% przypadków chłoniaków powolnych choroba jest od początku zaawansowana (III–IV wg klasyfikacji z Ann Arbor AW-3). Nie wszystkie przypadki wymagają natychmiastowego leczenia – z rozpoczęciem leczenia w takich przypadkach należy się wstrzymać do czasu progresji choroby. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny SCT. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii.

Agresywne NHL: Leczenie chłoniaków agresywnych, w przeciwieństwie do chłoniaków powolnych, powinno być wdrożone jak najwcześniej z intencją uzyskania CR i wyleczenia. Standardowa chemioimmunoterapia w oparciu o schemat CHOP lub cykle pochodne w połączeniu z rytuksymabem jest wystarczającym postępowaniem leczniczym u chorych bez względu na wiek i z niskim ryzykiem wg IPI. W grupie chorych wysokiego ryzyka możliwa jest intensyfikacja leczenia I linii wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT. W chłoniakach T-komórkowych zaleca się podobny schemat postępowania, ale bez immunoterapii.

Bardzo agresywne NHL: leczenie w oparciu o chemioterapię wielolekową i profilaktykę zmian w OUN należy rozpocząć jak najszybciej. We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Dalsza intensyfikacja leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą HSCT wskazana jest u chorych z niepełną odpowiedzią na leczenie I linii. Jest to również postępowanie z wyboru w przypadkach nawrotu choroby.

**Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy** (ICD-10: C84.6 – Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive, C84.7 – Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative oraz C84.8 – Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified)

Klasyfikacja WHO z 2008 roku wyróżnia 3 podtypy ALCL, w tym 2 postaci systemowe (ALCL ALK+ i ALCL ALK-) oraz pierwotny skórny ALCL (C-ALCL, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma). Około 60% ALCL stanowią postaci ALK+, mające lepsze rokowanie niż postaci ALK-, które i tak rokują korzystniej niż PTCL-NOS (chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone; peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified).

Utkanie chłoniaka tworzą duże, polimorficzne komórki naciekające zatoki węzła, o różnokształtnych jądrach i wyraźnych jąderkach. Charakterystyczną cechą komórek ALCL, choć nie specyficzną, jest obecność na ich powierzchni antygenu CD30 (Ki-1).

W przeciwieństwie do C-ALCL, występującej głównie u osób starszych, ALCL ALK+ występuje u ludzi młodych (mediana 30 lat, z przewagą mężczyzn) lub w średnim wieku (ALK-). Postaci układowe z objawami ogólnymi choroby (75%), uogólnioną limfadenopatią i zajęciem okolic pozawęzłowych, w tym skóry (20%), kości i tkanek miękkich (17%). Mimo to większość chorych na ALCL ALK+ ma dobre rokowanie według IPI ze względu na młody wiek, dobry stan ogólny i prawidłowe wartości LDH. Do rzadkości należy zajęcie szpiku kostnego i krwi obwodowej. Rokowanie w postaciach ALK+ jest nie tylko lepsze niż w ALK-, ale nawet lepsze niż adjustowane do IPI rokowanie DLBCL (chłoniak rozlany z limfocytów B).

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (C-ALCL) występuje głównie u osób dorosłych, przeważnie u mężczyzn, i klinicznie manifestuje się pojedynczymi (80%) lub mnogimi (20%) guzami o średnicy 1–10 cm. Pojedyncze guzy ulegają samoistnej inwolucji w 1/3 przypadków. U około 10% chorych może dochodzić do wtórnego zajęcia okolicznych węzłów chłonnych – wówczas należy zawsze wykluczyć wtórne zajęcie skóry przez układową postać ALCL, HL lub MF CD30+. Mimo niepokojącego obrazu histopatologicznego, charakteryzującego się nasiloną atypią komórkową rokowanie w C-ALCL jest zwykle dobre, a ponad 90% chorych osiąga 10-letnie przeżycie.

Chemioterapia 6–8 cyklami według programu CHOP co 21 dni umożliwia uzyskanie remisji choroby u około 80% chorych. Dlatego standardem postępowania w ALCL ALK+ jest odstępianie od auto-HSCT jako konsolidacyjnej pierwszej linii leczenia i pozostawienie tej opcji jedynie w przypadku nawrotów po uprzednim

zastosowaniu drugiej linii leczenia na podstawie schematów zawierających związki platyny i/lub BV (brentuksymab vedotin). Leczenie postaci ALK- powinno przebiegać według strategii przyjętej dla PTCL-NOS.

Duże nadzieje dalszej poprawy wyników leczenia u chorych na ALCL wiąże się z zastosowaniem BV, a także przeciwciał anty-CD25 (daklizumab) i anty-CD4 (zanolimumab). W ALCL ALK+ duże nadzieje pokłada się też w inhibitorze kinazy ALK (kryzotynib), którego skuteczność w nawrotowych postaciach ALCL w monoterapii potwierdzono u 8 z 9 leczonych chorych. Obecnie trwają badania kliniczne III fazy z wykorzystaniem kryzotynibu u chorych na nawrotowe ALCL (NCT00939770), w tym także po allo-HSCT (NCT01606878, NCT01524926). Rzadka odmiana ALCL ALK- gruczołu piersiowego po wszczępieniu implantów ma zwykle łagodny przebieg (postać wysiękowa) i wymaga jedynie ich usunięcia.

W C-ALCL pojedyncze guzy można leczyć poprzez wycięcie chirurgiczne lub za pomocą RTH w dawce 30–46 Gy (frakcja 2 Gy) z 2–3-centymetrowym marginesem skóry niezmienionej wokół guza. Całkowite remisje osiąga się 95% przypadków. W około 44% obserwowane są także samoistne całkowite lub częściowe remisje guzów (po 1 tygodniu lub 6 miesięcy od wystąpienia zmiany).

### Oceniana technologia medyczna

**Tabela 21. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną kryzantaspaza (Erwinse) w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
kryzantaspaza	Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę	5 fiol.	5060146290302

### Podsumowanie technologii alternatywnych

Podsumowując, na podstawie dostępnych informacji, można wskazać, że komparatorem dla produktu leczniczego Erwinase stosowanego wraz z polichemioterapią u pacjentów z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości (alergii klinicznej lub „cichej inaktywacji”) na pegylowaną L-asparaginazę jest brak kontynuacji L-asparaginazy w polichemioterapii.

Ekspert kliniczny zwrócił uwagę, że w przypadku braku dostępu do produktów leczniczych zawierających L-asparaginazę nie ma możliwości ich zastąpienia i pełnego leczenia pacjentów z chłoniakami limfoblastycznymi T- i preB-komórkowymi.

Powyższe dotyczy również analpastycznego chłoniaka wielkokomórkowego.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie pierwotne w populacji chorych z chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym:

- 1 badanie (Bergeron 2015) w populacji chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na podawaną w schemacie chemioterapii L-asparaginazę *E. coli*.

Ponadto analizę skuteczności i bezpieczeństwa rozszerzono o 3 badania włączone do analizy weryfikacyjnej Agencji OT.4352.1.2016, tj. Plourde 2014, Tong 2014 i Vrooman 2015, w których przedstawiono wyniki dla kryzantaspazy w leczeniu pacjentów z ALL. Badanie Plourde 2014 uwzględniało szerszą populację chorych niż to wynika z wnioskowanego wskazania, tj. pacjentów po wystąpieniu nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę.

W wyniku bieżącego wyszukiwania odnaleziono ponadto 1 opis przypadku (Nussbaum 2016) odnoszący się do bezpieczeństwa stosowania asparaginazy, w tym L-asparaginazy Erwinia (kryzantaspazy).

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

Na podstawie danych z ChPL Erwinase, dwa najczęściej występujące działania niepożądane to:

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

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

Działania niepożądane są zwykle odwracalne.

## **Podsumowanie rekomendacji klinicznych**

### Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

L-asparaginaza nie jest wymieniana jako standardowa opcja terapeutyczna w leczeniu chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (NCI ALCL 2016, ESMO 2015, NCCN ALCL 2014, SIE-SIES-GITMO 2014). W wytycznych pediatrycznych National Cancer Institute z 2016 r. (NCI 2016) L-asparaginaza wymieniona jest w schemacie DECAL (deksametazon, etopozyd, cisplatyna, cytarabina, L-asparaginaza) w terapii postaci przetrwałej lub odpornej na leczenie. Przy czym, wytyczne wskazują na brak określonej, standardowej metody leczenia opornego na leczenie anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek. Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę/ pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli* i stosowania kryzantaspazy.

### Chłoniak nieziarniczny (grudkowy)

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

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

### Chłoniak limfoblastyczny

Odnalezione dane literaturowe oraz wytyczne kliniczne wskazują, że w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego stosowane są schematy zgodne z terapią ostrej białaczki limfoblastycznej.

W związku z powyższym, w ramach niniejszego opracowania przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia ALL u dzieci zebrane w ramach analizy weryfikacyjnej: „Wniosek o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4352.1.2016 oraz wytyczne NCCN 2016 i NCI 2016 zaktualizowane po dacie przeglądu przeprowadzonego w ramach powyższego opracowania.

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

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

Amerykańskie wytyczne (NCCN 2016, 2015) precyzyjnie określają kryteria wstrzymania/wznowy stosowania L-asparaginazy oraz zamiany pegylowanej L-asparaginazy na kryzantaspazę. Kryzantaspazę rutynowo stosuje się w drugiej linii u pacjentów, u których wystąpiły ogólnoustrojowe reakcje alergiczne lub anafilaksja po zastosowaniu pegylowanej L-asparaginazy.

Opracowanie EHA 2016 dotyczy identyfikacji klinicznej nadwrażliwości i cichej inaktywacji oraz postępowania w przypadku ich wystąpienia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości o stopniu nasilenia 2–4 lub

cichej inaktywacji, należy zmienić typ asparaginazy. U pacjentów przyjmujących natywną L-asparaginazę *E. coli* można zmienić preparat na pegylowaną L-asparaginazę *E. coli* lub kryzantaspazę, a u pacjentów przyjmujących pegylowaną L-asparaginazę *E. coli* na kryzantaspazę.

### Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Produkty zawierające substancję czynną kryzantaspazę są obecnie wydawane pacjentowi bezpłatnie w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym: C.78 – OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA (ICD-10 C91.0) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli* (wskazanie rejestracyjne), w ramach grupy limitowej 1146.0, Crisantaspassum. We wskazaniu zarejestrowanym produkt Erwinase został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Polsce 27 lipca 2015 r. (ChPL Erwinase) i decyzją Ministra Zdrowia jest on refundowany w tym wskazaniu od 1 lipca 2016 r. (Obwieszczenie MZ).

**Tabela 22. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną kryzantaspaza na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.**

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (w PLN)	CHB (w PLN)	WLF (w PLN)	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	PO	WDŚ (w PLN)
Kryzantaspaza	Erwinase, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiol., 5060146290302	1146.0, Crisantaspassum	14 580,00	15 309,00	15 309,00	C.78.	bezpłatny	0,00

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 6. Źródła

- AOTM-RK-431-14/2014** „Erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9, C83.5”. Raport nr: AOTM-RK-431-14/2014, Warszawa, kwiecień 2014 r. – wydanie rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C82.9, C83.5 (chłoniak nieziarniczy, nieokreślony i chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany))
- Bergeron 2015** Bergeron, C. 2015. Treatment of Childhood T-Cell Lymphoblastic Lymphoma-Long-Term Results of the SFOP LMT96 Trial. *Pediatric Blood and Cancer* 62:2150-2156.
- ChPL Erwinase** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erwinase®, stan na styczeń 2016
- EHA 2016** van der Sluis IM et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016 Mar;101(3):279-85. doi: 10.3324/haematol.2015.137380.
- ESMO 2014** M. Dreyling, M. Ghielmini, R. Marcus, G. Salles, U. Vitolo5 & M. Ladetto on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii76–iii82, 2014
- ESMO 2015** F. d'Amore, P. Gaulard, L. Trümper, P. Corradini, W.-S. Kim5, L. Specht, M. Bjerregaard Pedersen1 & M. Ladetto7, on behalf of the ESMO Guidelines Committee Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice, Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v108–v115, 2015
- Giebel 2015** Giebel S., 2015. „Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne” w: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., 2015. *Onkologia Kliniczna*, tom III, s. 1160, VM Media, Gdańsk
- Lech-Marañda 2015** Lech-Marañda E., 2015. „Chłoniak grudkowy” w: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., 2015. *Onkologia Kliniczna*, tom III, s. 1257, VM Media, Gdańsk
- NCCN ALCL 2015** Non-Hodgkin's Lymphomas. Pheripheral T-cell Lymphomas, Version 2.2015. NCCN Clinical Pactice Guidelines in Oncology.
- NCCN ALL 2015** Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2015. NCCN Clinical Pactice Guidelines in Oncology.
- NCCN ALL 2016** Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2016. NCCN Clinical Pactice Guidelines in Oncology.
- NCCN 2014** Non-Hodgkin's Lymphomas. Follicular Lymphoma, Version 4.2014. NCCN Clinical Pactice Guidelines in Oncology.
- NCCN LBL 2014** Non-Hodgkin's Lymphomas. Lymphoblastic Lymphoma. Version 4.2014. NCCN Clinical Pactice Guidelines in Oncology.
- NCI ALCL 2016** Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, Anaplastic Large Cell Lymphoma, [http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#section/\\_330](http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#section/_330)
- NCI ALL 2016, 2015** Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment—for health professionals (PDQ®) <http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq> [dostęp: 29.02.2016]
- NCI FL 2016** Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, Rare NHL Occurring in Children, Pediatric Follicular Lymphoma, [http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#link/\\_855](http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#link/_855)
- NCI LBL 2016** Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, Lymphoblastic Lymphoma, [http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#section/\\_322](http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#section/_322)
- Nussbaum 2016** Nussbaum, V. 2016. Hyperammonemia secondary to asparaginase: A case series. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 22:161-164.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68)
- OT.4352.1.2016** „Wniosek o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4352.1.2016. Data ukończenia: 11.03.2016 r.
- Plourde 2014** Plourde, P. V. 2014. Safety profile of asparaginase Erwinia chrysanthemii in a large compassionate-use trial. *Pediatric Blood and Cancer* 61:1232-1238.
- PTOK 2011** Kowalczyk J. Ostra białaczka limfoblastyczna. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.
- SEOM 2015** Rodríguez-Abreu D, Llanos Muñoz M, Provencio Pulla M, Rueda Domínguez A, Isla Casado D; Spanish Society of Medical Oncology, SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma, *Clin Transl Oncol* (2015) 17:1014–1019
- SIE-SIES-GITMO 2014** P. Corradini, M. Marchetti, G. Barosi, A. Billio, A. Gallamini5, S. Pileri6, N. Pimpinelli, G. Rossi, P. L. Zinzani & S. Tura, SIE-SIES-GITMO Guidelines for the management of adult peripheral T- and NK-cell lymphomas, excluding mature T-cell leukaemias, *Annals of Oncology* 25: 2339–2350, 2014
- Sokołowska-Wojdyło 2015** Sokołowska-Wojdyło M., 2015. „Pierwotne chłoniaki skóry” w: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., 2015. *Onkologia Kliniczna*, tom III, s.1348, VM Media, Gdańsk

- Szczeklik 2013** Podręcznik chorób wewnętrznych. Rok wydania: 2013 r., Wydawca: Medycyna Praktyczna
- Tong 2014a** Tong, W. H., R. Pieters, G. J. Kaspers, D. M. te Loo, M. B. Bierings, B. C. van den, W. J. Kollen, W. C. Hop, C. Lanvers-Kaminsky, M. V. Relling, W. J. Tissing, and d. S. van, I. 2014. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 123:2026-2033.
- Tong 2014b** Tong, W. H., R. Pieters, H. A. de Groot-Kruseman, W. C. Hop, J. Boos, W. J. Tissing, and d. S. van, I. 2014. The toxicity of very prolonged courses of PEGasparaginase or Erwinia asparaginase in relation to asparaginase activity, with a special focus on dyslipidemia. *Haematologica* 99:1716-1721.
- Vrooman 2015** Vrooman, L. M., I. I. Kirov, Z. E. Dreyer, M. Kelly, N. Hijjiya, P. Brown, R. A. Drachtman, Y. H. Messinger, A. K. Ritchey, G. A. Hale, K. Maloney, Y. Lu, P. V. Plourde, and L. B. Silverman. 2016. Activity and Toxicity of Intravenous Erwinia Asparaginase Following Allergy to E. coli-Derived Asparaginase in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* 63:228-233.
- Walewski 2011** Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok
- Warzocha 2011** Krzysztof Warzocha, Ewa Lech-Marańda, Diagnostyka i leczenie chłoniaków niezaiarniczych. *Postępy Nauk Medycznych* 7/2011, s. 567-576
- Warzocha 2015** Warzocha K., 2015. „Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK” w: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., 2015. *Onkologia Kliniczna*, tom III, s.1348, VM Media, Gdańsk
- WHO** Strona internetowa World Health Organisation [<http://www.who.int/en/>]
- Wróbel 2011** Wróbel G. Niezaiarnicze chłoniaki złośliwe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 03.08.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#52	Search (((("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh] OR (((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin**")) AND ((lymphoma) OR lymphomas))) OR non-hodgkin lymphoma) OR (((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic) OR lymphoblastic lymphoma) OR (((((lymphoma) OR lymphomas) AND non-follicular) OR non-follicular lymphoma) OR ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR (((((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic) AND precursor) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma)))) AND (((((((((((((((("Asparaginase"[Mesh] OR asparaginase) OR asparagine deaminase) OR L-asparagin*) OR erwinase) OR erwinaze) OR "Erwinia"[Mesh]) OR erwinia chrysanthemi) OR "Pectobacterium chrysanthemi"[Mesh]) OR Pectobacterium chrysanthemi) OR Dickeya dadantii) OR Erwinia carotovora) OR Pectobacterium parthenii) OR colaspase) OR paronal) OR Crasnitin) OR Kidrolase) OR Leunase) OR Elspar) Filters: Publication date from 2014/02/01	210
#51	Search (((("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh] OR (((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin**")) AND ((lymphoma) OR lymphomas))) OR non-hodgkin lymphoma) OR (((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic) OR lymphoblastic lymphoma) OR (((((lymphoma) OR lymphomas) AND non-follicular) OR non-follicular lymphoma) OR ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR (((((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic) AND precursor) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma)))) AND (((((((((((((((("Asparaginase"[Mesh] OR asparaginase) OR asparagine deaminase) OR L-asparagin*) OR erwinase) OR erwinaze) OR "Erwinia"[Mesh]) OR erwinia chrysanthemi) OR "Pectobacterium chrysanthemi"[Mesh]) OR Pectobacterium chrysanthemi) OR Dickeya dadantii) OR Erwinia carotovora) OR Pectobacterium parthenii) OR colaspase) OR paronal) OR Crasnitin) OR Kidrolase) OR Leunase) OR Elspar)	1768
#50	Search (((((((((((((((("Asparaginase"[Mesh] OR asparaginase) OR asparagine deaminase) OR L-asparagin*) OR erwinase) OR erwinaze) OR "Erwinia"[Mesh]) OR erwinia chrysanthemi) OR "Pectobacterium chrysanthemi"[Mesh]) OR Pectobacterium chrysanthemi) OR Dickeya dadantii) OR Erwinia carotovora) OR Pectobacterium parthenii) OR colaspase) OR paronal) OR Crasnitin) OR Kidrolase) OR Leunase) OR Elspar	8348
#49	Search Elspar	4988
#48	Search Leunase	4988
#47	Search Kidrolase	4988
#46	Search Crasnitin	4988
#45	Search paronal	4988
#44	Search colaspase	4989
#43	Search Pectobacterium parthenii	425
#42	Search Erwinia carotovora	1116
#41	Search Dickeya dadantii	115
#40	Search Pectobacterium chrysanthemi	425
#39	Search "Pectobacterium chrysanthemi"[Mesh]	387
#38	Search erwinia chrysanthemi	768
#37	Search "Erwinia"[Mesh]	1552
#36	Search erwinaze	3
#35	Search erwinase	4989
#34	Search L-asparagin*	3184
#33	Search asparagine deaminase	5006
#32	Search asparaginase	4988
#31	Search "Asparaginase"[Mesh]	3973
#30	Search (((("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh] OR (((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin**")) AND ((lymphoma) OR lymphomas))) OR non-hodgkin lymphoma) OR (((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic) OR lymphoblastic lymphoma) OR (((((lymphoma) OR lymphomas) AND non-follicular) OR non-follicular lymphoma) OR ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR (((((((lymphoma) OR lymphomas) AND lymphoblastic) AND precursor) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma))))	127366
#29	Search ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR (((((((lymphoma) OR lymphomas) AND	24094



ID	Kwerenda	Trafienia
	lymphoblastic)) AND precursor)) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma)	
#28	Search ((((((lymphoma) OR lymphomas)) AND lymphoblastic)) AND precursor)) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma	24094
#27	Search Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma	23979
#26	Search ((((((lymphoma) OR lymphomas)) AND lymphoblastic)) AND precursor	24094
#25	Search precursor	167095
#23	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	23637
#22	Search ((((((lymphoma) OR lymphomas)) AND non-follicular)) OR non-follicular lymphoma	30
#21	Search non-follicular lymphoma	29
#20	Search (((lymphoma) OR lymphomas)) AND non-follicular	30
#19	Search non-follicular	136
#18	Search ((((((lymphoma) OR lymphomas)) AND lymphoblastic)) OR lymphoblastic lymphoma	28707
#17	Search lymphoblastic lymphoma	28502
#16	Search (((lymphoma) OR lymphomas)) AND lymphoblastic	28707
#15	Search lymphoblastic	38483
#14	Search (((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin*") AND ((lymphoma) OR lymphomas))) OR non-hodgkin lymphoma	103258
#13	Search non-hodgkin lymphoma	96401
#12	Search (((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin*") AND ((lymphoma) OR lymphomas)	51184
#11	Search (lymphoma) OR lymphomas	234064
#10	Search lymphomas	234064
#9	Search lymphoma	227889
#8	Search (((((((non-hodgkin) OR non-hodgkin*) OR nonhodgkin) OR nonhodgkin*) OR "non hodgkin") OR "non hodgkin*")	51229
#7	Search "non hodgkin*"	39751
#6	Search "non hodgkin"	39751
#5	Search nonhodgkin*	122
#4	Search nonhodgkin	33
#3	Search non-hodgkin*	51154
#2	Search non-hodgkin	39751
#1	Search "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	89404

## EMBASE 03.08.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp nonhodgkin lymphoma/	123627
2	non-hodgkin.af.	17939
3	"non-hodgkin*".af.	42594
4	nonhodgkin.af.	48130
5	"nonhodgkin*".af.	48183
6	non hodgkin.af.	17939
7	"non hodgkin*".af.	42594
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	59637
9	lymphoma.af.	217602
10	"lymphoma*".af.	223650
11	9 or 10	223650
12	8 and 11	59546
13	nonhodgkin lymphoma.af.	48115

ID	Kwerenda	Trafienia
14	1 or 12 or 13	128894
15	exp lymphoblastoma/	2299
16	lymphoblastic.af.	51151
17	11 and 16	12947
18	lymphoblastic lymphoma.af.	2077
19	15 or 17 or 18	13550
20	non-follicular.af.	212
21	11 and 20	83
22	non-follicular lymphoma.af.	27
23	21 or 22	83
24	exp acute lymphoblastic leukemia/	36082
25	precursor.af.	170592
26	11 and 16 and 25	1371
27	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma.af.	439
28	24 or 26 or 27	37030
29	14 or 19 or 23 or 28	161408
30	exp asparaginase/	8401
31	asparaginase.af.	9476
32	asparagine deaminase.af.	0
33	"L-asparagin*".af.	2547
34	erwinase.af.	107
35	erwinaze.af.	23
36	exp Erwinia/	1586
37	exp pectobacterium chrysanthemi/	308
38	erwinia chrysanthemi.af.	676
39	pectobacterium chrysanthemi.af.	316
40	Dickeya dadantii.af.	121
41	Erwinia carotovora.af.	693
42	Pectobacterium parthenii.af.	0
43	colaspase.af.	7
44	paronal.af.	20
45	Crasnitin.af.	45
46	Kidrolase.af.	63
47	Leunase.af.	30
48	Elspar.af.	148
49	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48	12305
50	29 and 49	5456
51	limit 50 to yr="2014 -Current"	989
52	limit 51 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	230
53	51 not 52	759

## Cochrane 03.08.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees	1323

ID	Kwerenda	Trafienia
#2	"non-hodgkin" (Word variations have been searched)	2163
#3	non-hodgkin* (Word variations have been searched)	2228
#4	nonhodgkin (Word variations have been searched)	408
#5	nonhodgkin* (Word variations have been searched)	408
#6	non hodgkin (Word variations have been searched)	2500
#7	non hodgkin* (Word variations have been searched)	2629
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	2740
#9	"lymphoma" (Word variations have been searched)	6455
#10	lymphomas (Word variations have been searched)	887
#11	#9 or #10	6766
#12	#8 and #11	2522
#13	"non-Hodgkin lymphoma" (Word variations have been searched)	424
#14	#1 or #12 or #13	2938
#15	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	828
#16	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma (Word variations have been searched)	839
#17	"lymphoblastic lymphoma" (Word variations have been searched)	82
#18	"lymphoblastic" (Word variations have been searched)	1952
#19	#18 and #11	1089
#20	non-follicular lymphoma (Word variations have been searched)	2
#21	non-follicular (Word variations have been searched)	4
#22	#21 and #11	3
#23	"precursor" (Word variations have been searched)	3645
#24	#23 and #18 and #11	845
#25	#15 or #16 or #24 or #17 or #19 or #20 or #22	1092
#26	#14 or #25	3812
#27	MeSH descriptor: [Asparaginase] explode all trees	218
#28	"asparaginase" (Word variations have been searched)	460
#29	"asparagine deaminase" (Word variations have been searched)	0
#30	L-asparagin* (Word variations have been searched)	192
#31	erwinase (Word variations have been searched)	4
#32	erwinaze (Word variations have been searched)	0
#33	MeSH descriptor: [Erwinia] explode all trees	7
#34	erwinia chrysanthemi (Word variations have been searched)	8
#35	MeSH descriptor: [Pectobacterium chrysanthemi] explode all trees	1
#36	Pectobacterium chrysanthemi (Word variations have been searched)	2
#37	Dickeya dadantii (Word variations have been searched)	0
#38	Erwinia carotovora (Word variations have been searched)	1
#39	Pectobacterium parthenii (Word variations have been searched)	0
#40	colaspase (Word variations have been searched)	0
#41	paronal (Word variations have been searched)	0
#42	Crasnitin (Word variations have been searched)	2
#43	Kidrolase (Word variations have been searched)	0
#44	Leunase (Word variations have been searched)	3
#45	Elspar (Word variations have been searched)	1
#46	#27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45	460
#47	#26 and #46	237

ID	Kwerenda	Trafienia
#48	#26 and #46 Publication Year from 2014 to 2016	27

## 7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 23. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Bi, X. W., W. Q. Jiang, W. W. Zhang, J. J. Huang, Y. Xia, Y. Wang, P. Sun, and Z. M. Li. 2015. Treatment outcome of patients with advanced stage natural killer/T-cell lymphoma: elucidating the effects of asparaginase and postchemotherapeutic radiotherapy. <i>Ann. Hematol.</i> 94:1175-1184.	Populacja pacjentów z chłoniakiem z komórek NK/T. Populacja pediatryczno-dorośla. Mediana wieku: 41 lat (zakres: 11–77 lat). Nie podano jaką część populacji stanowią pacjenci poniżej 18 r.ż.
Burkhardt, B. 2016. Current status and future directions of T-lymphoblastic lymphoma in children and adolescents. <i>British Journal of Haematology</i> 173:545-559.	Przegląd autorski badań.
Cairo, M. S. 2016. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: State of the science. <i>British Journal of Haematology</i> 173:507-530.	Przegląd autorski badań.
Chaudhary, R. K., V. R. Bhatt, and J. M. Vose. 2015. Management of extranodal natural killer/t-cell lymphoma, nasal type. <i>Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 15:245-252.	Przegląd autorski badań.
Coiffier, B. 2014. Therapeutic options in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. <i>Cancer Treatment Reviews</i> 40:1080-1088.	Przegląd autorski badań.
Dong, L.-H. 2016. Sequential DICE combined with L-asparaginase chemotherapy followed by involved field radiation in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal and extranodal NK/T-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 57:1600-1606	Populacja pacjentów z chłoniakami z komórek NK/T, typu nosowego i pozawęzłowego. Populacja mieszana: pediatryczno-dorośla. Nie wskazano jaką część stanowią pacjenci poniżej 18 r.ż. Mediana wieku w subpopulacji ≤60 lat wynosiła 41 lat (91,1%) w grupie RT i 30 lat (90,9%) w grupie SCRT.
Emadi, A. 2014. Asparaginase in the treatment of non-ALL hematologic malignancies. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 73:875-883.	Przegląd autorski badań.
Gui, W. 2015. Successful treatment with L-asparaginase-based regimen for primary pulmonary NK/T cell lymphoma: A case report and review of the literature. <i>Clinical Respiratory Journal</i> 9:493-496.	Dorosły pacjent (39 lat) z pierwotnym płucnym chłoniakiem z komórek NK/T.
Guo, X. 2015. Childhood hepatosplenic T-cell lymphoma with skin involvement. <i>Indian Pediatrics</i> 52:427-428.	L-asparaginaza podana w pierwszej linii leczenia. Nieokreślone pochodzenie L-asparaginazy.
Hochberg, J. 2016. Adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> 173:637-650.	Przegląd autorski badań.
Kim, J. K. 2014. Case series of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. <i>Blood Research</i> 49:270-274.	Trzej pacjenci dorośli (46, 65 i 44 lata).
Kobayashi, R. 2015. Treatment of pediatric lymphoma in Japan: Current status and plans for the future. <i>Pediatrics International</i> 57:523-534.	Przegląd autorski badań.
Kose, D., Y. Paksoy, Y. Koksak, and E. Unal. 2014. Neurological complication of non Hodgkin lymphoma in childhood: experience from a single center in Turkey. <i>Childs Nerv. Syst.</i> 30:639-645.	Opis serii przypadków pediatrycznych, w tym L-asparaginazę otrzymywało jedynie 2 pacjentów z chłoniakami preT-komórkowymi. Pacjenci z anaplastycznymi chłoniakami wielokomórkowymi (n=3) nie otrzymywali L-asparaginazy w schematach leczenia.
Kothari, J., A. Thomas, and A. Goldstone. 2014. Pseudo hyponatraemia due to L-asparaginase-associated dyslipidaemia in T-cell lymphoblastic lymphoma. <i>BMJ Case Rep.</i> 2014.	Pacjent dorosły (22 lata).
Lehmann, L. 2016. Global Approach to Hematologic Malignancies. <i>Hematology/Oncology Clinics of North America</i> 30:417-432.	Przegląd autorski badań.
Li, B. 2016. Primary T-cell lymphoblastic lymphoma in the middle ear. <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</i> 82:March.	W chemioterapii inicjującej podawano L-asparaginazę (łącznie 9 cykli chemoterapii). Pacjent jest w trakcie leczenia podtrzymującego, które nie zostało opisane w publikacji.
Li, J.-H. 2016. Primary Thyroid Extranodal NK/T-Cell Lymphoma Associated with Good Outcome: A Case Report and Literature Review. <i>Medicine</i>	Opis przypadku pozawęzłowego chłoniaka z komórek NK/T, typu nosowego.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
(United States) 95: no.	
Liang, W. 2014. Combination of gemcitabine, l-asparaginase, and oxaliplatin (GELOX) is superior to EPOCH or CHOP in the treatment of patients with stage IE/IIe extranodal natural killer/T cell lymphoma: A retrospective study in a cohort of 227 patients with long-term follow-up. <i>Medical Oncology</i> 31: no.	Populacja mieszana: pediatryczno-dorośla. Mediana wieku określona: 44 lata (zakres: 17–80 lat). Nie określony udział pacjentów w wieku poniżej 18 r.ż.
Michaux, K. 2016. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 63:1214-1221.	W schematach leczenia nie stosowano kryzantaspazy.
Pillon, M., M. Arico, L. Mussolin, E. Carraro, V. Conter, A. Sala, S. Buffardi, A. Garaventa, P. D'Angelo, N. L. Lo, N. Santoro, M. Piglione, A. Lombardi, F. Porta, S. Cesaro, M. L. Moleti, F. Casale, R. Mura, E. S. d'Amore, G. Basso, and A. Rosolen. 2015. Long-term results of the AIEOP LNH-97 protocol for childhood lymphoblastic lymphoma. <i>Pediatr. Blood Cancer</i> 62:1388-1394.	W badaniu zastosowano L-asparaginazę z E. coli
Place, A. E. 2014. Therapeutic approaches to haematological malignancies in adolescents and young adults. <i>British Journal of Haematology</i> 164:3-14.	Przegląd autorski badań.
Rota, E. 2016. Iatrogenic Coagulopathy and the Development of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after L-asparaginase Chemotherapy. <i>Journal of Clinical Imaging Science</i> 6: no.	Pacjent dorosły (65 lat).
Sandlund, J. T. 2015. Uncommon non-Hodgkin lymphomas of childhood: Pathological diagnosis, clinical features and treatment approaches. <i>British Journal of Haematology</i> 169:631-646.	Przegląd autorski badań.
Shao, Y. 2015. Topotecan combined with Ifosfamide, Etoposide, and l-asparaginase (TIEL) regimen improves outcomes in aggressive T-cell lymphoma. <i>Medical Oncology</i> 32:1-5.	Populacja mieszana, pediatryczno-dorośla. Średni wiek pacjentów: 44,4 roku (zakres: 15-77 lat). Nie podano jaką część stanowili pacjenci poniżej 18 r.ż. W leczeniu stosowano L-asparaginazę z E. coli.
Shustov, A. R. 2016. Extranodal natural killer T-cell lymphoma-new profiling, old tricks. <i>The Lancet Oncology</i> 17:271-273.	Przegląd autorski badań.
Stone, J. B. 2016. Cancer-treatment-induced neurotoxicity-focus on newer treatments. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> 13:92-105	Przegląd autorski badań.
Sun, X., Z. Zhen, J. Zhu, J. Wang, S. Lu, Y. Xia, F. Sun, Y. Chen, F. Zhang, R. Cai, P. Li, and X. Guo. 2014. [Outcomes of modified NHL-BFM-90 protocol for children and adolescents with lymphoblastic lymphoma]. <i>Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi</i> 35:1083-1089.	Publ kacja w języku chińskim.
Suzuki, R. 2014. Pathogenesis and Treatment of Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma. <i>Seminars in Hematology</i> 51:42-51.	Przegląd autorski badań.
Tse, E. 2014. Allogeneic haematopoietic SCT for natural killer/T-cell lymphoma: A multicentre analysis from the Asia Lymphoma Study Group. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 49:902-906.	Populacja mieszana: pediatryczno-dorośla. Mediana wieku określona: 40,5 lat (zakres: 17–57 lat). Nie określony udział pacjentów w wieku poniżej 18 r.ż.
Tse, E. and Y. L. Kwong. 2014. Management of advanced NK/T-cell lymphoma. <i>Curr. Hematol. Malig. Rep.</i> 9:233-242.	Przegląd autorski badań
Uzunova, L. 2016. Update on non-Hodgkin lymphoma in children. <i>Paediatrics and Child Health (United Kingdom)</i> 26:57-62.	Przegląd autorski badań.
Wang, H. 2014. Advances of treatment for nature killer/T-cell lymphoma. <i>Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi / Zhongguo bing li sheng li xue hui = Journal of experimental hematology / Chinese Association of Pathophysiology</i> 22:1453-1458.	Publ kacja w języku chińskim.
Yong, W. 2016. Clinical study of l-asparaginase in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. <i>Hematological Oncology</i> 34:61-68.	Przegląd autorski badań dotyczących schematów leczenia pacjentów z pozawęzłowym chłoniakami z komórek NK/T, typu nosowego.
Zhang, D.-F. 2015. Clinical Efficacy of L-Asparaginasum Combined with CHOP for Treating Patients with Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma. <i>Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi / Zhongguo bing li sheng li xue hui = Journal of experimental hematology / Chinese Association of Pathophysiology</i> 23:1034-1038.	Publ kacja w języku chińskim.
Zhang, L. 2016. Five-year analysis from phase 2 trial of "sandwich" chemoradiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. <i>Cancer Medicine</i> 5:33-40.	Populacja pacjentów z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek NK/T, typu nosowego. Mediana wieku: 43,5 roku (zakres: 18–74 lat).

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Zhang, Y. 2016. Therapeutic options in peripheral T cell lymphoma. Journal of Hematology and Oncology 9:no.	Przegląd autorski badań.

### 7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji

1. „Erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9, C83.5”. Raport nr: AOTM-RK-431-14/2014, Warszawa, kwiecień 2014 r. – wydanie rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C82.9, C83.5 (chłoniak niezłośliwy, nieokreślony i chłoniaki niezłośliwe rozlane: limfoblastyczny (rozłany)).
2. „Wniosek o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4352.1.2016. Data ukończenia: 11.03.2016 r.
3. „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)”. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-430-4/2014. Warszawa, 1 sierpnia 2014 r.
4. „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-431-28/2013. Warszawa, 17 październik 2013

### 7.4. Opisy i serie przypadków

Dane bibliograficzne publikacji	Liczba pacjentów
Nussbaum V., 2016. Hyperammonemia secondary to asparaginase: a case series.	1 pacjent