



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.430.10.2018

Data ukończenia: 21.11.2018

Wykaz skrótów

AIAT	aminotransferaza alaninowa
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphocytic leukemia)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ASP	asparaginaza
ATIII	antytrombina III
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
CCR	Całkowita remisja choroby (ang. Complete continuous remission)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DSF	Przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival)
E.coli-ASP	L-asparaginaza otrzymywana z Escherichia coli
EFS	przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (ang. Event-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
Erwinia-ASP	L-asparaginaza izolowana z Erwinia chryzantemii
FD	dawka ustalona (ang. fixed dose)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food Drug Administration)
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja Dziesiąta
ID	dawka zindywidualizowana (ang. individualized dose)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPZ	Karta Problemu Zdrowotnego (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31c ust. 2 ustawy o świadczeniach)
L-ASP	L-asparaginaza
MAAT	test aktywności asparaginazy (ang. medac-asparaginase-activity-test)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NSAA	najniższy poziom aktywności asparaginazy w surowicy (ang. nadir serum asparaginase activity)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Całkowite przeżycie (ang. overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PEG-ASP	pegylowana postać L-asparaginazy natywnej, otrzymywanej z Escherichia coli
PO	poziom odpłatności
PRES	zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)
PT	czas protrombinowy (ang. prothrombin time)
PTT	czas częściowej trombolastyny (ang. partial thromboplastin time)

RCT	badanie z randomizacją (ang. Randomized Clinical Trials)
RFS	Przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. Recurrence free survival)
Rozporządzenie MZ ws. raportu	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie sposobu i procedury przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2014 r., poz. 1849)
RC-HPLS	wysokosprawna chromatografia cieczowa z wykorzystaniem odwróconego układu faz (ang. reversed phase high-performance liquid chromatography)
RPLS	zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy)
RR	ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (ang. Relative Risk Ratio)
SD	odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation)
TBG	globulina wiążąca tyroksynę (ang. thyroxine-binding globulin)
Technologia	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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
TTR	Czas do wznowy choroby (ang. Time to relapse)
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Streszczenie wykonawcze	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje Agencji	17
5. Problem decyzyjny	19
5.1. Problem zdrowotny.....	19
5.1.1. Metody oznaczania aktywności L-asparaginazy	22
5.1.1.1. Test MAAT	22
5.2. Oceniana technologia medyczna	23
5.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	23
5.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie	26
5.2.3. Opinie ekspertów klinicznych.....	26
5.2.3.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	27
5.2.3.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia	27
5.2.3.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli	28
5.2.3.4. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego.....	28
5.2.3.5. Opinie własne ekspertów w przedmiotowym zleceniu.....	28
5.2.3.6. Wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej procedury diagnostycznej.....	28
5.2.3.7. Technologie alternatywne	29
5.2.3.8. Skuteczność dostępnych metod monitorowania aktywności L-ASP	29
5.3. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	30
5.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	30
5.3.2. Przegląd rozwiązań międzynarodowych.....	34
5.3.3. Raporty HTA	34
6. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	37
6.1. Opis metodyki.....	37
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	37
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	37
6.3. Wyniki.....	40
6.3.1. Badania pierwotne	40
6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	41
6.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	42
7. Analiza ekonomiczna	43

8. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	44
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	44
8.2. Opinia prezesa NFZ	45
8.3. Wskazanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych według KPZ	46
8.4. Analiza realizacji świadczeń.....	46
8.5. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji.....	48
9. Ocena proponowanego sposobu finansowania	54
10. Ograniczenia analizy	56
11. Piśmiennictwo	57
12. Załączniki.....	59
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji (przeglądy systematyczne).....	59
12.2. Strategie wyszukiwania publikacji (badania RCT)	65
12.3. Diagram selekcji badań (przeglądy systematyczne).....	70
12.4. Publikacje wykluczone – przeglądy systematyczne.....	70
12.5. Diagram selekcji badań RCT	71
12.6. Publikacje wykluczone – badania RCT	71
12.7. Inne.....	72

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

01.06.2018, ASG.4082.55.201BIK.1173644.JCM

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
 - usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wyspospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie wykonawcze

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn.zm.), pismem z dnia **01.06.2018 r.**, znak: ASG.4082.55.201BIK.1173644.JCM, Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji dla zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej, dotyczącego monitorowania aktywności L-asparaginazy (L-ASP) u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi (wskazania wg kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9), jako świadczenie gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Wraz ze zleceniem przekazano Kartę Problemu Zdrowotnego (KPZ).

Aktualnie przedmiotowe świadczenie, zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia **Nr 102/2018/DGL** z dnia 28.09.2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapii, stanowiące przedmiot niniejszego opracowania analitycznego, jest finansowane ze środków publicznych. Świadczenie monitorowania aktywności L-asparaginazy zastało ujęte w załączniku nr 1j do wspomnianego zarządzenia w katalogu świadczeń wspomagających:

- 5.08.05.0000046 *Monitorowanie aktywności asparaginazy lub crisantaspazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka,*
- 5.08.05.0000047 *Monitorowanie aktywności asparaginazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pozostałych pacjentów dla specjalności medycznych (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 maja 2012 roku) hematologia oraz onkologia i hematologia dziecięca.*

Należy zaznaczyć, iż zarówno ocena skuteczności substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz monitorowanie ich działań niepożądanych stanowią część (całości) świadczenia związanego z leczeniem chemioterapią – wynika to z Charakterystyki Produktu Leczniczego. Jednakże, zgodnie z informacją zawartą w ChPL Erwinase „(...) ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy zaobserwowane wśród dzieci, optymalna dawka produktu leczniczego Erwinase może się różnić u różnych pacjentów. Stąd też zaleca się monitorowanie stężenia asparaginazy w celu dopasowania dawki. 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 przeciw białaczkowego. Dlatego może być wskazany pomiar poziomu asparaginazy.”

W rozdziale „Działania niepożądane” ChPL Oncaspar wskazano, iż „u niektórych pacjentów mogą się wytwarzać przeciwciała neutralizujące pegaspargazę bez towarzyszących klinicznych objawów nadwrażliwości. Jednakże przeciwciała te mogą prowadzić do mniej lub bardziej gwałtownej dezaktywacji, a więc i przyspieszonej eliminacji pegaspargazy („cicha dezaktywacja”). Zaleca się zatem sprawdzanie poziomu asparaginazy (szczegóły - patrz: Boos, J. et al.; Eur. J. Cancer 32A: 1544-50 (1996) lub Test Aktywności Asparaginazy (MAAT) w informacji o produkcie).”

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie „oceny leku Erwinase (kryzantaspaza) kod EAN: 5060146290302, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli” uznano za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza). W uzasadnieniu do stanowiska wskazano, iż wykonywanie badania oceniającego aktywność L-asparaginazy łączy się jednak z kosztami inkrementalnymi wynikającymi ze wzrostu populacji leczonych chorych.

W przedmiotowej sprawie Prezes Agencji wydał rekomendację pozytywną (nr 15/2016), popierając stanowisko Rady Przejrzystości. **W uzasadnieniu do rekomendacji wskazano na „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”.**

Zaznaczyć należy, że diagnostyka w ramach monitorowania skuteczności chemioterapii jest obecnie finansowana w sposób zryczałtowany. Wydzielenie monitorowania aktywności L-asparaginazy jako odrębnego świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w sytuacji gdy jest to element całości świadczenia związanego z leczeniem chemioterapią, będzie stanowić precedens (presja na finansowanie wszystkich badań diagnostycznych wchodzących w zakres monitorowania chemioterapeutyków).

Problem zdrowotny

ICD-10: C91 Białaczka limfatyczna

C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

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

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej nie ma jednoznacznej definicji rozdziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, jednakże w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartości 25%. Postacie wyróżnione przez WHO, takie jak postać Burkitta i ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, są zdefiniowane indywidualnie¹.

ICD-10: (C82-C85) Chłoniak nie-Hodgkina

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 cytotoxyczności (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%, limfoplazmocytozytowe – około 1% NHL².

Alternatywne technologie medyczne

„Aktualnie brak innych rozwiązań dostępnych i finansowanych ze środków publicznych³.”

Wytyczne kliniczne i rekomendacje

Odnalezione wytyczne i rekomendacje wskazują na zasadność monitorowania poziomu aktywności asparaginazy. Przy stosowaniu asparaginazy mogą pojawić się reakcje alergiczne związane z nadwrażliwością. Szczególne obawy budzą ogólnoustrojowe reakcje alergiczne stopnia 2 lub wyższego, pokrzywka lub anafilaksja, ponieważ epizody te mogą być związane z przeciwciałami neutralizującymi działanie asparaginazy i brakiem skuteczności. Objawy takie są wskazaniem do odstawienia tego typu asparaginazy, który spowodował reakcję i zamiany go na inny. Określenie poziomu aktywności asparaginazy w celu wykrycia nadwrażliwości, a w szczególności cichej inaktywacji, jest zalecane w pediatrii i u osób dorosłych.

Przegląd rozwiązań międzynarodowych

W wyniku przeszukania zasobów internetowych nie odnaleziono dokumentów odnoszących się do zagadnienia monitorowania poziomu L-asparaginazy ani „cichej inaktywacji”.

Raporty HTA

Odnaleziony raport HTA odnosi się do preparatu Spectrila. Autorzy raportu wskazują, iż leczenie można monitorować poprzez sprawdzenie najniższej aktywności asparaginazy w surowicy, mierzonej trzy dni po podaniu preparatu. Niskiemu poziomowi aktywności asparaginazy często towarzyszy pojawienie się przeciwciał przeciwko asparaginazie, a pomiaru poziomu aktywności asparaginazy w surowicy lub osoczu wykonuje się, aby wykluczyć przyspieszone zmniejszenie aktywności asparaginazy.

¹Raport AOTMiT nr: AOTM-OT-431-28/2013, „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzania roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C91.0” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

² Raport AOTMiT Nr: AOTM-OT-431-52/2-13, „Oksaliplatyna we wskazaniach chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony (C83.9), chłoniak nieziarniczy nieokreślony (C85.9), Talomid we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

³ Na podstawie KPZ dołączonej do zlecenia MZ

Skuteczność i bezpieczeństwo

Wyniki badania (Vrooman 2013), sugerują, że prospektywne monitorowanie rozwoju cichej inaktywacji (a nie tylko alergii klinicznej) i zmiany preparatu asparaginazy może poprawić wyniki leczenia. Pacjenci z „cichą inaktywacją”, u których dokonano zmiany preparatu asparaginazy osiągnęli wyższe wyniki leczenia w porównaniu z pacjentami, u których preparatu nie zmieniono odpowiednio 95% vs. 78% 5-letniego EFS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano odpowiedzi Prezesa NFZ zawierającej opinię w zakresie przedmiotowego zlecenia.

Zgodnie z Oceną Skutków Regulacji do Zarządzenie Nr 102/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia „Orientacyjny koszt leczenia **300** pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem nieziarniczym, w tym około 50 z grupy wysokiego ryzyka to ok. **129 tys. złotych** rocznie.”

Według danych przekazanych przez MZ wraz ze zleceniem – zawartych w KPZ, szacowana liczba pacjentów, u których będzie mogło być zastosowane przedmiotowe świadczenie wynosi ok. **300** pacjentów rocznie, a prognozowany roczny koszt realizacji wnioskowanego świadczenia może wynieść około **120 tys. zł** (bez uwzględniania kosztów transportu).

W ramach analiz przeprowadzonych przez analityków Agencji, szacowana liczba pacjentów, u których będzie mogło być zastosowane przedmiotowe świadczenie to w zależności od przyjętego scenariusza – pacjenci <18 r.ż.: **od 321 do 542** pacjentów rocznie, pacjenci ≥18 r.ż.: **od 34 do 114** pacjentów rocznie, zaś roczny koszt realizacji wnioskowanego świadczenia w zależności od przyjętego scenariusza może kształtować się na poziomie:

- pacjenci <18 r.ż. od **142 860 do 240 900 zł** rocznie,
- pacjenci ≥18 r.ż. od **12 240 do 26 520 zł** lub od **41 040 do 88 920 zł**.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn.zm.), pismem z dnia 01.06.2018, znak: ASG.4082.55.201BIK.1173644.JCM, Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji dla zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej, dotyczącego monitorowania aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi (wskazania wg kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9), jako świadczenie gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Wraz ze zleceniem przekazano Kartę Problemu Zdrowotnego (KPZ). Jednocześnie Prezes AOTMiT w odpowiedzi na pismo podsekretarza stanu, wskazał termin realizacji zlecenia: do 30 listopada 2018 roku. (wraz z wydaniem rekomendacji).

Agencja, działając na podstawie art. 31c ust. 3 pkt 2, wystąpiła w przedmiotowej sprawie do NFZ z prośbą o przekazanie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

W toku prac wystąpiono także do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie opinii, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, zgodnie z art. 31c ust. 3 pkt 1.

Charakterystyka leków stosowanych we wnioskowanym świadczeniu

Tabela 1. Rejestracja Asparaginasum, Crisantaspasum, Pegasparagasum na terenie RP

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa	Substancja czynna	Moc	Postać farmaceutyczna	Ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Typ procedury rejestracyjnej	Kod ATC***
medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH	Asparaginase 10000 medac ⁴	Asparaginasum	10 000 j.m.	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Bezterminowe	NAR*	L01XX02
	Asparaginase 5000 medac ⁵	Asparaginasum	5 000 j.m.	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Bezterminowe	NAR*	L01XX02
	Spectrila ⁶	Asparaginasum	10000 j.	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	b.d.	CEN**	L01XX02
Jazz Pharmaceuticals France SAS	Erwinase ⁷	Crisantaspasum	10 000 j.m./fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	2020-07-26	NAR*	L01XX02
Baxalta Innovations GmbH	Oncaspar ⁸	Pegasparagasum	750 j./ml	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji	b.d.	CEN**	L01XX24
				roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	b.d.	CEN**	L01XX24

*NAR - w procedurze narodowej produkty lecznicze dopuszczane są do obrotu w oparciu o przepisy ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 z późn. zm.) oraz w oparciu o rozporządzenia wykonawcze do tej ustawy.

**CEN – procedura centralna została ustanowiona na mocy Rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 roku pozwala na dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu na terenie wszystkich krajów Unii Europejskiej oraz krajów EFTA

***Kod ATC (ATC -The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) - klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna, kody L01XX – pozostałe leki przeciwnowotworowe, inne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 67), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: asparaginasum, crisantaspasum, pegasparagasum. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

⁴ Źródło: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20450>, dostęp: 19.10.2018 r.

⁵ Źródło: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10885>, dostęp: 19.10.2018 r.

⁶ Źródło: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36302>, dostęp: 19.10.2018 r.

⁷ Źródło: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33546>, dostęp: 19.10.2018 r.

⁸ Źródło: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=40374>, dostęp: 19.10.2018 r.

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu⁹

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5909990945528	1001.0, Asparaginasum	1933,20	2029,86	2029,86	bezpłatny	0
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5909990945429	1001.0, Asparaginasum	1393,20	1462,86	1462,86	bezpłatny	0
Crisantaspasum	Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m./fiolkę	5060146290302	1146.0, Crisantaspasum	14580,00	15309,00	15309,00	bezpłatny	0
Pegaspargasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./m	5909990950812	1033.0, Pegaspargasum	5130,00	5386,50	5386,50	bezpłatny	0

Objaśnienia skrótów: **UCZ** - urzędowa cena zbytu; **CHB** - cena hurtowa brutto; **WLF**- wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności; **WDS** - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

⁹Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r., dostęp: 19.10. 2018 r.

Tabela 3. Charakterystyka produktów leczniczych Asparaginase, Spectrila*, Erwinase i Oncaspar na podstawie ChPL

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie, kod EAN	Asparaginase 5000 medac ¹⁰ , 5000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990945528 Asparaginase 10000 medac ¹¹ , 10000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990945429	Spectrila 10000 j ¹² , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN: b.d.	Erwinase ¹³ , proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fl. kę, kod EAN: 5060146290302	Oncaspar ¹⁴ , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml, kod EAN: 5909990950812
Kod ATC	L01X X02	L01X X02	L01X X02	L01X X24
Substancja czynna	Asparaginasum	Asparaginasum (wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach Escherichia coli)	Kryzantaspaza (asparaginaza pochodząca z Erwinia chrysanthemi, L-asparaginaza Erwinia)	Pegaspargasum
Dawkowanie i sposób podania	Dawkowanie Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać skórną próbę uczuleniową. W monoterapii lek Asparaginase 5000 medac / Asparaginase 10000 medac stosowany jest tylko w wyjątkowych sytuacjach. Jeśli lekarz nie przepisze inaczej, zwykle u dzieci i dorosłych podawany jest dożylnie w dawce 200 j.m./kg masy ciała/dobę. W leczeniu skojarzonym w fazach indukcji, reindukcji oraz konsolidacji podawane są z różną częstotliwością, różne dawki asparaginazy - od 3000 j.m./m ² powierzchni ciała na dobę do 45000 j.m./m ² powierzchni ciała. na dobę. Duże dawki mogą być podawane wyłącznie dożylnie! Lek Asparaginase 5000 medac / Asparaginase 10000 medac stosowany jest przeważnie w schematach skojarzonej chemioterapii z innymi środkami cytostatycznymi. W leczeniu skojarzonym muszą być	Produkt Spectrila powinien być przepisywany i podawany przez lekarzy i personel medyczny posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Lek należy podawać w warunkach szpitalnych, przy zapewnionym dostępie do zestawu reanimacyjnego. Dawkowanie Produkt Spectrila zazwyczaj włącza się jako część protokołów chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych. Dorośli i dzieci od 1. roku życia Zalecana dawka asparaginazy do podania dożylnego to 5 000 jednostek na metr kwadratowy	Dawkowanie Zalecana dawka wynosi 25 000 j.m./m ² 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. <u>Dlatego zaleca się monitorowanie stężenia asparaginazy w celu dopasowania dawki.</u> Dzieci i młodzież Dawkowanie jest takie samo u osób dorosłych i dzieci. Sposób podawania Roztwór produktu leczniczego Erwinase można podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym. Instrukcja dotycząca	Dawkowanie Zalecana dawka produktu leczniczego Oncaspar wynosi 2.500 j.m. (co odpowiada 3,3 ml produktu leczniczego) na m ² powierzchni ciała co 14 dni. Dzieci Dzieci, których powierzchnia ciała jest większa lub równa 0,6 m ² otrzymują 2.500 j.m. (co odpowiada 3,3 ml produktu leczniczego) na m ² powierzchni ciała co 14 dni. Dzieci, których powierzchnia ciała jest mniejsza niż 0,6 m ² otrzymują 82,5 j.m. (co odpowiada 0,1 ml produktu leczniczego) na kg masy ciała co 14 dni. Sposób podawania Jako składnik wybranych schematów leczenia składających się z wielu leków produkt leczniczy Oncaspar może być podawany zarówno domięśniowo jak i dożylnie. Zalecaną drogą podania, jest droga domięśniowa, z powodu mniejszej częstości występowania uszkodzeń wątroby, koagulopatii oraz

¹⁰ Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20450>, dostęp: 31.10.2018 r.

¹¹ Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10885>, dostęp: 31.10.2018 r.

¹² Źródło: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36302>, dostęp: 14.11.2018 r.

¹³ Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33546>, dostęp: 31.10.2018 r.

¹⁴ Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=40374>, dostęp: 31.10.2018 r.

<p>stosowane specjalne, zawarte w protokołach leczniczych, wytyczne odnośnie dawkowania, sposobu podawania i czasu trwania leczenia. Przeciętna dawka do wstrzyknięć domięśniowych wynosi odpowiednio 100 -400 j.m./kg na dobę i 3000 – 12000 j.m./m² .na dobę. Nie należy podawać więcej niż 5000 j.m. w 2 ml w jedno miejsce wstrzyknięcia. Stosując więcej niż 5000 j.m. w jednej dawce, asparaginazę należy podawać w kilku wstrzyknięciach w różne miejsca.</p> <p>Sposób podawania Lek Asparaginase 5000 medac / Asparaginase 10000 medac powinien być podawany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w terapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem środków cytostatycznych. W przypadku ciągłego wlewu dożylnego po przygotowaniu roztworu według wskazań, wyliczoną ilość asparaginazy należy rozpuścić w 250 – 500 ml 0,9 % roztworu chlorku sodu lub 5 % roztworu glukozy i podawać we wlewie przez kilka godzin. W celu przygotowania roztworu należy wstrzyknąć odpowiednio 2,0 (4,0) ml wody do wstrzykiwań do fiolki z proszkiem. Wodę do wstrzykiwań należy wstrzykiwać ostrożnie, nie na samą substancję, ale po wewnętrznej ścianie fiolki. Rozpuszczenia dokonuje się przez obracanie fio ki w dłoniach, nie wstrząsając jej zawartości (unikając tworzenia się piany)! Przygotowany roztwór może lekko opalizować. Tak przygotowany roztwór może być użyty bez dalszego rozpuszczania do wstrzyknięć domięśniowych.</p> <p>Czas trwania leczenia Asparaginazę należy podawać jako pojedynczy środek lub w terapii skojarzonej do zakończenia całkowitego cyklu terapii. Jeśli wystąpią przeciwwskazania do stosowania asparaginazy z powodu działań niepożądanych lub uszkodzenia</p>	<p>(j/m² pc.) powierzchni ciała, podawanych co trzeci dzień. Leczenie może być monitorowane na podstawie aktywności asparaginazy w surowicy, mierzonej trzy dni od podania produktu Spectrila. Jeżeli nie uda się uzyskać pożądanej aktywności asparaginazy, można rozważyć zastosowanie innego preparatu asparaginazy. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Spectrila u dorosłych są ograniczone. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Spectrila w fazie postindukcyjnej terapii są bardzo ograniczone.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów Zaburzenia czynności nerek Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy jednak stosować produktu Spectrila u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku Dostępne są ograniczone dane dotyczące leczenia pacjentów w wieku powyżej 65 lat.</p> <p>Dzieci w wieku od 0 do 12 miesięcy Opierając się na ograniczonych danych, zalecana dawka u niemowląt wynosi: - wiek poniżej 6 miesięcy: 6 700 j/m² powierzchni ciała</p>	<p>rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania. Zawartość każdej fiolki rozpuścić w 1-2 ml roztworu chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań. Powoli dodawać rozcieńczalnik po wewnętrznej ścianie fio ki, nie wlewać bezpośrednio na proszek lub do proszku. Odczekać, aż zawartość się rozpuści, del katnie mieszając lub obracając fiolkę trzymaną w pozycji pionowej. Un kać tworzenia się piany w związku z nadmiernym lub gwałtownym mieszaniem. Roztwór powinien być przejrzysty i nie zawierać widocznych cząstek. W przypadku zbyt gwałtownego wstrząsania mogą być widoczne niewielkie krystaliczne agregaty lub smugi białka. W przypadku widocznych cząstek lub agregatów białka roztwór po rekonstytucji należy wyrzucić. Roztwór należy podać w terminie 15 minut od rekonstytucji. Jeżeli nie można podać roztworu w ciągu 15 minut od rekonstytucji, roztwór należy pobrać aseptycznie do sterylnej strzykawki szklanej lub polipropylenowej w celu dalszego przechowywania. Taki roztwór należy podać w ciągu 4 godzin i przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Produkt leczniczy Erwinase nie jest lekiem cytotoksycznym i nie wymaga stosowania szczególnych środków ostrożności wymaganych w przypadku takich leków. Niemniej jednak, w czasie przechowywania lub podawania produktu leczniczego Erwinase należy uwzględnić to, że może uczulać. Należy unikać wdychania proszku lub roztworu. W przypadku kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi, zwłaszcza z oczami, należy przepłukać je dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut. Wsze kie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>	<p>zaburzeń żołądkowo-jelitowych i nerkowych w porównaniu z dożylną drogą podania. W przypadku podania dożylnego, produkt leczniczy Oncaspar należy podawać we wlewie przez 1 – 2 godziny w 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy. W przypadku podawania domięśniowego produktu leczniczego Oncaspar, objętość pojedynczego wstrzyknięcia należy ograniczyć do 2 ml. Jeżeli objętość, która ma być wstrzyknięta jest większa niż 2 ml, należy skorzystać z kilku miejsc podania. Zaleca się, aby produkt leczniczy Oncaspar był stosowany w leczeniu skojarzonym wyłącznie przez lekarza dysponującego doświadczeniem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Stosowanie produktu leczniczego Oncaspar, jako jedyne go środka indukującego, należy podejmować jedynie w sytuacjach wyjątkowych, kiedy schemat leczenia skojarzonego, oparty na innych środkach chemioterapeutycznych takich jak: winkrystyna, metotreksat, cytarabina, daunorubicyna czy doksorubicyna jest nieodpowiedni z powodu toksyczności czy innych specyficznych czynników zależnych od pacjenta. Po uzyskaniu remisji choroby, należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Produkt leczniczy Oncaspar może być zastosowany jako część schematu leczenia podtrzymującego.</p>
--	--	---	--

	<p>narządów, należy rozważyć przerwanie terapii.</p>	<p>- wiek 6 - 12 miesięcy: 7 500 j/m² powierzchni ciała.</p> <p>Sposób podawania Produkt Spectrila przeznaczony jest do podania wyłącznie w postaci infuzji dożylniej. Dawkę dobową produktu Spectrila można rozcieńczyć w końcowej objętości 50 – 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%). Rozcieńczony roztwór asparaginazy można podawać w infuzji w czasie od 0,5 do 2 godzin. Asparaginazy nie wolno podawać w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie).</p>		
<p>Mechanizm działania</p>	<p>L-asparaginaza jest enzymem, który katalizuje rozszczepienie L-asparaginy do kwasu asparaginowego i amoniaku. Maksymalną aktywność w zakresie hamowania proliferacji obserwuje się w pomiototycznej fazie G₁ cyklu komórkowego. Przyjmuje się, że L-asparaginaza działa poprzez zmniejszenie stężenia L-asparaginy w komórkach białaczkowych. Leczenie L-asparaginazą wywołuje rozszczepienie niezbędnego aminokwasu L-asparaginy do kwasu asparaginowego i amoniaku, co prowadzi do zahamowania syntezy białek.</p>	<p>Asparaginaza powoduje hydrolizę asparaginy do kwasu asparaginowego i amoniaku. W przeciwieństwie do prawidłowych komórek, komórki nowotworu limfoblastycznego mają bardzo ograniczoną zdolność syntezy asparaginy, ze względu na istotnie obniżoną ekspresję genu syntetazy asparaginy. Z tego względu wymagają one asparaginy pozyskiwanej na drodze dyfuzji spoza komórki. W rezultacie niedoboru asparaginy w osoczu, spowodowanego przez asparaginazę, synteza białek w komórkach nowotworu limfoblastycznego jest zaburzona, w przeciwieństwie do większości komórek prawidłowych. Asparaginaza może wykazywać działanie toksyczne w stosunku do prawidłowych komórek, które ulegają gwałtownym podziałom i w pewnym stopniu są zależne od podaży asparaginy egzogennej. W następstwie różnicy stężeń asparaginy między przestrzenią zewnątrz- i wewnątrzkomórkową, stężenie asparaginy w przestrzeni</p>	<p>L-asparaginaza katalizuje deaminację egzogennej asparaginy do kwasu asparaginianowego i amoniaku. Reakcję biochemiczną można schematycznie przedstawić następująco:</p> <p style="text-align: center;"> $\text{Asparagina} \xrightarrow{\text{L-asparaginaza}} \text{Asparaginian} + \text{NH}_3$ </p> <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>	<p>Komórki białaczkowe nie są zdolne do syntezy asparaginy z powodu braku syntetazy asparaginy i są zależne od egzogennej źródła asparaginy dla przeżycia. Szybka utrata asparaginy, wynikająca z leczenia enzymem L-asparaginazą niszczy komórki białaczkowe. Prawidłowe komórki są mniej wrażliwe na szybką utratę asparaginy, ponieważ wykazują zdolność do syntezy asparaginy. Leczenie pegaspargazą oparte jest na efekcie metabolicznym w stosunku do niektórych komórek białaczkowych, które nie wytwarzają syntetazy asparaginy.</p>

		zewnątrzkomórkowej, np. w płynie mózgowo-rdzeniowym również się zmniejsza.		
Wskazania do stosowania	Wskazaniem do zastosowania leku Asparaginase 5000 medac / Asparaginase 10000 medac jest skojarzone leczenie przeciwnowotworowe ostrej białaczki limfatycznej u dzieci i dorosłych oraz chłoniaka nieziarnicznego u dzieci.	Produkt Spectrila wskazany jest jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych.	Produkt leczniczy Erwinase jest stosowany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowana asparaginazę pochodzącą z E. coli.	Produkt leczniczy Oncaspar jest stosowany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu reindukującym ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i dorosłych, u których rozwinęła się nadwrażliwość na niezmodyf kowaną L-asparaginazę.

*Preparat Spectrila nie jest refundowany w ocenianych wskazaniach, lecz jest dopuszczony do obrotu w Polsce.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Erwinase, 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. 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 przeciw białaczkowego. Dlatego może być wskazany pomiar poziomu asparaginazy¹⁵.

W rozdziale „Działania niepożądane” ChPL Oncaspar wskazano, iż „u niektórych pacjentów mogą się wytwarzać przeciwciała neutralizujące pegaspargazę bez towarzyszących klinicznych objawów nadwrażliwości. Jednakże przeciwciała te mogą prowadzić do mniej lub bardziej gwałtownej dezaktywacji, a więc i przyspieszonej eliminacji pegaspargazy („cicha dezaktywacja”). Zaleca się zatem sprawdzanie poziomu asparaginazy (szczegóły - patrz: Boos, J. et al.; Eur. J. Cancer 32A: 1544-50 (1996) lub Test Aktywności Asparaginazy (MAAT) w informacji o produkcie)¹⁶.”

¹⁵ Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33546>, dostęp: 31.10.2018 r.

¹⁶ Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=40374>, dostęp: 31.10.2018 r.

4. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje Agencji

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie „oceny leku Erwinase (kryzantaspaza) kod EAN: 5060146290302, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli” uznano za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza). W uzasadnieniu do stanowiska wskazano, iż wykonywanie badania oceniającego aktywność L-asparaginazy łączy się jednak z kosztami inkrementalnymi wynikającymi ze wzrostu populacji leczonych chorych. W przedmiotowej sprawie Prezes Agencji wydał rekomendację pozytywną (nr 15/2016), popierając stanowisko Rady Przejrzystości. W uzasadnieniu do rekomendacji wskazano na „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 częstotliwość występowania „cichej inaktywacji” zasadnym byłoby także rozważenie wprowadzenia mechanizmu podziału ryzyka typu cap”.

Tabela 4. Stanowisko Rady Przejrzystości

Stanowisko/opinia RP/RK Rekomendacja Prezesa	Treść opinii/stanowiska/rekomendacji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Erwinase (kryzantaspaza) kod EAN: 5060146290302, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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 E. coli i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości zaleca wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka 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></p> <p>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 E. coli. Znajduje się on w wykazie substancji czynnych, zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 Ustawy Prawo farmaceutyczne (import docelowy). Zastosowanie leku Erwinase w omawianym wskazaniu jest zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi: EHA 2016 (Europa) oraz NCCN 2015 (USA). Jego skuteczność i bezpieczeństwo w omawianym wskazaniu zadowalająco dokumentują przeprowadzone badania kliniczne. Proponowane wskazanie refundacyjne, zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego (wymóg wcześniejszego stosowania pegylowanej L-asparaginazy), jest uzasadnione klinicznie i farmakoekonomicznie. Zmiana sposobu refundacji wnioskowanego produktu leczniczego poprzez przeniesienie go z „Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP” (tzw. importu docelowego) do katalogu chemioterapii nie pociągnie za sobą kosztów inkrementalnych dla płatnika przy założeniu postępowania zgodnego z obecną praktyką, tj. braku rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy. Wykonywanie badania oceniającego aktywność L-asparaginazy łączyłoby się jednak z kosztami inkrementalnymi wynikającymi ze wzrostu populacji leczonych chorych. Wnioskodawca nie wskazał, kto finansowałby to badanie. Z tego powodu Rada Przejrzystości proponuje wprowadzenie opisanego wyżej instrumentu dzielenia ryzyka.”</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 15/2016 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erwinase, crisantaspassum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie</p>	<p>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase, crisantaspassum, 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 E. coli i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinase we wnioskowanym wskazaniu. 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. Zgodnie w pierwotnymi wyliczeniami analizy wpływu na budżet wnioskowana technologia spowoduje zmniejszenie wydatków przez płatnika</p>

Stanowisko/opinia RP/RK Rekomendacja Prezesa	Treść opinii/stanowiska/rekomendacji
<p>pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.</p>	<p>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>

5. Problem decyzyjny

5.1. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: C91 Białaczka limfatyczna

C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

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

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej nie ma jednoznacznej definicji rozdziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, jednakże w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartości 25%. Postacie wyróżnione przez WHO, takie jak postać Burkitta i ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, są zdefiniowane indywidualnie¹⁷.

ICD-10: (C82–C85) Chłoniak nie-Hodgkina

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 cytotoxyczości (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% NHL¹⁸.

Etiologia i patogeneza

ICD-10: C91 Białaczka limfatyczna

C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące. Długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany¹⁹.

ICD-10: (C82–C85) Chłoniak nie-Hodgkina

Etiologia NHL nie jest poznana, wśród domniemyanych czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się:

- wiek (częściej chorują dzieci niż dorośli),
- płeć (częściej chorują chłopcy niż dziewczynki),

¹⁷ Raport AOTMiT nr: AOTM-OT-431-28/2013, „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzania roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C91.0” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

¹⁸ Raport AOTMiT nr: AOTM-OT-431-52/2013, „Oksaliplatyna we wskazaniach: chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony (C83.9), chłoniak nieziarniczy nieokreślony (C85.9), Talidomid we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny(C83.5), Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

¹⁹ Raport AOTMiT nr: AOTM-OT-431-28/2013, „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzania roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C91.0” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

- 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 jonizującym²⁰.

Epidemiologia

ICD-10: C91 Białaczka limfatyczna

C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

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

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

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. W roku 2010 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił 3,3/100 000 w populacji chłopców w wieku do 19 lat i 2,2/100 000 u dziewczynek w wieku do 19 lat. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W 2010 roku w Polsce zarejestrowano 904 nowych przypadków białaczki limfatycznej w populacji męskiej oraz 710 w populacji żeńskiej (łącznie 1 614 przypadków). Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce w 2010 r. wyniósł odpowiednio 0,6/100 000 (24 przypadki) oraz 0,4/100 000 (17 przypadków)²¹.

ICD-10: (C82–C85) Chłoniak nie-Hodgkina

Częstość występowania NHL jest zmienna zależnie od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 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 EBV²².

Rokowanie

ICD-10: C91 Białaczka limfatyczna

C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

²⁰ Raport AOTMiT nr: AOTM-OT-431-52/2013, „Oksaliplatyna we wskazaniach: chłoniak niezłośliwy rozlany nieokreślony (C83.9), chłoniak niezłośliwy nieokreślony (C85.9), Talidomid we wskazaniu: chłoniak niezłośliwy rozlany limfoblastyczny(C83.5)”, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

²¹ Raport AOTMiT nr: AOTM-OT-431-28/2013 „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzania roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C91.0” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

²² Raport AOTMiT nr: AOTM-OT-431-52/2013, „Oksaliplatyna we wskazaniach: chłoniak niezłośliwy rozlany nieokreślony (C83.9), chłoniak niezłośliwy nieokreślony (C85.9), Talidomid we wskazaniu: chłoniak niezłośliwy rozlany limfoblastyczny(C83.5), Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS) po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi ok. 20%. W dobie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(-) są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

Rokowanie chorych na ALL zależy od wieku i jest znacznie lepsze u dzieci w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Szczególną grupę stanowią tak zwani „młodzi dorośli”, czyli chorzy w wieku około 20 lat. W wielu krajach pacjenci w tym wieku mogą być leczeni w ośrodkach pediatrycznych bądź zajmujących się leczeniem dorosłych. W związku z tym mogą być u nich stosowane odpowiednio różne protokoły CTH. Przeprowadzono wiele analiz wskazujących, że leczenie prowadzone przez pediatrów cechuje się większą skutecznością. Protokoły pediatryczne obejmują stosowanie większych dawek cytostatyków, a leczenie jest prowadzone w ściślejszym reżimie czasowym. Obecnie postuluje się więc, aby u „młodych dorosłych” stosować odpowiednio intensywne, wzorowane na pediatrycznych protokołach²³.

ICD-10: (C82–C85) Chłoniak nie-Hodgkina

Głównym czynnikiem prognostycznym jest typ histopatologiczny chłoniaka, co jest związane ze stopniem złośliwości. Część chłoniaków o małej złośliwości przebiega powoli z przeżyciem wieloletnim nawet bez początkowego leczenia, natomiast w chłoniakach o dużej złośliwości, zwłaszcza w niektórych, przeżycie bez leczenia jest ograniczone do kilku tygodni. Do czynników prognostycznych zalicza się wiek, stan ogólny, występowanie objawów ogólnych, duża aktywność LDH, masa chłoniaka i stopień klinicznego zaawansowania. Czas do osiągnięcia całkowitej remisji podczas chemioterapii określa ryzyko nawrotu. Czym czas ten jest dłuższy tym ryzyko nawrotu większe²⁴.

Leczenie²⁵

Niniejszy podrozdział jest częścią raportu AOTMiT WS.431.4.2018.

„Obecnie w Polsce leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej prowadzone jest w oparciu o następujące protokoły leczenia:

- Leczenie pediatryczne: ALL IC BFM 2009, Interfant-06 i EsPhALL (chorzy nowozdiagnozowani) oraz IntReALL 2010 (chorzy z nawrotami choroby),
- Leczenie dorosłych: PALG ALL6 (osobne schematy dawkowania asparaginazy w zależności od wieku pacjenta oraz obecności chromosomu Philadelphia [Ph]) (chorzy nowozdiagnozowani).

W protokołach ALL IC BFM 2009, EsPhALL oraz PALG ALL6 dla grupy Ph(+) powyżej 55 roku życia asparaginazą pierwszego wyboru jest natywna E.coli asparaginaza (produkt Asparaginase Medac). Następnie, po wystąpieniu nadwrażliwości (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) stosuje się PEG - asparaginazę (produkt Oncaspar) [opinia ekspertów klinicznych]. Ponadto, protokół ALL IC BFM 2009 dopuszcza stosowanie w II linii zarówno PEGasparaginazy jak i kryzantaspazy (produkt Erwinase®), jednakże praktyka taka nie jest stosowana w warunkach polskich.

W protokole Interfant-06 w fazie indukcji ma miejsce leczenie natywną E.coli-asparaginazą, natomiast w kolejnych fazach (MARMA i OCTADAD) pacjenci otrzymują PEG - asparaginazę (zmiana L-asparaginazy następuje bez związku z wystąpieniem nadwrażliwości) Następnie, po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG – asparaginazę, stosuje się Erwinase® [opinia ekspertów klinicznych]. W protokołach IntReALL 2010 oraz PALG ALL6 dla grup Ph(-) leczeniem pierwszego wyboru jest PEG-asparaginaza. Następnie, po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG – asparaginazę, stosuje się Erwinase® [opinia ekspertów klinicznych].

Zatem, w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na poszczególne rodzaje L-asparaginazy produkowane przez E.coli obecnie w warunkach polskich stosuje się następujące ścieżki leczenia:

1. natywna E.coli asparaginaza -> PEG – asparaginaza -> kryzantaspaza (III linia) (reakcja alergiczne na produkty Asparaginase Medac oraz Oncaspar),

²³ Raport AOTMiT nr WS.431.4.2018 „Usunięcie substancji czynnych: *Erwinia L-asparaginasum*, *mitoxantronum*, z załączników do rozporządzeń koszykowych”, Raport w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

²⁴ Raport AOTMiT nr WS.431.4.2018 „Usunięcie substancji czynnych: *Erwinia L-asparaginasum*, *mitoxantronum*, z załączników do rozporządzeń koszykowych”, Raport w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

²⁵ Raport AOTMiT nr WS.431.4.2018 „Usunięcie substancji czynnych: *Erwinia L-asparaginasum*, *mitoxantronum*, z załączników do rozporządzeń koszykowych”, Raport w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

2. PEG-asparaginaza -> kryzantaspaza (II linia) (reakcja nadwrażliwości na produkt Oncaspar), natywna E.coli asparaginaza -> (zmiana leczenia w fazach MARMA i OCTADAD, niezależnie od braku lub wystąpienia nadwrażliwości na produkt Asparaginase Medac na PEG – asparaginazę ->

3. kryzantaspaza (III linia) (reakcja nadwrażliwości na produkt Oncaspar dla grupy pacjentów leczonych zgodnie z protokołem Interfant-06).

Zgodnie z powyższym, terapia Erwinase® stosowana jest w Polsce wyłącznie jako opcja terapeutyczna po nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez E.coli (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”), a możliwość zastosowania leczenia Erwinase® pozwala chorym na kontynuację/zakończenie leczenia L-asparaginazami dając szansę na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej (oszacowania eksperta).”

5.1.1. Metody oznaczania aktywności L-asparaginazy

Do pomiaru aktywności enzymu w surowicy wykorzystywana jest metoda spektrofotometryczna (przy długości fali 450 nm) z użyciem odczynnika Nesslera (dolna granica oznaczenia – 20 IU/l). Do oznaczeń wykorzystuje się także test ELISA (test MAAT firmy Medac - granica oznaczeń – 30 IU/l, pomiar przy długości fali 700 nm)²⁶.

Inną metodą oznaczania aktywności L-asparaginazy jest metoda sprzęgania enzymów (ang. Enzyme coupling method), polegająca na rozdziale i oznaczaniu z wykorzystaniem RP-HPLC (Wysokosprawna chromatografia cieczowa z wykorzystaniem odwróconego układu faz), której granica oznaczenia wynosi 2 IU/l²⁷. Jednak jest to metoda bardziej skomplikowana i przez to mało przydatna do rutynowych oznaczeń²⁸.

Zgodnie z odpowiedzią Konsultanta krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, pana prof. dr hab. med. Jana Styczyńskiego: „(...) są dostępne 2 komercyjne testy: znany nam MAAT (Medac GmbH) oraz amerykański test firmy Granger Genetics (Richmond, VA). Poza tym jest jeszcze test spektrofotometryczny – tańszy, ale bardziej pracochłonny i rzadko stosowany oraz obecnie stosowany w niektórych laboratoriach (np. w Munster) test z AHA (kwaśny hydroxamian), dokładniejszy, ale stosowany tylko w badaniach naukowych. Laboratoria w Gdańsku i Krakowie korzystają tylko z MAAT. Laboratorium W Łodzi stosuje MAAT oraz dodatkowo test spektrofotometryczny. Test MAAT jest gotowy, szybki (ok. 2 godzin) i wystarczający do podejmowania decyzji terapeutycznych.”

5.1.1.1. Test MAAT²⁹

Test MAAT został wskazany w Karcie Problemu Zdrowotnego dołączonej do zlecenia MZ jako jeden z warunków realizacji świadczenia.

Test MAAT to zgodnie z instrukcją zamieszczoną na stronie producenta medac Asparaginase-Aktivitäts-Test (MAAT), który jest ilościowym testem enzymatycznym do oznaczania aktywności asparaginazy w surowicy i osoczu EDTA. Produkt powinien być stosowany jedynie do diagnostyki in vitro.

Zestaw testowy może być stosowany do pomiaru aktywności asparaginazy podczas leczenia, w celu zapewnienia, że terapia asparaginazą jest na tyle skuteczna, na ile jest to możliwe. Test MAAT jest homogennym testem do pomiaru aktywności asparaginazy. Umożliwia pełne osiągnięcie celów monitorowania aktywności asparaginazy.

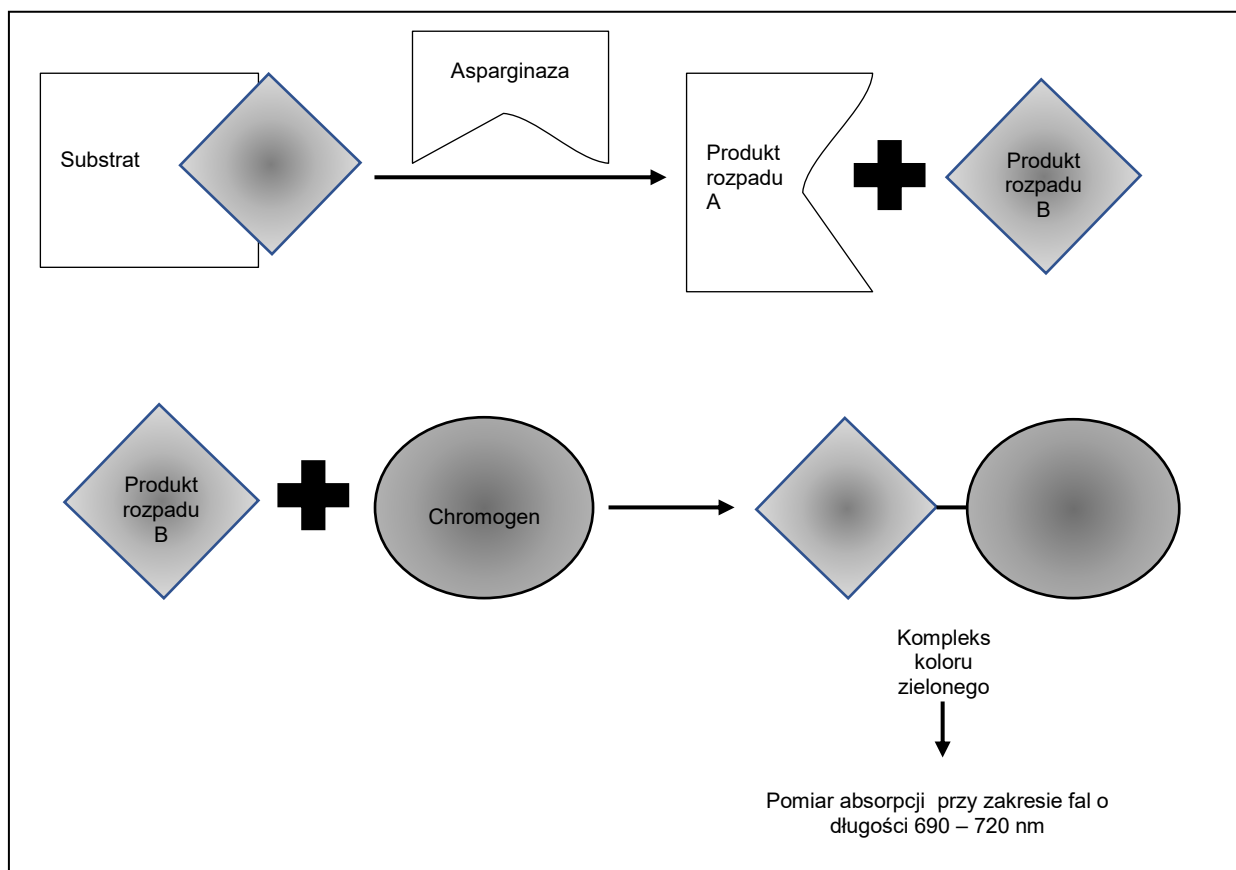
Poniższa rycina przedstawia zasady działania testu MAAT.

²⁶ Czogała M: Ocena przydatności oznaczania poziomu amoniaku w surowicy krwi w trakcie podawania L-asparaginazy u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Wydział Lekarski, 2010.

²⁷ Tsurusawa M: L-Asparagine depletion levels and L-asparaginase activity in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia under asparaginase treatment, Cancer Chemother Pharmacol (2004) 53: 204–208, 2004.

²⁸ Czogała M: Ocena przydatności oznaczania poziomu amoniaku w surowicy krwi w trakcie podawania L-asparaginazy u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Wydział Lekarski, 2010.

²⁹ Źródło: http://www.medac-diagnostika.de/index.php?id_product=6559&controller=product&id_lang=1, „Instructions for use”, dostęp 16.11.2018 r.



Ryc. 1. Zasady działania testu MAAT

Asparaginaza powoduje rozpad analogicznego substratu asparaginy na dwa produkty rozpadu A i B. Rozpuszczany produkt B uwalniany w ten sposób podlega złożonej reakcji z chromogenem, tworząc kompleks koloru zielonego, który można wykryć na podstawie pomiarów absorpcji. Gęstość optyczną mierzy się przy zakresie fal o długości 690 - 720 nm, a aktywność asparaginazy w surowicy odczytuje się z krzywej kalibracyjnej.

Interpretacja wyników oraz ograniczenia metody

Za pomocą Medac Asparaginase-Activity-Test (MAAT) można zmierzyć aktywność asparaginazy enzymów degradujących asparaginę. Dotyczy to aktywności asparaginazy wszystkich preparatów asparaginaz dostępnych na rynku. Obecnie nie jest możliwe określenie wyraźnej wartości granicznej dla aktywności asparaginazy, powyżej której gwarantowane jest 100% zmniejszenie ilości asparaginy. Wartość graniczna powinna być zdefiniowana w zależności od celu terapii dla każdej grupy badanych (pacjentów). Wskazuje się, że z aktywności asparaginazy wynoszącej 100 U / L lub więcej można zagwarantować całkowite zmniejszenie ilości asparaginy, a zatem aktywność 100 U / L można uznać za "efektywną minimalną aktywność".

5.2. Oceniana technologia medyczna

5.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Na podstawie dołączonej do zlecenia Karty Problemu Zdrowotnego poniżej wymieniono zidentyfikowane w niej obszary:

1. „Na podstawie badań ostatnich lat udowodniono, że prawidłowa aktywność L-asparaginazy w istotny sposób poprawia wyniki leczenia chorych ze schorzeniami limfoproliferacyjnymi. L-asparaginaza jest enzymem, uzyskiwanym ze szczepów bakteryjnych i powoduje eliminację z surowicy chorych aminokwasu asparaginy, niezbędnego do proliferacji białaczkowych limfoblastów. Ponieważ enzym ten jest białkiem obcym dla człowieka, po jego podaniu organizm ludzki może wytworzyć specyficzne przeciwciała,

inaktywujące lek. Wówczas terapia z zastosowaniem L-asparaginazy jest nieskuteczna. Wytworzone przeciwciała mogą spowodować klinicznie jawną reakcję alergiczną, ale również mogą doprowadzić do inaktywacji enzymu bez jakichkolwiek objawów klinicznych. W tym drugim przypadku nie uzyskujemy oczekiwanego efektu terapeutycznego. O ile w przypadku klinicznie jawnej alergii decyzja o zmianie preparatu jest oczywista, w przypadku cichej inaktywacji konieczna jest wiedza na temat uzyskanej aktywności leku u poszczególnych pacjentów, czyli tzw. terapeutyczne monitorowanie aktywności leku.”

2. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (Monitorowanie aktywności L-asparaginazy - Rekomendacje Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Przegląd Pediatriczny) oraz ekspertów międzynarodowych: „*monitorowanie aktywności L-asparaginazy jest konieczne w czasie leczenia w celu stwierdzenia aktywności leku, poprzez wykrywanie, tzw. "cichej inaktywacji", czyli neutralizacji leku przez organizm pacjenta, w mechanizmie produkcji przeciwciał unieczynnających lek. W przypadku takiej sytuacji należy dokonać zmiany preparatu L-Asparaginazy na inny (w sekwencji: natywna asparaginaza – pegylowana asparaginaza – erwinia asparaginaza). Ponieważ wykazano, że pacjenci z terapeutycznymi aktywnościami asparaginazy, czyli tacy, u których dokonano zmiany preparatu na inny po stwierdzeniu „cichej inaktywacji”, mają lepsze wyniki terapii o ponad 10%, to niemożność oznaczania aktywności L-asparaginazy i wyboru skutecznego preparatu będzie skutkować brakiem efektywnego leczenia u części pacjentów. Dodatkowo, ponieważ „cicha inaktywacja” może wyprzedzać reakcje alergiczne mogące wystąpić u pacjentów w trakcie leczenia L-asparaginazą, monitorowanie stężeń L-asparaginazy i wykrywanie „cichej inaktywacji”, a w efekcie zastosowanie skutecznego preparatu L-asparaginazy} przyczyni się do zmniejszenia reakcji alergicznych występujących w trakcie leczenia L-asparaginazą u pacjentów.”*
3. „Asparaginaza (L-ASP) jest podstawowym lekiem w leczeniu chorób limfoproliferacyjnych wieku dziecięcego. Na przestrzeni lat jej znaczenie wzrosło z kilku powodów. Wykazano, że intensyfikacja stosowania L-ASP skutkuje poprawą wyników leczenia w ostrej białaczce limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukemia – ALL). L-asparaginazę stosuje się u dzieci w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej lub chłoniaka T-komórkowego. Rocznie u około 300 dzieci w Polsce rozpoznaje się ostrą białaczkę limfoblastyczną lub chłoniaka T-komórkowego. W tej grupie około 15-20% to pacjenci wysokiego ryzyka, wymagający bardziej intensywnej chemioterapii.”
4. „W procesie leczenia pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi (ostrą białaczką limfoblastyczną i niezziarniczym chłoniakiem złośliwym) niezbędne jest oznaczanie aktywności L-asparaginazy. Badanie polega na oznaczeniu aktywności asparaginazy w próbce krwi pobranej od pacjenta. Oznaczanie aktywności asparaginazy powinno opierać się na systematycznej, przeprowadzanej w wyznaczonych punktach czasowych, ocenie aktywności L-asparaginazy i ocenie odpowiedzi humoralnej (czyli obecności przeciwciał p/asparaginazie). Postępowanie takie umożliwi podejmowanie koniecznych decyzji terapeutycznych, w tym zmianę stosowanego preparatu L-asparaginazy w przypadku „cichej inaktywacji”. Wykazano, że przy pierwszej ekspozycji 8–10% próbek, a przy kolejnej około 30% próbek nie osiąga pożądaną aktywności enzymu. Dlatego też próbki krwi na oznaczenie aktywności L-asparaginazy należy pobrać:
 - a) dla natywnych postaci L-ASP stosowanych 2–3 razy w tygodniu przez 2–3 tygodnie (**E. coli-asparaginaza, Erwinia-asparaginaza**): przed każdą dawką, a także w 72. godzinie po ostatniej dawce leku,
 - b) dla natywnej postaci L-ASP (**E. coli asparaginaza**) stosowanej jednorazowo w dawce 25000 U/m²: dniu 7. dniu po podaniu leku (ten sam dzień tygodnia),
 - c) w przypadku zastosowania L-ASP o wydłużonym czasie działania (**PEG-asparaginaza**): w 7. i 14. dniu po podaniu leku.

W czasie leczenia aktywność L-asparaginazy powinna przekraczać wartość 100 IU/l.”

5. W KPZ przedstawiono szczegółową instrukcję pobierania, zabezpieczenia i przesyłania próbek w celu oznaczenia aktywności L-ASP, jednakże ze względu na złożoność opisu, odstąpiono od przedstawienia go w raporcie.
6. W poniższej tabeli przedstawiono warunki realizacji świadczenia (zgodnie z KPZ).

Tabela 5. Warunki realizacji świadczenia (zgodnie z KPZ)

Badanie	Leczenie szpitalne	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS)
<p>Badanie oznaczania aktywności L-asparaginazy jest przeprowadzane techniką ELISA z zastosowaniem testu MAAT.</p> <p>Pobranie próbki krwi do badania zgodnie z „Instrukcją pobierania, przechowywania i przesyłania próbek w celu oznaczenia aktywności asparaginazy”.</p>	<p>1. Wymagania formalne: oddział szpitalny o profilu onkologia i hematologia dziecięca.</p> <p>2. Personel: lekarz specjalista w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.</p> <p>3. Organizacja udzielania świadczeń: Próbki krwi na oznaczenie aktywności L-asparaginazy należy pobrać:</p> <p>a) dla natywnych postaci L-ASP stosowanych 2-3 razy w tygodniu przez 2-3 tygodnie (E. coli-asparaginaza, Erwinia-asparaginaza): przed każdą dawką, a także w 72. godzinie po ostatniej dawce leku,</p> <p>b) dla natywnej postaci L-ASP (E. coli-asparaginaza) stosowanej jednorazowo w dawce 25000 U/m²: dniu 7. dniu po podaniu leku (ten sam dzień tygodnia),</p> <p>c) w przypadku zastosowania L-ASP o wydłużonym czasie działania (PEG-asparaginaza): w 7. i 14. dniu po podaniu leku.</p> <p>W czasie leczenia aktywność L-asparaginazy powinna przekraczać wartość 100 IU/1.</p> <p>Instrukcja pobierania, przechowywania i przesyłania próbek w celu oznaczenia aktywności asparaginazy:</p> <p>1) przed każdym podaniem natywnej postaci asparaginazy (Asparaginase Medac, Erwinia) lub po 7 i 14 dniach od podania pegylowanej formy (Oncaspar) należy pobrać 1 ml krwi;</p> <p>2) pobraną próbkę należy odwirować, a surowicę przelać do załączonej probówki (zakręcany Eppendorf) i przechować do chwili wysyłki w temperaturze -20°C;</p> <p>3) próbki należy przesyłać co najmniej raz w tygodniu, pocztą kurierską. Dobrze zamknięte probówki trzeba włożyć do kopert i dołączyć wypełnione odpowiednie skierowanie. Nie ma potrzeby zamrażania próbek w czasie ich transportu, ponieważ aktywność asparaginazy jest stabilna do 4 dni w temperaturze pokojowej;</p> <p>4) skierowanie zawiera podstawowe informacje, konieczne do opracowania uzyskanych wyników. Jeśli u dziecka wystąpi alergja na asparaginazę, należy podać datę jej wystąpienia na skierowaniu dotyczącym pobrania próbki krwi po tym zdarzeniu. Nie jest konieczne powtarzanie tej informacji na skierowaniach dotyczących kolejnych próbek. Natomiast jeżeli u dziecka wystąpi reakcja alergiczna na zmieniony preparat asparaginazę, to na odpowiednim skierowaniu należy wpisać datę wystąpienia tego ponownego powikłania.</p> <p>Wymaga się, aby na skierowaniu wpisać dane teledadresowe świadczeniodawcy wysyłającego próbkę (w tym m.in.: nazwę świadczeniodawcy, nr faksu i adres e-mail, nr telefonu, osoby, z którą</p>	<p>1. Wymóg formalny: medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych.</p> <p>2. Organizacja udzielania świadczeń: Próbki krwi na oznaczenie aktywności L-asparaginazy należy pobrać:</p> <p>a) dla natywnych postaci L-ASP stosowanych 2-3 razy w tygodniu przez 2-3 tygodnie (E. coli-asparaginaza, Erwinia-asparaginaza): przed każdą dawką, a także w 72. godzinie po ostatniej dawce leku,</p> <p>b) dla natywnej postaci L-ASP (E. coli-asparaginaza) stosowanej jednorazowo w dawce 25000 U/m²: dniu 7. dniu po podaniu leku (ten sam dzień tygodnia),</p> <p>c) w przypadku zastosowania L-ASP o wydłużonym czasie działania (PEG-asparaginaza): w 7. i 14. dniu po podaniu leku.</p> <p>W czasie leczenia aktywność L-asparaginazy powinna przekraczać wartość 100 IU/1.</p> <p>Instrukcja pobierania, przechowywania i przesyłania próbek w celu oznaczenia aktywności asparaginazy:</p> <p>1) przed każdym podaniem natywnej postaci asparaginazy (Asparaginase Medac, Erwinia) lub po 7 i 14 dniach od podania pegylowanej formy (Oncaspar) należy pobrać 1 ml krwi;</p> <p>2) pobraną próbkę należy odwirować, a surowicę przelać do załączonej probówki (zakręcany Eppendorf) i przechować do chwili wysyłki w temperaturze -20°C;</p> <p>3) próbki należy przesyłać co najmniej raz w tygodniu, pocztą kurierską. Dobrze zamknięte probówki trzeba włożyć do kopert i dołączyć wypełnione odpowiednie skierowanie. Nie ma potrzeby zamrażania próbek w czasie ich transportu, ponieważ aktywność asparaginazy jest stabilna do 4 dni w temperaturze pokojowej;</p> <p>4) skierowanie zawiera podstawowe informacje, konieczne do opracowania uzyskanych wyników. Jeśli u dziecka wystąpi alergja na asparaginazę, należy podać datę jej wystąpienia na skierowaniu dotyczącym pobrania próbki krwi po tym zdarzeniu. Nie jest konieczne powtarzanie tej informacji na skierowaniach dotyczących kolejnych próbek. Natomiast jeżeli u dziecka wystąpi reakcja alergiczna na zmieniony preparat asparaginazę, to na odpowiednim skierowaniu należy wpisać datę wystąpienia tego ponownego powikłania.</p> <p>Wymaga się, aby na skierowaniu wpisać dane teledadresowe świadczeniodawcy wysyłającego próbkę (w tym m.in.: nazwę świadczeniodawcy, nr faksu i adres e-mail, numer telefonu, osoby, z którą w razie potrzeby może skontaktować się podmiot wykonujący oznaczenia).</p> <p>3. Wyposażenie w sprzęt i w aparaturę medyczną: w lokalizacji dostęp do wirówki i zamrażarki (-20C).</p> <p>4. Zapewnienie realizacji badań: materiał przesyłany jest pocztą kurierską do ośrodka wykonującego oznaczenie aktywności asparaginazy. Ośrodek wykonujący badanie</p>

Badanie	Leczenie szpitalne	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS)
	w razie potrzeby może skontaktować się podmiot wykonujący oznaczenia). 4. Wyposażenie w sprzęt i w aparaturę medyczną: w lokalizacji dostęp do wirówki i zamrażarki (-20C). 5. Zapewnienie realizacji badań: materiał przesyłany jest pocztą kurierską do ośrodka wykonującego oznaczenie aktywności asparaginazy. Ośrodek wykonujący badanie posiada aparaturę i przygotowany personel do wykonywania badań metodą ELISA. 6. Pozostałe wymagania: gabinet diagnostyczno-zabiegowy – w miejscu udzielania świadczeń.	posiada aparaturę i przygotowany personel do wykonywania badań metodą ELISA. 5. Pozostałe wymagania: skierowanie może wypisać lekarz specjalista w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

5.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie

Monitorowania aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi.

Tabela 6. Wskazania według kodów ICD-10 zgodnie z KPZ

Kod ICD-10	Nazwa kodu ICD-10
C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
C83	Chłoniaki nieziarnicze rozlane
C83.0	Chłoniak nieziarniczy rozlany (z małych komórek (rozlany))
C83.1	Chłoniak nieziarniczy rozlany (z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany))
C83.2	Chłoniak nieziarniczy rozlany (mieszany z dużych i małych komórek (rozlany))
C83.4	Chłoniak nieziarniczy rozlany (immunoblastyczny (rozlany))
C83.5	Chłoniak nieziarniczy rozlany (limfoblastyczny (rozlany))
C83.6	Chłoniak nieziarniczy rozlany (niezróżnicowany (rozlany))
C83.7	Chłoniak nieziarniczy rozlany (guz (chłoniak) burkitta)
C83.8	Chłoniak nieziarniczy rozlany (inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych)
C83.9	Chłoniak nieziarniczy rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony)
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych
C85.0	Mięsak limfatyczny
C85.1	Chłoniak z komórek B, nieokreślony
C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
C85.9	Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony

5.2.3. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono do 7 ekspertów klinicznych z prośbą o ocenę zasadności finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano odpowiedź od jednego eksperta. Trzech ekspertów nie podjęło się opracowania opinii.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

5.2.3.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 7. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia³⁰

Ekspert	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego				
	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	Niezdolność do pracy	Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	Obniżenie jakości życia
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dz. onkologii I hematologii dziecięcej	x			x	x

5.2.3.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 8. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli - priorytety zdrowotne³¹

Wskaźniki epidemiologiczne	Ekspert
	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dz. onkologii I hematologii dziecięcej
Choroby układu krążenia	
Choroby nowotworowe	x
Choroby układu oddechowego	
Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie skutków	
Choroby psychiczne	
Choroby układu kostno-stawowego	
Choroby zakaźne	
Leczenie uzależnień	
Zapobieganie otyłości i cukrzycy	
Choroby środowiskowe	
Opieka nad matką i dzieckiem do lat 3	x
Choroby wieku rozwojowego	x
Opieka długoterminowa	x
Opieka geriatryczne	

Tabela 9. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – wskaźniki epidemiologiczne

Ekspert	Wskaźniki epidemiologiczne			
	Zapadalność	Chorobowość	Umieralność	Śmiertelność
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dz. onkologii I hematologii dziecięcej	“Dane populacji dziecięcej wg oszacowania własnego: C91.0 – ostra białaczka limfoblastyczna (zapadalność – około 250/rok) C83 i C85 – Chłoniaki nieziarnicze (zapadalność – około 80/rok).”	-	-	“Dane populacji dziecięcej wg oszacowania własnego: C91.0 – ostra białaczka limfoblastyczna (śmiertelność – około 15-20%) C83 i C85 – Chłoniaki nieziarnicze (śmiertelność – około 20%).”

³⁰Wg Ustawy o świadczeniach

³¹ Wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126).

5.2.3.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Tabela 10. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Ekspert	Istotność wnioskowanej technologii medycznej			
	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	x	x	x	x

5.2.3.4. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego

Tabela 11. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego

Ekspert	Argumenty przemawiające za finansowaniem	Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	“Stosowanie indywidualizowanego dawkowania L-asparaginazy (tj. z monitorowaniem aktywności) poprawia wyniki leczenia w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci.”	Brak

5.2.3.5. Opinie własne ekspertów w przedmiotowym zleceniu

Tabela 12. Opinie własne ekspertów w przedmiotowym zleceniu

Ekspert	Opinia własna Eksperta
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	“Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.”

5.2.3.6. Wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej procedury diagnostycznej

Tabela 13. Wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej procedury diagnostycznej

Ekspert	Wskazania stosowane we wnioskowanej technologii (klinicznie akceptowalne)
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	„C91.0 – ostra białaczka limfoblastyczna C83 i C85 – Chłoniaki niezłaznicze”

5.2.3.7. Technologie alternatywne

Tabela 14. Technologie alternatywne

Ekspert	Technologie alternatywne
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	„Nie ma.”

5.2.3.8. Skuteczność dostępnych metod monitorowania aktywności L-ASP

Tabela 15. Skuteczność dostępnych metod monitorowania aktywności L-ASP

Ekspert	Skuteczność dostępnych metod monitorowania aktywności L-ASP			
	Pomiar aktywności L-ASP w surowicy krwi	Pomiar stężenia amoniaku jako produktu rozpadu asparaginy	Pomiar stężenia asparaginy i/lub glutaminy	Oznaczanie przeciwciał przeciw L-ASP
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	„Wysoka skuteczność. Dostępne komercyjne testy.”	„Nie znam danych o wiarygodności tego oznaczenia dla oceny aktywności L-asparaginazy.”	„Technicznie bardzo trudne, praktycznie niewykonalne (badanie powinno być wykonane w przeciągu 15 minut od pobrania krwi).”	„Brak komercyjnie dostępnych testów.”

5.3. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

5.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Opis metodyki

W dniach 18-23.10.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych w bazach podstawowych i dodatkowych, które uwzględniały zarówno bazy zagraniczne, jak i polskie, a także wyszukiwanie wolnotekstowe za pośrednictwem przeglądarki Google. Wyszukiwanie na stronach internetowych przeprowadzono przy użyciu następujących słów kluczowych: „ALL”, „acute lymphocytic leukemia”, „L-ASP”, „L-ASPA”, „TDM”, „therapeutic drug monitoring”, „L-asparaginase activity”, „asparaginase levels”, „therapeutic activity of L-ASP”, „monitoring of L-asparaginase activity”, „L-asparagine depletion”, „asparaginase hypersensitivity”, „silent inactivation”, „erwinia asparaginase”, „pegasparagasum”, „PEG-ASP”.

Dokonano także przeglądu poszczególnych zakładki na stronach internetowych baz. Jako kryterium włączenia materiałów do analizy przyjęto występowanie informacji na temat monitorowania aktywności L-asparaginazy oraz tzw. „cichej inaktywacji”. Przeszukane zostały następujące strony internetowe z rekomendacjami klinicznymi:

I. Bazy podstawowe:

- GIN – <http://www.g-i-n.net/>
- Anglia i Walia – NICE – <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Australia – NHMRC – <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Francja – Prescrire International (ang) – <http://www.prescrire.org/>
- Francja – Revue Prescrire – www.english.prescrire.org
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – <http://kce.fgov.be>
- NGC – National Guideline Clearinghouse – www.guideline.gov
- Nowa Zelandia – New Zealand Guidelines Group – <https://www.guidelinecentral.com/>
- Szkocja SIGN – <http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>
- Trip DataBase – www.tripdatabase.com
- USA – AHRQ – <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- PUO – Polska Unia Onkologii (onkologia) – <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>

II. Dodatkowe:

- Australia – RACGP – <http://www.racgp.org.au/guidelines>
- Australia – HealthInsite (Australian Government initiative) – http://www.healthinsite.gov.au/search/search_advanced_new.cfm?access=standard
- Dania – <http://www.irf.dk/>
- East Lancashire – <http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines/>
- ECRI Institute – <https://www.ecri.org>
- Embase – <http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>
- EUROPA – EUCERD (The European Union Committee of Experts on Rare Diseases) – <http://www.eucerd.eu>
- GAIN – <http://gain-ni.org/Publications/Guidelines/index.asp>
- Kanada – http://www.rnao.org/Page.asp?PageID=1212&SiteNodeID=155&BL_ExpandID=

- NHS Evidence – UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (DUETs) – <http://www.library.nhs.uk/duets/>
- Niemcy – Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – <http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>
- Polska – Medycyna Praktyczna – www.mp.pl
- Polska – wydawnictwo Termedia – www.termedia.pl
- Pubmed – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Szwecja – the Swedish National Board of Health and Welfare <http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>
- USA – ICSI – https://www.icsi.org/guidelines__more/
- Włochy – <http://www.snlg-iss.it/>

W wyniku przeszukiwania powyższych baz odnaleziono 7 rekomendacji i wytycznych (Brown 2017, INC 2017, Woods 2017, Sluis 2016, Zalewska-Szewczyk 2016, Stock 2011, Piątkowska-Jakubas 2008). Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanej procedury
<p>Brown et al., 2017³² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, wersja 5.2017</p> <p>Wytyczne powstały na podstawie konsensusu eksperckiego</p>	<p>Acute Lymphoblastic Leukemia</p>	<p>Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A.</p> <p>W niektórych schematach występuje znaczna częstość występowania reakcji nadwrażliwości przy stosowaniu produktów asparaginazy. Szczególne obawy budzą ogólnoustrojowe reakcje alergiczne stopnia 2 lub wyższego, pokrzywka lub anafilaksja, ponieważ epizody te mogą być związane (ale niekoniecznie) z przeciwciałami neutralizującymi działanie asparaginazy i brakiem skuteczności;</p> <p>Asparaginaza Erwinia jest powszechnie stosowana jako środek drugiego rzutu u pacjentów, u których rozwinęła się ogólnoustrojowa reakcja alergiczna lub anafilaksja z powodu nadwrażliwości na PEG-asparaginazę; Anafilaksja lub inne reakcje alergiczne o stopniu ciężkości 3-4 (CTCAE 4.0) są wskazaniem do odstawienia tego typu asparaginazy, który spowodował reakcję.</p> <p>W przypadku reakcji typu 1 lub 2 [wysypka, zaczerwienienie skóry twarzy (flushing), pokrzywka, gorączka polekowa $\geq 38^{\circ}\text{C}$], bez skurczu oskrzeli, hipotensji, obrzęku lub konieczności interwencji pozajelitowej, leczenie asparaginazą która spowodowała reakcje może być kontynuowane, z rozważeniem premedykacji antyalergicznego;</p> <p>Jeżeli lek antyalergiczny jest stosowany przed podaniem PEG-asparaginazy lub asparaginazy Erwinia, należy rozważyć terapeutyczne monitorowanie leków przy użyciu dostępnych w sprzedaży testów aktywności asparaginazy, ponieważ premedykacja może maskować systemowe reakcje alergiczne, które mogą wskazywać na rozwój neutralizujących przeciwciał.</p>
<p>Institute Nationale du Cancer L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé³³ 2017</p> <p>Zalecenia powstały na podstawie opinii ekspertów</p>	<p>Preconisations de traitement de la leucemie aigue lymphoblastique chez l'enfant et chez l'adulte dans un contexte de tension d'approvisionnement en erwinase (crisantaspase)</p>	<p>W pediatrii i u osób dorosłych, zaleca się określenie aktywności asparaginazy w celu wykrycia nadwrażliwości, w szczególności cichej inaktywacji przy stosowaniu Kidrolase (asparaginaza Erwinia) lub Oncaspar (PEG-asparaginaza);</p> <p>U osób dorosłych zaleca się oznaczenie przeciwciał przeciw natywnej asparaginazie, w uzupełnieniu do oznaczenia aktywności asparaginazy w celu wykazania nadwrażliwości;</p> <p>Zmiana preparatu na Erwinase przy wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na asparaginazę pochodzącej z Escherichia coli u osób dorosłych, w przypadku wystąpienia przeciwciał przeciwko asparaginazie lub przy aktywności asparaginazy <100 U/L.</p>

³² Brown P. et al.: Acute Lymphoblastic Leukemia, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2017.

³³ Institute Nationale du Cancer, Preconisations de traitement de la leucemie aigue lymphoblastique chez l'enfant et chez l'adulte dans un contexte de tension d'approvisionnement en erwinase (crisantaspase), 2017.

<p>Woods et al., 2017 r.³⁴</p> <p>Wytyczne powstały na podstawie konsensusu eksperckiego</p>	<p>From the Children's Oncology Group: Evidence-based recommendations for PEG-asparaginase nurse monitoring, hypersensitivity reaction management, and patient/family education</p>	<p>W wytycznych nie odnaleziono informacji dotyczących monitorowania stężenia asparaginazy we krwi.</p> <p>Immunogenność produktów asparaginazy może prowadzić do rozwoju przeciwciał anti-asparaginazy, a następnie do reakcji nadwrażliwości po ponownym podaniu. Wysokie poziomy przeciwciał anti-asparaginazy mogą również powodować zmniejszenie aktywności surowicy asparaginazy. Przeciwciała mogą wytwarzać zarówno kliniczną, jak i subkliniczną nadwrażliwość, a obie postacie mogą przyczynić się do zmniejszonej aktywności asparaginazy.</p>
<p>Sluis et al., 2016 r.³⁵</p> <p>Wytyczne powstały na podstawie konsensusu eksperckiego</p>	<p>Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation</p>	<p>Eksperci podkreślają potencjalną kliniczną rolę terapeutycznego monitorowania leku (TDM), która odbywa się poprzez monitorowanie poziomu asparaginazy w surowicy krwi, a także poprzez wskazania do zmiany preparatów asparaginazy oraz zalecenia dotyczące monitorowania po zmianach w przygotowaniu asparaginazy.</p> <p>Autorzy wskazują, iż poziom aktywności asparaginazy w surowicy jest najlepszym i najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem aktywności asparaginazy. Poziom aktywności asparaginazy $\geq 0,1$ IU/ml wydaje się być bezpiecznym poziomem docelowym w celu zapewnienia korzyści terapeutycznych.</p> <p>Według autorów, przeciwciała przeciw asparaginazie oraz pomiary asparaginy nie są wskazane do podejmowania decyzji klinicznych poza kontekstem badania klinicznego.</p> <p>W przypadku wystąpienia reakcji drugiego lub wyższego stopnia (Grade 2 lub wyższa, według klasyfikacji CTCAE) zaleca się zmianę preparatu asparaginazy bez konieczności oznaczania poziomu asparaginazy.</p> <p>Przy reakcji pierwszego stopnia (Grade 1 wg CTCAE) lub gdy wystąpiła reakcja o wątpliwym znaczeniu (questionable significance), zaleca się monitorowanie poziomu aktywności asparaginazy w czasie rzeczywistym. Zakładając stosowanie dożylnie PEG-asparaginazy, autorzy zalecają sprawdzenie poziomu w ciągu jednego tygodnia od podania dawki. Kiedy podanie poprzedniej dawki zostało przerwane przez reakcję alergiczną, trudno jest zinterpretować poziom aktywności. Głównym celem ponownego sprawdzenia poziomu jest określenie, czy aktywność jest obecna. Jeśli poziom jest niewykrywalny, nie należy dalej stosować asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i> - należy zmienić preparat na pochodzący z <i>Erwinii</i>. Jeśli poziom jest wykrywalny, zaleca się ponowne sprawdzenie po 14 dniach od podania, a kolejną dawkę PEG-asparaginazy można ostrożnie podać. Premedykacja środkami antyhistaminowymi lub kortykosteroidami nie powinna być stosowana w przypadku braku monitorowania poziomu asparaginazy. Poziom aktywności powinien być sprawdzony po 7 i 14 dniach i powinien przekraczać 0,1 IU/mL. Jeśli poziom aktywności jest niższy niż 0,1 IU/mL, preparat asparaginazy powinien być zmieniony. W przypadku podawania asparaginazy domięśniowo, przy każdej wątpliwej reakcji autorzy rekomendują sprawdzenie poziomu aktywności, ponieważ podano pełną dawkę, zatem poziom może być informacyjny (może nastąpić zamieszanie w odniesieniu do lokalnego podrażnienia vs. wystąpienie reakcji alergicznej).</p> <p>W przypadku zmiany preparatu na preparat <i>Erwinii</i>, autorzy rekomendują sprawdzanie poziomu asparaginazy w surowicy co 2 tygodnie w schematach ciągłych (oraz po każdym 2-tygodniowym bloku podawania <i>Erwinii</i> w schemacie leczenia przerywanego). Pomiar poziomu aktywności asparaginazy <i>Erwinia</i> powinien być wykonywany po 48 godzinach od podania dawki, dążąc do poziomu asparaginazy większego niż 0,1 IU/mL. Asparaginaza <i>Erwinia</i> jest często podawana w schemacie poniedziałek/sroda/piątek, zatem kliniczną wartością może mieć zmierzenie poziomu 72 godziny po podaniu dawki (po podaniu w piątek, przed podaniem kolejnej dawki w poniedziałek). Autorzy wskazują, iż rozsądnym rozwiązaniem może być dostosowanie dawkowania lub odstępu czasu między dawkami tak, aby utrzymać poziom powyżej 0,1 IU/mL. Podkreślają również, że farmakokinetyka preparatu <i>Erwinia</i> może się różnić w przypadku podawania domięśniowo w porównaniu do podania dożylnego, przez co szczególnie ważny jest pomiar poziomu w przypadku podawania dożylnego.</p>

³⁴ Woods D et al.: From the Children's Oncology Group: Evidence-based recommendations for PEG-asparaginase nurse monitoring, hypersensitivity reaction management, and patient/family education, *J Pediatr Oncol Nurs*. 2017; 34(6): 387–396.

³⁵ Sluis I et al.: Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation, *Haematologica* 2016 Volume 100(3):279-285.

<p>Zalewska-Szewczyk i wsp., 2016 r.³⁶</p> <p>Polska Pediatria Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej</p>	<p>Terapeutyczne monitorowanie aktywności asparaginazy</p>	<p>Do oceny skuteczności leczenia z zastosowaniem L-ASP rekomenduje się systematyczne oznaczanie aktywności tego preparatu z zastosowaniem wystandaryzowanych metod. Dla realizacji programu, wobec konieczności uzyskania kompatybilnych wyników, wybrano komercyjny test MAAT (Medac, GmbH);</p> <p>W czasie leczenia aktywność L-ASP powinna przekraczać wartość 100 IU/l. Niższe wartości aktywności, zwłaszcza oznaczone jednorazowo, nie zawsze upoważniają do zmiany preparatu;</p> <p>Po wystąpieniu klinicznie jawnej reakcji alergicznej na L-ASP nie zaleca się kontynuowania leczenia tym samym preparatem L-ASP w osłonie leków antyhistaminowych. Po wystąpieniu reakcji alergicznej w co najmniej 2. stopniu (wg CTCAE) rekomenduje się zmianę preparatu L-ASP. W przypadku reakcji alergicznej ocenianej jako stopień 1. wg klasyfikacji CTCAE możliwe jest, że obserwowane objawy nie mają podłoża alergicznego i wówczas dopuszcza się kontynuację leczenia tym samym preparatem L-ASP z zachowaniem warunków opisanych w punkcie 5a (dotyczącym wystąpienia klinicznie jawnej alergii na zastosowany lek).</p>
<p>Stock et al., 2011 r.³⁷</p> <p>Wytyczne powstały na podstawie konsensusu eksperckiego</p>	<p>Prevention and management of asparaginase / pegasparaginase associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel</p>	<p>Autorzy rekomendacji podkreślają, iż najlepiej prowadzić monitorowanie terapeutycznego stężenia asparaginazy, a jeszcze korzystniej asparaginy w obecności asparaginazy, aby zapewnić całkowite zmniejszenie ilości asparaginy i uniknięcie bezpodstawnego kontynuowania leczenia.</p> <p>Autorzy zalecają opracowanie komercyjnie dostępnego testu i zapewnienie jego ogólnego zastosowania.</p> <p>W rekomendacji odwołano się do zaleceń odnoszących się do modyfikacji dawki w celu zmniejszenia toksycznego wpływu substancji na narządy i organy wewnętrzne.</p>
<p>Piątkowska-Jakubas i wsp., 2008 r.³⁸</p> <p>Wytyczne zostały opracowane przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)</p>	<p>Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group</p>	<p>Autorzy podkreślają, że immunogenność preparatu asparaginase odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu terapeutycznego poziomu enzymu w osoczu.</p> <p>Przy wielokrotnym stosowaniu L-asparaginazy jego aktywność jest hamowana w wyniku tworzenia przeciwciał. Uzasadnia to zastosowanie pegylowanej formy w indukcji (niskiej immunogenności) i natywnego preparatu L-asparaginazy E. coli w procesie konsolidacji.</p>

Podsumowanie

Odnalezione wytyczne i rekomendacje wskazują na zasadność monitorowania poziomu aktywności asparaginazy. Przy stosowaniu asparaginazy mogą pojawić się reakcje alergiczne związane z nadwrażliwością. Szczególne obawy budzą ogólnoustrojowe reakcje alergiczne stopnia 2 lub wyższego, pokrzywka lub anafilaksja, ponieważ epizody te mogą być związane z przeciwciałami neutralizującymi działanie asparaginazy i brakiem skuteczności. Objawy takie są wskazaniem do odstawienia tego typu asparaginazy, który spowodował reakcję i zamiany go na inny. Określenie poziomu aktywności asparaginazy w celu wykrycia nadwrażliwości, a w szczególności cichej inaktywacji, jest zalecane w pediatrii i u osób dorosłych.

³⁶ Zalewska-Szewczyk B i wsp.: Terapeutyczne monitorowanie aktywności asparaginazy - rekomendacje Polskiej Pediatrij Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Przegląd Pediatrij, 2016/Vol. 45/ No. 3/73-79.

³⁷ Stock W et al.: Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel, Leukemia & Lymphoma, 2011; Early Online: 1-17.

³⁸ Piątkowska-Jakubas B i wsp.: Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group, Pol Arch Med Wewn. 2008; 118 (11): 664-669.

5.3.2. Przegląd rozwiązań międzynarodowych

Opis metodyki

W dniach 30–31.10.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie zaleceń dotyczących monitorowania aktywności L-ASP na stronach rządowych Australii, Niemiec, Wielkiej Brytanii (UK), USA oraz Kanady. Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu następujących słów kluczowych: „ALL”, „acute lymphocytic leukemia”, „lymphoma”, „L-ASP”, „L-ASPA”, „TDM”, „therapeutic drug monitoring”, „L-asparaginase activity”, „asparaginase levels”, „therapeutic activity of L-ASP”, „monitoring of L-asparaginase activity”, „L-asparagine depletion”, „asparaginase hypersensitivity”, „silent inactivation”, „erwinia asparaginase”, „pegasparagasum”, „PEG-ASP”. Jako kryterium włączenia materiałów do analizy przyjęto występowanie informacji na temat monitorowania aktywności L-asparaginazy oraz tzw. „cichej inaktywacji”.

W wyniku przeszukiwania zasobów internetowych nie odnaleziono informacji dotyczących monitorowania aktywności L-asparaginazy.

5.3.3. Raporty HTA

Opis metodyki

W dniach 29.10.-31.10.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie niesystematyczne, zgodnie z dostępnym wykazem internetowych źródeł informacji, raportów HTA na stronach zagranicznych agencji HTA, które uwzględniały bazy podstawowe, dodatkowe, a także agencje oceniające głównie nielekowe technologie medyczne. Wyszukiwanie na stronach internetowych przeprowadzono przy użyciu następujących słów kluczowych: „ALL”, „acute lymphocytic leukemia”, „L-ASP”, „L-ASPA”, „TDM”, „therapeutic drug monitoring”, „L-asparaginase activity”, „asparaginase levels”, „therapeutic activity of L-ASP”, „monitoring of L-asparaginase activity”, „L-asparagine depletion”, „asparaginase hypersensitivity”, „silent inactivation”, „erwinia asparaginase”, „pegasparagasum”, „PEG-ASP”.

Dokonano także przeglądu poszczególnych zakładki na stronach internetowych organizacji. Jako kryterium włączenia materiałów do analizy przyjęto występowanie informacji na monitorowania aktywności L-asparaginazy oraz tzw. „cichej inaktywacji”. Przeszukane zostały następujące strony internetowe zagranicznych Agencji HTA:

I. Bazy podstawowe:

- Świat – INAHTA – The International Network of Agencies for Health Technology Assessment – <http://www.inahta.org/>
- Austria – LBI of HTA – Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment – <https://hta.lbg.ac.at/page/homepage/en>
- Belgia – KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – <https://kce.fgov.be/>
- Kanada – CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – <https://www.cadth.ca/>
- Niemcy – DAHTA @DIMDI – German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information – <http://www.inahta.org/members/dimdi/>
- Szwecja – SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services – <https://www.sbu.se/en/>
- USA – AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – <https://www.ahrq.gov/>
- UK – NICE – National Institute for Health and Care Excellence – <https://www.nice.org.uk/> oraz NIHR – National Institute for Health and Research, <https://www.nihr.ac.uk/>

II. Bazy dodatkowe:

- Europa – EUnetHTA: POP Database – European Network for Health Technology Assessment – <https://www.eunetha.eu/pop-database/>
- Argentyna – IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – <https://www.iecs.org.ar/en/>

- Brazylia – DECIT– CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – <http://www.inahta.org/members/decit/>
- Dania – DACEHTA – Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment – <https://vortal.htai.org/?q=node/118>
- Finlandia – FinOHTA – Finnish Office for Health Technology Assessment – <http://www.inahta.org/members/finohta/>
- Francja – HAS – Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1770157/fr/accueil-mobile
- Hiszpania:
 - AETS – Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – www.isciii.es/ISCIII
 - AETSA – Andalusian Agency for Health Technology Assessment – www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/default.asp
 - AVALIA-T – Galician Agency for Health Technology Assessment – <http://www.inahta.org/members/avalia-t/>
 - CAHTA – Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research – <http://www.renewinghealth.eu/catalan-agency-for-health-technology-assessment-and-research>
 - OSTEBA – Basque Office for Health Technology Assessment, <http://www.euskadi.eus/tecnologias-sanitarias-ostebea/>
 - UETS – Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias – <http://www.madrid.org/cs/>
- Holandia – CVZ – College voor Zorgverzekeringen – <https://www.zorgwijzer.nl/faq/zorginstituut>
- Irlandia – HIQA – The Health Information and Quality Authority, <https://www.hiqa.ie/>
- Niemcy – IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – <https://www.iqwig.de/>
- Norwegia – NOKC – Norwegian Knowledge Centre for the Health Services – <http://www.adhophta.eu/partner/norwegian-knowledge-center-health-services-nokc>
- Szwajcaria – SNHTA – Swiss Network for Health Technology Assessment – <http://vortal.htai.org/?q=node/127>
- Szwecja – TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – <https://www.tlv.se/in-english.html>
- UK – NHSC – National Horizon Scanning Centre – <https://www.networks.nhs.uk/news/the-national-horizon-scanning-centre-nhsc-website-new-features>

III. Agencje HTA oceniające głównie nielekowe technologie medyczne

- Australia:
 - AHTA – Adelaide Health Technology Assessment – <https://www.adelaide.edu.au/ahta/>
 - ASERNIP-S – Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – <https://www.allacronyms.com/ASERNIP/>
 - MSAC – Medical Services Advisory Committee - <http://www.msac.gov.au/>
- Francja – CEDIT – Comité d’Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques, <http://cedit.aphp.fr/>
- Kanada:
 - INESSS – The Institut National d’Excellence en Santé et en Services Sociaux – <https://www.inesss.qc.ca/>
 - Ontario – MAS – Medical Advisory Secretariat – <http://www.hqontario.ca/>
- Nowa Zelandia - HSAC – Health Services Assessment Collaboration – <http://www.healthsac.net/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 raport HTA (European Medicines Agency 2016). Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Raporty HTA

Autorzy raportu	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotyczące wnioskowanej procedury
European Medicines Agency, 2016 ³⁹	Assessment report Spectrila International non-proprietary name: Asparaginase	Leczenie można monitorować poprzez sprawdzenie najniższej aktywności asparaginazy w surowicy, mierzonej trzy dni po podaniu Spectrila. Jeśli wartości aktywności asparaginazy nie osiągną poziomów docelowych, można rozważyć przejście na inny preparat asparaginazy. Najniższy poziom aktywności asparaginazy w surowicy krwi wyższy niż 100 U / L jest uważany za gwarantujący całkowite obniżenie poziomu asparaginazy w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. Pomiar poziomu aktywności asparaginazy w surowicy lub osoczu wykonuje się, aby wykluczyć przyspieszone zmniejszenie aktywności asparaginazy. Poziomy powinny być mierzone trzy dni po ostatnim podaniu asparaginazy, tj. zwykle bezpośrednio przed podaniem następnej dawki asparaginazy. Niskiemu poziomowi aktywności asparaginazy często towarzyszy pojawienie się przeciwciał przeciwko asparaginazie.

Podsumowanie

Odnaleziony raport HTA odnosi się do preparatu Spectrila. Autorzy raportu wskazują, iż leczenie można monitorować poprzez sprawdzenie najniższej aktywności asparaginazy w surowicy, mierzonej trzy dni po podaniu preparatu. Niskiemu poziomowi aktywności asparaginazy często towarzyszy pojawienie się przeciwciał przeciwko asparaginazie, a pomiaru poziomu aktywności asparaginazy w surowicy lub osoczu wykonuje się, aby wykluczyć przyspieszone zmniejszenie aktywności asparaginazy.

³⁹ European Medicines Agency: Assessment report – Spectrila, International non-proprietary name: Asparaginase, 2016.

6. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących monitorowania aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi dokonano przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE (via PubMed), Embase (Ovid) i Cochrane Library. Pierwsze wyszukiwanie przeprowadzono 14.11.2018 r. pod kątem odnalezienia przeglądów systematycznych. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia publikacji do analizy, zgodnie z opracowanym schematem PICOS. Dnia 16.11.2018 r. przeprowadzono kolejne wyszukiwanie pod kątem odnalezienia badań eksperymentalnych, w tym randomizowanych badań kontrolnych. W rozdziale *Załączniki* przedstawiono strategię wyszukiwania z dnia 16.11.2018 r.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Tabela 18. Schemat PICOS

PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z chorobami limfoproliferacyjnymi wg. określonych wskazań (ostra białaczka limfoblastyczna, chłoniaki nieziarnicze)
Interwencja	Monitorowanie aktywności L-asparaginazy
Komparator	Brak monitorowania aktywności L-asparaginazy
Punkty końcowe	Punkt końcowy dotyczący skuteczności: wpływ pomiaru nadiru aktywności asparaginazy NSAA (ang. Nadir serum asparaginase activity) na wyniki leczenia (EFS, OS, CCR, TTR, DFS, RFS) Punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa: wystąpienie cichej inaktywacji skutkującej zmianą preparatu asparaginazy
Typ badań	Badania RCT, przeglądy systematyczne badań RCT
Inne kryteria:	publikacje pełnotekstowe, dostępne w języku angielskim lub polskim

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i 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. Wybór publikacji do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania w medycznych bazach danych odnaleziono 1 badanie RCT, w którym odnaleziono informacje dotyczące monitorowania aktywności L-asparaginazy i wpływie pomiaru nadiru aktywności asparaginazy na wyniki leczenia: Vrooman 2013. Badanie sklasyfikowano wg skali AOTMiT w kategorii IIA.

Charakterystykę oraz wyniki badania Vrooman 2013 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 19. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Vrooman 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie częściowo wspierane przez granty nr 5 P01CA068484 i P30 21765 z National Cancer Institute, przez Amerykańsko-Libańskie Stowarzyszone organizacje charytatywne, a także przez Linde Family Foundation</p> <p><u>Komentarz:</u> uzupełniono o informacje zawarte w protokole badania pochodzącego ze strony clinicaltrials.gov</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena toksyczności i skuteczności deksametazonu oraz nowej metody dawkowania L-asparaginazy <i>Escherichia coli</i> (EC-Asnase) u dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL).</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u> - interwencyjne, randomizowane, otwarte, fazy III, dwuramienne, grupy równoległe, prospektywne, bez zaślepienia, - jednośrodkowe, - jednonarodowe (Kanada).</p> <p><u>Okres badań:</u> wrzesień 2000 – grudzień 2004 (5 lat)</p> <p><u>Ramiona badania:</u> <u>I. Ramię – kortykosteroidy:</u> <u>1. Pacjenci zakwalifikowani do grupy standardowego ryzyka:</u> <u>Interwencja:</u> deksametazon w dawce 6 mg/m²/dobę i.v., wlew 5-dniowy co 3 tygodnie, począwszy od 7 tygodnia, do zakończenia terapii. <u>Komparator:</u> prednizon 40 mg/m²/dobę i.v., wlew 5-dniowy co 3 tygodnie, począwszy od 7 tygodnia, do zakończenia terapii.</p> <p><u>2. Pacjenci zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka</u> <u>Interwencja:</u> deksametazon w dawce 18 mg/m² pc./dobę podczas 30-tygodniowej fazy intensyfikacji, a następnie podawano taką samą dawkę kortykosteroidu, jak u pacjentów z ryzykiem standardowym w fazie kontynuacji. <u>Komparator:</u> prednizon w dawce 120 mg/m² pc./dobę podczas 30-tygodniowej fazy intensyfikacji, a następnie podawano taką samą dawkę kortykosteroidu, jak u pacjentów z ryzykiem standardowym w fazie kontynuacji.</p> <p><u>II. Ramię – asparaginaza</u> <u>1. dawka dobrana indywidualnie do pacjenta (ID**)</u> - 12500 IU/m² i.m. (dawka początkowa - korekty dawki asparaginazy były oparte na oznaczeniach NSAA. Dawka początkowa wynosiła 12 500 IU/m². Minimalna dawka wyniosła 6000 IU/m². Maksymalna dawka wyniosła 25 000 IU/m²), 1xtyg. przez 30 tyg. <u>2. dawka ustalona (FD*)</u> – 25000 IU/m² i.m., 1x/tyg. przez 30 tyg. <u>Intensyfikacja leczenia:</u> 30 tygodniowych dawek i.m. EC-Asnase. <u>Randomizacja:</u> losowy przydział do otrzymywania FD* (25000 IU/m²) lub ID**, w oparciu o monitorowanie NSAA. <u>Interwencja:</u> początkowa dawka dla ramienia ID** wynosiła 12500 IU/m², a kolejne dawki dostosowano do utrzymania NSAA między 0,10 a 0,14 IU/ml, stosując algorytm podawania.</p> <p><u>Protokół leczenia:</u> - zastosowany protokół leczenia: Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01, który składa się z 4 faz:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku powyżej 12 mies. , ale poniżej 18 r.ż. z nowo zdiagnozowanym ALL (wyłączając ALL wywodzącą się z linii limfocytu B), - obie płcie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie osiągnięcie remisji (CR), - wcześniejsze leczenie, z wyjątkiem 1 tygodnia stosowania sterydów lub radioterapii śródpiersia, - dodatni wynik testu na HIV.</p> <p><u>Całkowita liczba pacjentów uczestnicząca w badaniu:</u> n = 498 <u>I. Ramię – kortykosteroidy</u> <u>Liczba pacjentów:</u> n = 408 <u>Interwencja:</u> n = 201 (deksametazon) <u>Komparator:</u> n = 207 (prednizon)</p> <p><u>II. Ramię – asparaginaza</u> <u>Liczba pacjentów:</u> n = 384 <u>Dawka stała:</u> n = 195 (dawka FD*) <u>Dawka dobrana indywidualnie do</u></p>	<p><u>Skuteczność stosowania asparaginazy:</u> <u>Pierwszorządowe punkty końcowe:</u> - EFS.</p> <p><u>Bezpieczeństwo stosowania asparaginazy (toksyczność):</u> <u>Pierwszorządowe punkty końcowe:</u> - alergie, - zakrzepice potwierdzone badaniem radiograficznym, - przypadki zapalenia trzustki, które zostały sklasyfikowane zgodnie z czasem trwania objawów klinicznych jako łagodne/umiarkowane (trwające < 72 godziny) lub ciężkie (trwające ≥ 72 godziny).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- <u>faza indukcji (4 tyg.)</u> - podawano leki: winkrystyna, prednizon, doksorubicyna, deksrazoksan, metotreksat, leukoworycyna, EC-Asnase, cytarabina, schemat: metotreksat/cytarabina/hydrokortyzon.</p> <p>- <u>faza CNS (3 tyg.; ang. Central nervous system)</u> - podawano leki: winkrystyna (podano wszystkim pacjentom); wyodrębniono grupę standardowego ryzyka, której podano w schemacie metotreksat/cytarabina/hydrokortyzon oraz grupę wysokiego ryzyka, której podano w schemacie metotreksat/cytarabina oraz deksametazon, a także deksrazoksan; zastosowano również napromienianie czaszki.</p> <p>- <u>faza intensyfikacji (30 tyg.)</u> - podawano leki w 3-tygodniowych cyklach: winkrystyna, metotreksat; losowo podawano kortykosterydy: deksametazon, prednizon; losowo podawano EC-Asnase: ustalona dawka (FD): 25000 IU/m² i.m., 1x/tyg. przez 30 tyg. lub dawka dobrana indywidualnie do pacjenta (ID): 12500 IU/m² i.m. (dawka początkowa - korekty dawki asparaginazy były oparte na oznaczeniach NSAA. Dawka początkowa wynosiła 12 500 IU/m². Minimalna dawka wyniosła 6000 IU/m². Maksymalna dawka wyniosła 25 000 IU/m².), 1x/tyg. przez 30 tyg.</p> <p>- <u>leczenie podtrzymujące (74 tyg.)</u> - podawano leki w schemacie: i.t. metotreksat/cytarabina/hydrokortyzon, grupie wysokiego ryzyka podawano leki w schemacie: i.t. metotreksat/cytarabina/hydrokortyzon, z wyjątkiem wyższej dawki kortykosteroidów, podawano również deksametazon z deksrazozanem, metotreksat i.v./i.m. do czasu zakończenia podawania doksorubicyny oraz w schemacie metotreksat/cytarabina i.t.; w 3-tygodniowych cyklach podawano leki zgodnie z grupami ryzyka – dla grupy standardowego ryzyka: tak samo jak w fazie intensyfikacji, z wyjątkiem braku asparaginazy, dla grupy wysokiego ryzyka: tak samo jak dla pacjentów z grupy standardowego ryzyka, włączając niższe dawki kortykosteroidów deksametazonu i prednizonu.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych dla preparatów asparaginaz:</u></p> <p>- jeżeli wystąpiła reakcja alergiczna o dowolnym nasileniu (włączając w to reakcje miejscowe) na EC-Asnase, pacjentom zmieniano preparat na Erwinia asparaginazę w dawce 25000 IU/m² 2x/tyg.,</p> <p>- jeżeli wystąpiła reakcja alergiczna na EC-Asnase lub preparat był niedostępny, pacjentom podawano i.m. formę polietylenoglikolową asparaginazy (PEG) cotygodniowo.</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u></p> <p>Statystyki opisowe są przedstawiane jako częstości i procenty. Pięciokrotna skumulowana częstość występowania (CumInc) martwicy kości i złamania została oszacowana przy użyciu metody Incumulation w pakiecie cmprsk w Rand testowanym przy użyciu testu Greya, z nawrotem i zgonem w stanie remisji określanej jako konkurencyjne ryzyko. Częstość występowania infekcji i toksyczności asparaginaz zidentyfikowano i analizowano za pomocą testu Fishera.</p> <p><u>Ograniczenia badania określone przez autorów badania:</u></p> <p>- niekompletne dane, które zostały wyjaśnione jako zidentyfikowanie cichej inaktywacji w ramieniu odnoszącym się do podawania dawki ID, ale nie na ramieniu odnoszącym się do podawania dawki FD.</p> <p>*dawka FD – Fixed Dose – dawka ustalona **dawka ID – Individualized Dose – dawka zindywidualizowana</p>	<p>pacjenta: n = 189 (dawka ID**)</p>	

6.3. Wyniki

6.3.1. Badania pierwotne

Tabela 20. Wyniki badań RCT

Publikacja	Wynik					
Vrooman 2013	Tabela 1. Wyniki dla toksyczności i 5-letniego EFS					
	Parametr		Asparaginaza		Wartość p	
			Dawka stała	Dawka dobrana indywidualnie do pacjenta		
	Liczba pacjentów		195	189	–	
	Dawka EC-Asnase (IU/m ²)		25 000	17 500*	–	
	Toksyczność	Zmiana Asparaginazy z EC-Asnase (n, %)		43 (22%)	64 (34%)	0,01
		Kliniczna alergja (n, %)		39 (20%)	39 (21%)	
		Cicha inaktywacja (n, %)		N/A	19 (10%)	
		Inne (n, %)		4 (2%)	6 (3%)	
	EFS	Całkowite 5-letnie EFS, (%)		82 (95% CI: 75,87)	90 (95% CI: 84,94)	0,04
		5-letnie EFS (%)	Maksymalne NSAA ≥ 0,10 IU/mL	85 (95% CI: 78,90)	90 (95% CI: 983,95)	0,16
			Maksymalne NSAA < 0,10 IU/mL	73 (95% CI: 52,86)	91 (95% CI: 79,97)	0,058
			Bez zmiany preparatu asparaginazy	76 (95% CI: 38,92)	78 (95% CI: 35,94)	0,99
	Zmiana preparatu asparaginazy		N/A	95 (95% CI: 68,99)	–	
	* mediana dawki					
<p>Pacjenci z „cichą inaktywacją”, u których w leczeniu dokonano zmiany preparatu L-ASP, osiągnęli wyższe wyniki leczenia w porównaniu z pacjentami, u których preparatu nie zmieniono 78% vs 95% 5-letniego EFS.</p> <p>Całkowite pięcioletnie EFS dla pacjentów losowo przydzielonych do stałego dawkowania asparaginazy wynosił 82% (95% CI: 75%, 87%) w porównaniu z 90% (95% CI: 84%, 94%) w przypadku losowo przydzielanych do zindywidualizowanych pacjentów. dawkowanie (P= 0,04).</p> <p>Ponadto w badaniu wykazano odsetek pacjentów z „cichą inaktywacją”, który stanowił 10%.</p>						
Tabela 2. Wyniki bezpieczeństwa dla asparaginazy (toksyczność)						
Parametr		Asparaginaza		Wartość p		
		Dawka stała	Dawka dobrana indywidualnie do pacjenta			
Liczba pacjentów		195	189	–		
Dawka EC-Asnase (IU/m ²)		25 000	17 500*	–		
Toksyczność [n,%]		63 (32%)	59 (31%)	0,83		
Kliniczna alergja na EC-Asnase [n,%]		39 (20%)	40 (21%)	0,80		
Zapalenie trzustki [n,%]		10 (5%)	12 (6%)	0,66		
Zakrzepica [n,%]		16 (8%)	13 (7%)	0,70		
Pacjenci, którzy ukończyli ≥ 25 tydzień stosowania asparaginazy [n,%]		172 (88%)	164 (87%)	0,76		
* mediana dawki						
<p>Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania toksyczności związanej z asparaginazą lub w odsetku pacjentów, którzy ukończyli ≥ 25 tydzień stosowania asparaginazy pomiędzy dwoma ramieniami.</p> <p>Wyniki badania (Vrooman 2013), sugerują, że prospektywne monitorowanie rozwoju cichej inaktywacji (a nie tylko alergii klinicznej) i zmiany preparatu asparaginazy może poprawić wyniki leczenia. Pacjenci z „cichą inaktywacją”, u których dokonano zmiany preparatu asparaginazy osiągnęli lepsze wyniki leczenia w porównaniu z pacjentami, u których preparatu nie zmieniono (prawdopodobieństwo 5-letniego EFS 95% vs 78%).</p>						

Podsumowanie

Wyniki badania (Vrooman 2013), sugerują, że prospektywne monitorowanie rozwoju cichej inaktywacji (a nie tylko alergii klinicznej) i zmiany preparatu asparaginazy może poprawić wyniki leczenia. Pacjenci z „cichą inaktywacją”, u których dokonano zmiany preparatu asparaginazy osiągnęli wyższe wyniki leczenia w porównaniu z pacjentami, u których preparatu nie zmieniono odpowiednio 95% vs. 78% 5-letniego EFS.

6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Opis metodyki

W dniach 22–23.10.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowanych substancji. Przeszukane zostały strony instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA, FDA) oraz baza WHO Vigiacess:

- URPL – <http://www.urpl.gov.pl/>
- EMA – <http://www.ema.europa.eu/>
- FDA – <https://www.fda.gov/>
- baza WHO Vigiacess – <http://www.vigiaccess.org/>

W wyniku przeszukiwania powyższych stron internetowych odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa, które zostały opisane w tabeli poniżej.

Tabela 21. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

Baza	Lek	Data ukazania się komunikatu*	Najważniejsze informacje zawarte w komunikacie
URPL, Polska	Erwinase	8 marca 2018 r.	„Zaobserwowano występowanie niewielkich ilości cząstek stałych na korku i (lub) powierzchni zliofilizowanej bryłki w niektórych fiolkach produktu ERWINASE pochodzących z serii 186G*. Produktu leczniczego ERWINASE pochodzącego z fiolek z widocznymi cząstkami stałymi nie wolno podawać pacjentom. Należy wysłać zawiadomienie i zachować fiolkę do czasu jej odebrania. Należy postępować zgodnie ze wszystkimi zaleceniami dotyczącymi rekonstytucji produktu ERWINASE podanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Po rekonstytucji, produkt należy dokładnie obejrzeć. W przypadku, gdy po rekonstytucji widoczne będą cząstki stałe, produktu nie wolno podawać pacjentom i należy go zachować do czasu jego odbioru. Jeśli po rekonstytucji nie widać cząstek stałych, jako dodatkowego środka ostrożności należy użyć standardowej igły z filtrem o grubości 5 mikronów, aby pobrać zrekonstruowany produkt z fiołki przed podaniem. ⁴⁰ ”
		22 stycznia 2018 r.	„Podczas rutynowej inspekcji serii 183G, 184G i 185G produktu ERWINASE zaobserwowano obecność cząstek przylegających do korków niektórych fiolek i/lub znajdujących się na powierzchni liofilizowanej bryłki. Fiolki te nie zostały zwolnione wraz z pozostałą częścią partii 183, 184 i 185. Fiolki te zostały poddane dodatkowej inspekcji mającej na celu wyeliminowanie fiolek z widocznymi cząstkami na powierzchni liofilizowanej bryłki. Należy uważnie obejrzeć każdą fiolkę. W przypadku zaobserwowania cząstek w miejscu innym niż spódna strona korka (na przykład na powierzchni lub wewnątrz produktu) nie należy podawać leku i należy zachować go do odbioru. W przypadku niezaobserwowania widocznych cząstek w miejscu innym niż spódna strona korka produkt należy odtworzyć zgodnie z poniższymi instrukcjami. Należy uważnie obejrzeć odtworzony produkt po rekonstytucji. W przypadku zaobserwowania cząstek po rekonstytucji nie należy podawać leku i należy zachować go do odbioru. Jeżeli produkt po rekonstytucji nie zawiera widocznych cząstek, w ramach dodatkowych środków ostrożności należy pobrać odtworzony produkt z fiołki przed podaniem za pomocą standardowej igły z filtrem 5 mikronów. ⁴¹ ”

*uwzględniono komunikaty z 2018 r.

Ponadto, opisano działania niepożądane oraz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania poszczególnych produktów leczniczych, tj. Asparaginase, Spectrila, Erwinase i Oncaspar na podstawie ChPL. Tabela została umieszczona w rozdziale *Załączniki*.

Na podstawie przeszukania bazy WHO Vigiacess zidentyfikowana 3 najczęstsze działania niepożądane leków: Asparaginase, Spectrila, Erwinase oraz Oncaspar, do których należą:

⁴⁰ Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP%20Letter%20Erwinase%20Batch%20186.pdf>, dostęp: 23.10.2018 r.

⁴¹ Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Erwinase%20Batch%20183a%2C%20184a%2C%20185a.pdf>, dostęp: 23.10.2018 r.

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej dla leku Asparaginase (całkowita liczba działań niepożądanych: 1580) i dla leku Spectrila (całkowita liczba działań niepożądanych: 1584),

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe dla leku Asparaginase (całkowita liczba działań niepożądanych: 1526) i dla leku Spectrila (całkowita liczba działań niepożądanych: 1528),

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania dla leku Asparaginase (całkowita liczba działań niepożądanych: 1453) i dla leku Spectrila (całkowita liczba działań niepożądanych: 1454),

- dla leku Erwinase 3 najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku są: zaburzenia układu immunologicznego (całkowita liczba działań niepożądanych: 72), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (całkowita liczba działań niepożądanych: 60) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (całkowita liczba działań niepożądanych: 52),

- dla leku Oncaspar 3 najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku są: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (całkowita liczba działań niepożądanych: 1346), badania (całkowita liczba działań niepożądanych: 1140), a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (całkowita liczba działań niepożądanych: 1087).

Szczegółowa tabela ze wszystkimi odnalezionymi działaniami niepożądanymi leków została umieszczona w rozdziale *Załączniki*.

6.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej

1. Nie odnaleziono publikacji, które odnosiły się bezpośrednio do przedmiotu zlecenia (monitorowania aktywności asparaginazy).
2. Odnaleziono publikacje, których populacją byli pacjenci z ALL. Nie odnaleziono publikacji, w których populacją byli pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi (C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9).
3. W publikacji Vrooman 2013, w tabeli 1 dotyczącej wyników toksyczności i 5-letniego EFS autorzy badania nie wskazują dlaczego u pacjentów leczonych dawką stałą nie umieszczono informacji dotyczącej wystąpienia „cichej inaktywacji” (w tabeli przedstawiono jedynie zapis – N/A, ang. non applicable - nie dotyczy, która odnosi się do jednego z ramion badania, w którym pacjentom podawano asparaginazę w stałej dawce (FD)).

7. Analiza ekonomiczna

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na niską jakość dostępnych dowodów naukowych oraz fakt, iż wymagałaby ona przyjęcia szeregu założeń dotyczących ewentualnych efektów klinicznych ocenianej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym. W opinii analityków Agencji, na chwilę obecną, dostępnych jest zbyt mało danych klinicznych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej.

8. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie oceniane świadczenie jest finansowane ze środków publicznych.

Zgodnie z zarządzeniem Nr 102/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2018 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Zmiany wprowadzone w katalog świadczeń wspomagających polegających na dodaniu świadczeń: 5.08.05.0000046 *Monitorowanie aktywności asparaginazy lub crisantaspazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka* oraz 5.08.05.0000047 *Monitorowanie aktywności asparaginazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pozostałych pacjentów* dla specjalności medycznych (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 maja 2012 roku) hematologia oraz onkologia i hematologia dziecięca. Szczegółowy opis świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Opis świadczenia zgodnie z załącznikiem nr 1j do zarządzenia Nr 102/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 września 2018 r.

Świadczenia			Warunki udzielania świadczeń			Uwagi
Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Tryb ambulatoryjny	Tryb jednego dnia	Hospitalizacja	
5.08.05.0000046	monitorowanie aktywności asparaginazy lub crisantaspazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka	780,00	X	X	X	1) można łączyć ze świadczeniami z załączn ka 1e; 2) pacjenci z chorobami limfoproliferacyjnymi w grupie wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami aktualnego protokołu terapeutycznego lub pacjenci leczeni z zastosowaniem crisantaspazy; 3) można rozliczyć 1 raz w trakcie leczenia danego pacjenta w danej linii terapii.
5.08.05.0000047	monitorowanie aktywności asparaginazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pozostałych pacjentów	360,00	X	X	X	1) można łączyć ze świadczeniami z załączn ka 1e; 2) można rozliczyć 1 raz w trakcie leczenia danego pacjenta w danej linii terapii.

Ponadto zgodnie z w/w zarządzeniem istnieje możliwość okresowej oceny skuteczności chemioterapii w ramach świadczenia 5.08.05.0000008 *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* o wartości punktowej 270,40 dla specjalności medycznych (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 maja 2012 roku) choroby płuc, endokrynologia, hematologia, onkologia i hematologia dziecięca, onkologia kliniczna, pediatria, urologia, ginekologia onkologiczna, transplantologia kliniczna. Szczegółowy opis świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Opis świadczenia zgodnie z załącznikiem nr 1j do zarządzenia Nr 102/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 września 2018 r.

Świadczenia			Warunki udzielania świadczeń	Uwagi
Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Tryb ambulatoryjny	
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	X	1) zgodnie z załącznikiem nr 3 do zarządzenia; 2) nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; 3) nie można łączyć ze świadczeniami z zakresu badania genetyczne z katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie.

Zgodnie z zarządzeniem nr 67/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 3 lipca 2018 r leki: Asparaginase, Oncaspar oraz Erwinase są refundowane zgodnie z katalogiem leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (Część A – leki podstawowe) zgodnie z obwieszczeniem refundacyjnym Ministra Zdrowia na podstawie załącznika nr 1n do zarządzenia.

Tabela 24. Wykaz produktów leczniczych Asparaginase, Oncaspar i Erwinase na podstawie katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii

Kod substancji	Nazwa substancji	Droga	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa	Kod EAN lub inny kod	Nazwa, postać i dawka leku
5.08.10.0000002	Asparaginasum	inj.	1000	j.m.	1	5909990945529	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.
						5909990945528	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.
5.08.10.0000051	Pegasparagasum	inj.	1	j.m.	1	5909990950812	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml
5.08.10.0000089	Crisantaspasum	inj.	1000	j.m.	1	5060146290302	Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m./fiolkę; 5 fioł

8.2. Opinia prezesa NFZ

Dnia 15.10.2018 r. wystosowano prośbę do Prezesa NFZ o przedstawienie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano odpowiedzi Prezesa NFZ zawierającej opinię w zakresie przedmiotowego zlecenia.

Zgodnie z Oceną Skutków Regulacji do Zarządzenie Nr 102/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia „Orientacyjny koszt leczenia 300 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem nieziarniczym, w tym około 50 z grupy wysokiego ryzyka to ok. 129 tys. złotych rocznie.

8.3. Wskazanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych według KPZ

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego jedno oznaczenie aktywności L-asparaginazy kosztuje obecnie około 30 zł. Rocznie u ok. 300 dzieci w Polsce rozpoznaje się ostrą białaczkę limfoblastyczną lub chłoniaka T-komórkowego. W tej grupie około 15–20% to pacjenci wysokiego ryzyka, wymagający bardziej intensywnej chemioterapii. W aktualnym protokole terapeutycznym, w grupach standardowego i pośredniego ryzyka (około 250 pacjentów rocznie) preparat L-asparaginazy jest podawany 12-krotnie, a w grupie wysokiego ryzyka (około 50 pacjentów rocznie) 23–26-krotnie. Orientacyjny łączny koszt oznaczeń dla wszystkich dzieci wynosi około 120 tysięcy zł. Do tego należy doliczyć koszt transportu próbek krwi do ośrodków wykonujących oznaczenie.

8.4. Analiza realizacji świadczeń

Tabela 25. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których sprawozdano rozpoznanie główne wg ICD-10⁴²

Kod ICD-10	Nazwa	Rok		
		2016	2017	2018*
C83	CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE	6 156	5 973	2 471
C83.0	Z MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY)	872	838	387
C83.1	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CEAVED) KOMÓREK (ROZLANY)	160	149	71
C83.2	MIESZANY Z DUŻYCH I MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY)	559	586	248
C83.4	IMMUNOBLASTYCZNY (ROZLANY)	294	294	152
C83.5	LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY)	1 109	1 187	580
C83.6	NIEZRÓŻNICOWANY (ROZLANY)	212	201	66
C83.7	GUZ (CHŁONIAK) BURKITTA	383	378	181
C83.8	INNE POSTACIE ROZLANYCH CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH	2 059	2 077	997
C83.9	ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIE OKREŚLONY	2 157	2 151	968
C85	INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH	4 658	4 723	1 840
C85.0	MIĘSAK LIMFATYCZNY	123	111	46
C85.1	CHŁONIAK Z KOMÓREK B, NIE OKREŚLONY	1 604	1 599	698
C85.7	INNE OKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAK NIEZIARNICZEGO	4 301	4 901	2 826
C85.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIE OKREŚLONY	2 160	2 439	1 073
C91.0	OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA	3 003	3 083	1 719

*dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń – marzec

Dane przedstawiają ogólną liczbę pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie główne wg ICD-10 dla rozpoznań wskazanych w KPZ obejmujące lata 2016–2018. Na podstawie powyższych danych obejmujących lata 2016 i 2017 daje się zauważyć zbliżoną populację chorych dla w/w rozpoznań.

Na potrzeby niniejszej analizy analitycy Agencji wystąpili do Prezesa NFZ (Pismo znak: WSD.430.10.2018.PB) o udostępnienie danych dotyczących liczby pacjentów, u których w leczeniu zastosowano substancje czynne Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantapasum dla rozpoznań według ICD-10 zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego tj. C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C91.0. W poniższej tabeli przedstawiono w/w dane zgodnie z otrzymaną odpowiedzią (Pismo znak: DGL4450.252.2018).

⁴² Opracowanie własne AOTMiT na podstawie odpowiedzi na pismo z dnia 13.07.2018 r w sprawie przekazania danych z lat 2016-2018; znak: DGL.4450.177.2018 z dnia 31.07.2018 r.

Tabela 26. Liczba pacjentów łącznie w podziale na lata 2015–2017, u których zastosowano substancje Asparaginase (5.08.10.0000002), Pegasparagasum (5.08.10.0000051), Crisantaspasum (5.08.10.0000089*, 5.08.05.0000169**) w rozbiu na grupę wiekową < 18 lat i ≥ 18 lat

Rok	Liczba pacjentów							
	Kod świadczenia 5.08.10.0000002		Kod świadczenia 5.08.10.0000051		Kod świadczenia 5.08.10.0000089		Kod świadczenia 5.08.05.0000169	
	< 18 lat	≥ 18 lat	< 18 lat	≥ 18 lat	< 18 lat	≥ 18 lat	< 18 lat	≥ 18 lat
2015	384	52	181	105	0	0	56	4
2016	391	34	170	138	20	1	38	5
2017	385	29	177	123	52	3	10	1

* w ramach produktu rozliczeniowego

** w ramach importu docelowego

Dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia nie pozwoliły analitykom Agencji na precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów (unikalne numery PESEL), u których w leczeniu zastosowano substancje czynne Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum z uwagi na sposób przedstawienia danych (w podziale na zakres umowy), który stwarza ryzyko zduplikowania się tych samych nr PESEL w ramach podania jednej substancji, ale sprawozdawanych w ramach innego zakresu umowy.

W tym celu dla określenia populacji docelowej analitycy Agencji wygenerowali dane obejmujące lata 2015–2017, dotyczące liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których w leczeniu zastosowano substancje Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum dla rozpoznań według ICD-10 zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego tj. C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C91.0. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Liczba pacjentów łącznie (dla rozpoznań wg ICD-10 zgodnie z KPZ) w podziale na lata 2015–2017, u których zastosowano substancje Asparaginase (5.08.10.0000002), Pegasparagasum (5.08.10.0000051), Crisantaspasum (5.08.10.0000089*, 5.08.05.0000169**) w rozbiu na grupę wiekową < 18 lat i ≥ 18 lat

Rok	Liczba pacjentów							
	Kod świadczenia 5.08.10.0000002		Kod świadczenia 5.08.10.0000051		Kod świadczenia 5.08.10.0000089		Kod świadczenia 5.08.05.0000169	
	< 18 lat	≥ 18 lat	< 18 lat	≥ 18 lat	< 18 lat	≥ 18 lat	< 18 lat	≥ 18 lat
2015	323	45	172	102	0	0	51	1
2016	323	29	165	130	16	1	35	3
2017	315	27	169	118	46	2	9	0

* w ramach produktu rozliczeniowego

** w ramach importu docelowego

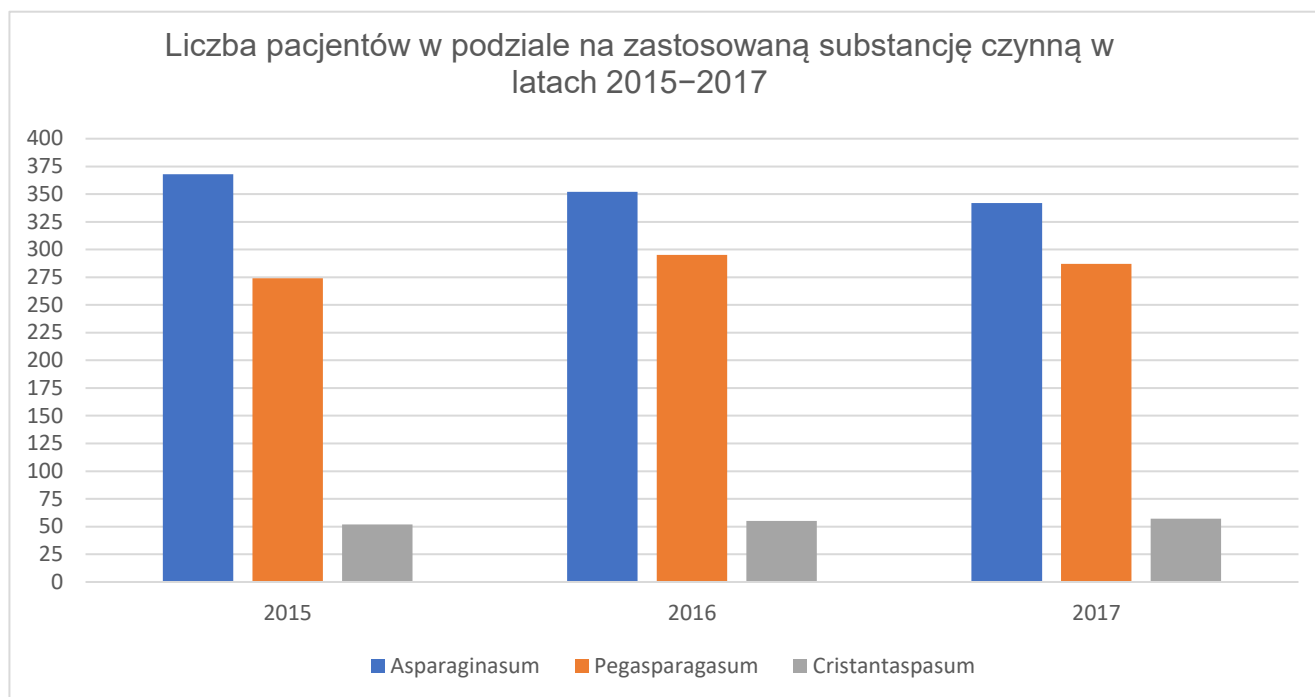
Na podstawie powyższych danych można zauważyć, że dominującą grupą pacjentów leczoną wspomnianymi substancjami są pacjenci poniżej 18 r.ż. Powyższe dane ukazują bardzo zbliżoną liczbę pacjentów w zakresie każdej z substancji.

Powyższe dane pozwalają określić populację pacjentów, u których w leczeniu zastosowano substancje czynne Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum w latach 2015–2017.

Tabela 28. Liczba pacjentów w podziale na zastosowaną substancję czynną w latach 2015–2017

Substancja	Rok		
	2015	2016	2017
Asparaginasum	368	352	342
Pegasparagasum	274	295	287
Crisantaspasum	52	55	57

Dostępne dane na przestrzeni 3 lat ukazują bardzo zbliżone populacje pacjentów leczonych substancjami czynnymi Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum.



Ryc. 2. Liczba pacjentów (dla rozpoznań wg ICD-10 zgodnie z KPZ) w podziale na lata 2015–2017, u których zastosowano substancje Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum.

Ponadto na podstawie wygenerowanych danych można zauważyć, że dominującym rozpoznaniem zasadniczym, wg ICD-10 (zgodnie z wskazanymi w KPZ) dla którego w leczeniu stosowane są w/w substancje czynne jest C.91 *Ostra białaczka limfoblastyczna* (szczegółowe dane w załączniku).

Ograniczenia analizy:

1. Dane uzyskane na drodze korespondencji z płatnikiem publicznym za lata 2015–2017 dotyczące liczby pacjentów, u których w leczeniu zastosowano substancje czynne Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum zawierały rozpoznania zasadnicze wg ICD-10 wychodzące poza zakres rozpoznań przedstawionych w KPZ.
2. Dostępne dane w zakresie liczby pacjentów, u których w leczeniu zastosowano substancje lecznicze Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum w zależności od metody agregacji i sposobu ich przedstawiania (w podziale na kod świadczenia / zakres umowy / kod substancji) mogą zawierać różnice w liczbie pacjentów spowodowane wtórnym włączeniem pacjenta w obrębie zastosowania w leczeniu danej substancji czynnej.
3. Dostępne dane uniemożliwiają analizę i opis pełnych ścieżek pacjentów w leczeniu których zastosowano substancje czynne Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum.
4. Rozbieżności wynikające ze sposobu sprawozdawania danych (inne rozpoznania zasadnicze wykraczające poza zakres rozpoznań wskazanych w KPZ) oraz w zależności od metody agregacji i sposobu ich przedstawiania uniemożliwiają na precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów (unikalnych niepowtarzających się numerów PESEL), u których w leczeniu zastosowano substancje czynne Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum, a co za tym idzie u których wskazane byłoby monitorowanie aktywności L- asparaginazy..

8.5. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji

Cel: Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego przy uwzględnieniu zakwalifikowania świadczenia „Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami

limfoproliferacyjnymi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz leczenia szpitalnego.

Populacja: Pacjenci z chorobami limfoproliferacyjnymi. Wskazania wg kodów ICD-10 (zgodnie z KPZ):

Tabela 29. Wskazania według kodów ICD-10 zgodnie z KPZ

Kod ICD-10	Nazwa kodu ICD-10
C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
C83	Chłoniaki nieziarnicze rozlane
C83.0	Chłoniak nieziarniczy rozlany (z małych komórek (rozlany))
C83.1	Chłoniak nieziarniczy rozlany (z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany))
C83.2	Chłoniak nieziarniczy rozlany (mieszany z dużych i małych komórek (rozlany))
C83.4	Chłoniak nieziarniczy rozlany (immunoblastyczny (rozlany))
C83.5	Chłoniak nieziarniczy rozlany (limfoblastyczny (rozlany))
C83.6	Chłoniak nieziarniczy rozlany (niezróżnicowany (rozlany))
C83.7	Chłoniak nieziarniczy rozlany (guz (chłoniak) burkitta)
C83.8	Chłoniak nieziarniczy rozlany (inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych)
C83.9	Chłoniak nieziarniczy rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony)
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych
C85.0	Mięsak limfatyczny
C85.1	Chłoniak z komórek B, nieokreślony
C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
C85.9	Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony

Perspektywa: Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Dane wejściowe:

Populacja:

- Zgodnie z danymi zawartymi w KPZ liczba pacjentów, u których znajdzie zastosowanie przedmiotowa procedura wynosi: **ok. 300 pacjentów (dzieci) rocznie.**
- Oszacowania analityka Agencji dotyczące liczby pacjentów (na podstawie danych z realizacji świadczeń za lata 2015-2017 wygenerowanych przez analityków Agencji), u których znajdzie zastosowanie przedmiotowe świadczenie może wynosić w zależności od przyjętego scenariusza – pacjenci <18 r.ż.: od **321** do **542** pacjentów rocznie, pacjenci ≥18 r.ż.: od **34** do **114** pacjentów rocznie.

Populacja: oszacowano koszty dla wielkości populacji podanych w KPZ, opinii Prezesa NFZ, a także oszacowania własnego Agencji (**przyjęto średnią z lat 2015-2017 dla każdego scenariusza**).

Koszt 1 oznaczenia aktywności L-asparaginazy: **30 zł**

Ilość oznaczeń: przyjęto zgodnie z KPZ (12-krotnie w grupach standardowego i pośredniego ryzyka, 23-26 krotnie dla grupy wysokiego ryzyka, dla osób ≥18 r.ż. brak podziału na grupy ryzyka)

Grupy ryzyka: oszacowano zgodnie z KPZ (grupa wysokiego ryzyka 15-20%, przyjęto 20%) dla dzieci, dla osób ≥18 r.ż. brak podziału na grupy ryzyka

Koszty transportu: brak danych

Przyjęto płaski wpływ na budżet, gdyż ze względu na trudności z określeniem populacji, próba oszacowania zmian ilości wykonywanych oznaczeń aktywności L-asparaginazy nie dałaby wiarygodnych wyników. Czynniki ograniczającymi wiarygodność są zmienne (liczba pacjentów z grupy standardowego i pośredniego ryzyka, a także z grupy wysokiego ryzyka) wpływające na populację z roku na rok.

Wyniki

1. Scenariusz na podstawie danych przekazanych w KPZ w zakresie populacji <18 r.ż.:

Populacja I: grupa standardowego i pośredniego ryzyka (**ok. 250 pacjentów rocznie**)

Tabela 30. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na danych z KPZ dla grupy standardowego i pośredniego ryzyka

Koszty	250 pacjentów w ciągu roku
Oznaczenie 12-krotne	90 000 zł (12x250x30 zł)

Populacja II: grupa wysokiego ryzyka (**ok. 50 pacjentów rocznie**)

Tabela 31. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na danych z KPZ dla grupy wysokiego ryzyka

Koszty	50 pacjentów w ciągu roku
Oznaczenie 23-krotne	34 500zł (23x50x30 zł)
Oznaczenie 24-krotnie	36 000 zł (24x50x30 zł)
Oznaczenie 25-krotne	37 500 zł (25x50x30 zł)
Oznaczenie 26-krotne	39 000 zł (26x50x30 zł)

2. Scenariusz na podstawie danych sprawozdawczych (RUM – NFZ) oraz przeanalizowanych przez analityków Agencji (na podstawie liczby pacjentów, u których zastosowano substancję Asparaginase)

Populacja I, osoby <18 r.ż.: Grupa standardowego i pośredniego ryzyka (**256 pacjentów rocznie**)

Tabela 32. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na danych sprawozdawczych oraz przeanalizowanych przez analityków Agencji dla grupy standardowego i pośredniego ryzyka u pacjentów <18 r.ż.

Koszty	256 pacjentów w ciągu roku
Oznaczenie 12-krotne	92 160 zł (12x256x30 zł)

Populacja II, osoby <18 r.ż.: Grupa wysokiego ryzyka (**65 pacjentów rocznie**)

Tabela 33. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na danych sprawozdawczych oraz przeanalizowanych przez analityków Agencji dla grupy wysokiego ryzyka u pacjentów <18 r.ż.

Koszty	65 pacjentów w ciągu roku
Oznaczenie 23-krotne	44 850 zł (23x65x30 zł)
Oznaczenie 24-krotne	46 800 zł (24x65x30 zł)
Oznaczenie 25-krotne	48 750 zł (25x65x30 zł)
Oznaczenie 26-krotne	50 700 (26x65x30 zł)

Populacja III, osoby ≥ 18 r.ż.: 34 pacjentów rocznie

Tabela 34. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na danych sprawozdawczych oraz przeanalizowanych przez analityków Agencji dla grupy wysokiego ryzyka u pacjentów ≥ 18 r.ż.

Koszty	34 pacjentów rocznie
Oznaczenie 12-krotne	12 240 zł (12x34x30 zł)
Oznaczenie 23-krotne	23 460 zł (23x34x30 zł)
Oznaczenie 24-krotne	24 480 zł (24x34x30 zł)
Oznaczenie 25-krotne	25 500 zł (25x34x30 zł)
Oznaczenie 26-krotne	26 520 zł (26x34x30 zł)

3. Scenariusz na podstawie danych sprawozdawczych (RUM – NFZ) oraz przeanalizowanych przez analityków Agencji (na podstawie łącznej liczby pacjentów, u których zastosowano substancje Asparaginase, Pegasparagasum, Crisantapasum)

Populacja I, osoby < 18 r.ż.: Grupa standardowego i pośredniego ryzyka (433 pacjentów rocznie)

Tabela 35. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na danych sprawozdawczych oraz przeanalizowanych przez analityków Agencji dla grupy standardowego i pośredniego ryzyka u pacjentów < 18 r.ż.

Koszty	433 pacjentów rocznie
Oznaczenie 12-krotne	155 880 zł (12x433x30 zł)

Populacja II, osoby < 18 r.ż.: Grupa wysokiego ryzyka (109 pacjentów rocznie)

Tabela 36. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na danych sprawozdawczych oraz przeanalizowanych przez analityków Agencji dla grupy wysokiego ryzyka u pacjentów < 18 r.ż.

Koszty	109 pacjentów rocznie
Oznaczenie 23-krotne	75 210 zł (23x109x30 zł)
Oznaczenie 24-krotne	78 480 zł (24x109x30 zł)
Oznaczenie 25-krotne	81 750 zł (25x109x30 zł)
Oznaczenie 26-krotne	85 020 zł (26x109x30 zł)

Populacja III, osoby ≥ 18 r.ż.: **114 pacjentów rocznie**Tabela 37. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na danych wygenerowanych oraz przeanalizowanych przez analityków Agencji dla grupy wysokiego ryzyka u pacjentów ≥ 18 r.ż.

Koszty	114 pacjentów rocznie
Oznaczenie 12-krotne	41 040 zł (12x114x30 zł)
Oznaczenie 23-krotne	78 660 zł (23x114x30 zł)
Oznaczenie 24-krotne	82 080 zł (24x114x30 zł)
Oznaczenie 25-krotne	85 500 zł (25x114x30 zł)
Oznaczenie 26-krotne	88 920 zł (26x114x30 zł)

W ramach analiz przeprowadzonych przez analityków Agencji, szacowana liczba pacjentów, u których będzie mogło być zastosowane przedmiotowe świadczenie to w zależności od przyjętego scenariusza – pacjenci < 18 r.ż.: od **321** do **542** pacjentów rocznie, pacjenci ≥ 18 r.ż.: od **34** do **114** pacjentów rocznie, zaś roczny koszt realizacji wnioskowanego świadczenia w zależności od przyjętego scenariusza może kształtować się na poziomie:

- pacjenci < 18 r.ż. od **142 860** do **240 900 zł** rocznie,
- pacjenci ≥ 18 r.ż. od **12 240** do **26 520 zł** lub od **41 040** do **88 920 zł**.

Ograniczenia

1. Odstąpiono od przedstawienia scenariusza na podstawie danych przekazanych w piśmie NFZ. Przekazane dane nie pozwoliły analitykom Agencji na precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów (unikalne numery PESEL), u których w leczeniu zastosowano substancje czynne Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum z uwagi na sposób przedstawienia danych (w podziale na zakres umowy), który stwarza ryzyko zduplikowania się tych samych nr PESEL w ramach podania jednej substancji, ale sprawozdawanych w ramach innego zakresu umowy, a co za tym idzie u których wskazane byłoby monitorowanie aktywności L- asparaginazy.
2. Przedstawione koszty nie uwzględniają kosztów transportu próbek krwi do ośrodków wykonujących oznaczenia.
3. Ze względu na trudności z oszacowaniem populacji docelowej (pacjentów u których w leczeniu zastosowano substancje czynne Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum) i wyznaczenia dokładnej ścieżki pojedynczego pacjenta celem określenia krotności podania danej substancji czynnej, przyjęto dwa warianty scenariusza dla oszacowania własnego Agencji – zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych refundowanych w ramach ocenianych wskazań [Asparaginase medac (Asparaginase), Erwinase (Crisantaspasum), Oncaspar (Pegasparagasum)], zgodnie z rozdziałami dotyczącymi wskazań do stosowania [„(...)Erwinase jest stosowany w leczeniu pacjentów(...)u których wystąpiła nadwrażliwość(...) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z E. coli.”⁴³; „(...) Oncaspar jest stosowany (...) u dzieci i dorosłych, u których rozwinęła się nadwrażliwość na niezmodyfikowaną L-asparaginazę”⁴⁴] – jako populację docelową do objęcia monitorowaniem aktywności L-asparaginazy przyjęto populację osób (niepowtarzających się numerów PESEL), u których zastosowana była Asparaginase.

Takie postępowanie wynika także ze stosowanych w Polsce protokołów leczenia (informacje o protokołach zawarto w rozdziale Problem decyzyjny, podrozdział Problem zdrowotny).

⁴³ Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33546>, dostęp: 31.10.2018 r.

⁴⁴ Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=40374>, dostęp: 31.10.2018 r.

Jako drugi wariant populacji docelowej do objęcia monitorowaniem aktywności L-asparaginazy przyjęto sumę wszystkich osób otrzymujących Asparaginase, Crisantapasum oraz Pegasparagasum – numery PESEL mogą się powtarzać między kodami produktów rozliczeniowych. Z tego powodu oszacowanie kosztów może być nieprecyzyjne.

4. Karta Problemu Zdrowotnego określa odsetek pacjentów wysokiego ryzyka jedynie w populacji dzieci. Z tego powodu analitycy Agencji nie dzielili populacji osób dorosłych na grupy ryzyka. Przyjęto różne krotności oznaczania dla całej populacji. Z tego powodu oszacowanie kosztów może być niepewne.

9. Ocena proponowanego sposobu finansowania

W Karcie Problemu Zdrowotnego dołączonej do zlecenia MZ poziom lub sposób jego finansowania przedstawiono jako: „Nie przewiduje się w sposób kwotowy lub procentowy poziomu finansowania ww. świadczeń – przyjmuje się, że będą finansowane ze środków publicznych w całości”.

Aktualnie przedmiotowe świadczenie, zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia **Nr 102/2018/DGL** z dnia 28.09.2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii świadczenie, stanowiące przedmiot niniejszego opracowania analitycznego, jest finansowane ze środków publicznych. Świadczenie monitorowania aktywności L-asparaginazy zastało ujęte w załączniku do wspomnianego zarządzenia w katalogu świadczeń wspomagających:

- 5.08.05.0000046 *Monitorowanie aktywności asparaginazy lub crisantaspazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka,*
- 5.08.05.0000047 *Monitorowanie aktywności asparaginazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pozostałych pacjentów dla specjalności medycznych (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 maja 2012 roku) hematologia oraz onkologia i hematologia dziecięca.*

Należy zaznaczyć, iż zarówno ocena skuteczności substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz monitorowanie ich działań niepożądanych stanowią część (całości) świadczenia związanego z leczeniem chemioterapią – wynika to z Charakterystyki Produktu Leczniczego. Jednakże, zgodnie z informacją zawartą w ChPL Erwinase, „(...) ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy zaobserwowane wśród dzieci, optymalna dawka produktu leczniczego Erwinase może się różnić u różnych pacjentów. **Stąd też zaleca się monitorowanie stężenia asparaginazy w celu dopasowania dawki.** 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 przeciwbiałkowego. **Dlatego może być wskazany pomiar poziomu asparaginazy.**”

W rozdziale „Działania niepożądane” ChPL Oncaspar wskazano, iż „u niektórych pacjentów mogą się wytwarzać przeciwciała neutralizujące pegaspargazę bez towarzyszących klinicznych objawów nadwrażliwości. Jednakże przeciwciała te mogą prowadzić do mniej lub bardziej gwałtownej dezaktywacji, a więc i przyspieszonej eliminacji pegaspargazy („cicha dezaktywacja”). **Zaleca się zatem sprawdzanie poziomu asparaginazy** (szczegóły - patrz: Boos, J. et al.; Eur. J. Cancer 32A: 1544-50 (1996) lub Test Aktywności Asparaginazy (MAAT) w informacji o produkcie).”

Mając na względzie powyższe, wydzielenie monitorowania aktywności L-asparaginazy jako odrębnego świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w sytuacji gdy jest to element całości świadczenia związanego z leczeniem chemioterapią, będzie stanowić precedens (presja na finansowanie wszystkich badań diagnostycznych wchodzących w zakres monitorowania chemioterapeutyków).

Załącznik do zarządzenia Nr 102/2018/DGL Prezesa NFZ
z dnia 28 września 2018 r.

Załączniki do zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ
z dnia 25 czerwca 2018 r.
Załącznik nr 1j

Katalog świadczeń wspomagających

lp.	świadczenia			warunki udzielania świadczeń			Uwagi
	kod świadczenia	nazwa świadczenia	wartość punktowa	tryb ambulatoryjny	tryb jednego dnia	hospitalizacja	
1	5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	x			1) zgodnie z załącznikiem nr 3 do zarządzenia; 2) nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; 3) nie można łączyć ze świadczeniami z zakresu badania genetyczne z katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie.
2	5.08.05.0000011	leczenie działań niepożądanych 1. stopnia	0,00	x	x		1) można łączyć ze świadczeniami z załącznika 1e; 2) rozliczanie świadczenia jest dopuszczalne wyłącznie w dniach, w których wystąpiły zdarzenia kliniczne kwalifikowane do działań niepożądanych 1 stopnia; 3) sprawozdawanie zgodnie z wytycznymi zawartymi w aktualnej wersji powszechnych kryteriów terminologicznych dla działań niepożądanych.
3	5.08.05.0000012	leczenie działań niepożądanych 2. stopnia	0,00	x	x		1) można łączyć ze świadczeniami z załącznika 1e; 2) rozliczanie świadczenia jest dopuszczalne wyłącznie w dniach, w których wystąpiły zdarzenia kliniczne kwalifikowane do działań niepożądanych 2 stopnia; 3) sprawozdawanie zgodnie z wytycznymi zawartymi w aktualnej wersji powszechnych kryteriów terminologicznych dla działań niepożądanych.
4	5.08.05.0000013	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia	54,08			x	1) można łączyć ze świadczeniami z załącznika 1e z wyjątkiem świadczeń: a) porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii, b) hospitalizacja jednego dnia c) zakwaterowanie realizowane na zasadach określonych w art. 33b ustawy o świadczeniach; 2) rozliczanie świadczenia jest dopuszczalne wyłącznie w dniach, w których wystąpiły zdarzenia kliniczne kwalifikowane do działań niepożądanych 3 stopnia; 3) sprawozdawanie zgodnie z wytycznymi zawartymi w aktualnej wersji powszechnych kryteriów terminologicznych dla działań niepożądanych.
5	5.08.05.0000014	leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08			x	1) można łączyć ze świadczeniami z załącznika 1e z wyjątkiem świadczeń: a) porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii, b) hospitalizacja jednego dnia c) zakwaterowanie realizowane na zasadach określonych w art. 33b ustawy o świadczeniach; 2) rozliczanie świadczenia jest dopuszczalne wyłącznie w dniach, w których wystąpiły zdarzenia kliniczne kwalifikowane do działań niepożądanych 4 stopnia; 3) sprawozdawanie zgodnie z wytycznymi zawartymi w aktualnej wersji powszechnych kryteriów terminologicznych dla działań niepożądanych.
6	5.08.05.0000046	monitorowanie aktywności asparaginazy lub crisantaspazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka	780,00	x	x	x	1) można łączyć ze świadczeniami z załącznika 1e; 2) pacjenci z chorobami limfoproliferacyjnymi w grupie wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami aktualnego protokołu terapeutycznego lub pacjenci leczeni z zastosowaniem crisantaspazy; 3) można rozliczyć 1 raz w trakcie leczenia danego pacjenta w danej linii terapii.
7	5.08.05.0000047	monitorowanie aktywności asparaginazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pozostałych pacjentów	360,00	x	x	x	1) można łączyć ze świadczeniami z załącznika 1e; 2) można rozliczyć 1 raz w trakcie leczenia danego pacjenta w danej linii terapii.

Ryc. 3. Katalog świadczeń wspomagających

10. Ograniczenia analizy

Analiza KPZ pozwoliła analitykom Agencji zidentyfikować następujące ograniczenia:

1. Rozbieżności w KPZ w zakresie nazwy świadczenia gwarantowanego oraz warunków jego realizacji – zgodnie z nazwą świadczenia gwarantowanego odnosi się ono do całej populacji, bez rozróżnienia wieku „Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi”, zaś określone w KPZ warunki realizacji świadczenia w zakresie leczenia szpitalnego wskazują na oddział szpitalny o profilu onkologia i hematologia dziecięca (wymagania formalne) oraz lekarza specjalistę w dziedzinie onkologia i hematologia dziecięca (wymagania odnoszące się do personelu).
2. Niejasno określone koszty procedury - KPZ określa koszt jednego oznaczenia aktywności L-asparaginazy na 30 zł, jednak brak informacji o tym, co wchodzi w skład tej kwoty; podano jedynie orientacyjny łączny koszt oznaczenia aktywności L-asparaginazy u ok. 300 dzieci, który oszacowano na ok. 120 tys. zł. Oszacowana kwota nie uwzględnia kosztów transportu próbek krwi do ośrodków wykonujących oznaczenie.
3. Wskazano wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację świadczeniobiorców oraz świadczeniodawców jako zmniejszenie liczby niepożądanych reakcji alergicznych wśród pacjentów. Nie doprecyzowano o ile zmniejszy się ww. liczba reakcji, a jedynie podkreślono, iż: *„W efekcie zwiększenie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego, co może prowadzić do oszczędności po stronie płatnika publicznego, związanej z redukcją kosztów leczenia.”*
4. Nie podano uzasadnienia dla przyjętego założenia populacji objętej świadczeniem oraz prognozowanego wpływu finansowania procedury na budżet płatnika. Analiza wpływu na budżet jest niepewna ze względu na brak danych umożliwiających weryfikację założeń.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Vrooman 2013	Vrooman LM et al.: Postinduction Dexamethasone and Individualized Dosing of Escherichia Coli L-Asparaginase Each Improve Outcome of Children and Adolescents With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From a Randomized Study—Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01, <i>J Clin Oncol</i> 31:1202-1210, 2013.
Rekomendacje kliniczne i raporty HTA	
Brown 2017	Brown P et al.: Acute Lymphoblastic Leukemia, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2017.
European Medicines Agency 2016	Assessment report – Spectrila, International non-proprietary name: Asparaginase, 2016.
Institute Nationale du Cancer 2017	Institute Nationale du Cancer, Preconisations de traitement de la leucemie aigue lymphoblastique chez l'enfant et chez l'adulte dans un contexte de tension d'approvisionnement en erwinase (crisantaspase), 2017.
Piątkowska-Jakubas 2008	Piątkowska-Jakubas B i wsp.: Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group, <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2008; 118 (11): 664-669.
Sluis 2016	Sluis I et al.: Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation, <i>Haematologica</i> 2016 Volume 100(3): 279-285.
Stock 2011	Stock W et al.: Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel, <i>Leukemia & Lymphoma</i> , 2011; Early Online: 1-17.
Woods 2017	Woods D et al.: From the Children's Oncology Group: Evidence-based recommendations for PEG-asparaginase nurse monitoring, hypersensitivity reaction management, and patient/family education, <i>J Pediatr Oncol Nurs.</i> 2017 ; 34(6): 387–396.
Zalewska-Szewczyk 2016	Zalewska-Szewczyk B i wsp.: Terapeutyczne monitorowanie aktywności asparaginazy - rekomendacje Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <i>Przegląd Pediatriczny</i> , 2016/Vol. 45/ No. 3: 73-79.
Pozostałe publikacje	
AOTM-OT-431-28/2013	Raport AOTMiT nr: AOTM-OT-431-28/2013, „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzania roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C91.0” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
AOTM-OT-431-52/2013	Raport AOTMiT nr: AOTM-OT-431-52/2013, „Oksaliplatyna we wskazaniach: chłoniak niezłośliwy (C83.9), chłoniak niezłośliwy nieokreślony (C85.9), Talidomid we wskazaniu: chłoniak niezłośliwy rozlany limfoblastyczny(C83.5), Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
AOTM-OT-4352-1/2016	Raport AOTMiT nr: AOTM.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 pegylowana L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> .” Analiza weryfikacyjna.
AOTMiT-WS-431-4/2018	Raport AOTMiT nr: WS.431.4.2018 „Usunięcie substancji czynnych: Erwinia L-asparaginasum, mitoxantronum, z załączników do rozporządzeń koszykowych”, Raport w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ChPL Asparaginase	Charakterystyka Produktu Leczniczego Asparaginase [dostęp: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20450 , http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10885 , data dostępu: 22.10.2018 r.]
ChPL Erwinase	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erwinase [dostęp: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33546 , data dostępu: 19.10.2018 r.]
ChPL Oncaspar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oncaspar [dostęp: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=40374 , data dostępu: 19.10.2018 r.]
ChPL Spectrila	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spectrila [dostęp: https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36302 , data dostępu 14.11.2018 r.]
Czogała 2010	Czogała M: Ocena przydatności oznaczania poziomu amoniaku w surowicy krwi w trakcie podawania L-asparaginazy u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Praca doktorska. Kraków, 2010: 8-25.
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych (ICD-9-CM wersja 5.37).
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja dziesiąta, Tom I, Wydanie 2008: 147-149.
Obwieszczenie Ministra Zdrowia 2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r., dostęp: 19.10.2018 r.

Stanowisko RP 27/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Erwinase (kryzantaspaza) kod EAN: 5060146290302, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli
Test MAAT	Charakterystyka testu MAAT - medac Asparaginase-Aktivitäts-Test MAAT, wytwórca: medac Gesellschaft für klinische, Spezialpräparate mbH, Theaterstraße 6, D-22880 Wedel, wersja anglo języczna.
Tsurusawa 2004	L-Asparagine depletion levels and L-asparaginase activity in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia under asparaginase treatment, Cancer Chemother Pharmacol (2004) 53: 204–208, 2004
URPL 2018	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Substancji Biobójczych. Erwinase. Komunikaty bezpieczeństwa. [dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP%20Letter%20Erwinase%20Batch%20186.pdf , data dostępu: 23.10.2018 r.
URPL 2018	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Substancji Biobójczych. Erwinase. Komunikaty bezpieczeństwa. [dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Erwinase%20Batch%20183a%2C%20184a%2C%20185a.pdf , data dostępu: 23.10.2018 r.
Zarządzenie Prezesa NFZ 2018	Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Nr 102/2018/DGL z dnia 28 września 2018 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji (przeglądy systematyczne)

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#70	Search (((((((((((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR systematic* review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract])) AND (((((((((((activity[Title/Abstract]) AND level*[Title/Abstract]) AND monitoring[Title/Abstract]) OR activity level* monitoring[Title/Abstract]) OR activity[Title/Abstract]) OR monitoring[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((((((((("Asparaginase"[Mesh]) OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract]) OR Colaspase[Title/Abstract]) OR Asparaginase II[Title/Abstract]) OR Erwinase[Title/Abstract]) OR Paronal[Title/Abstract]) OR Crasnitin[Title/Abstract]) OR Kidrolase[Title/Abstract]) OR Leunase[Title/Abstract]) OR Elspar[Title/Abstract]) OR Asparaginase medac[Title/Abstract]) OR ((Asparaginase[Title/Abstract]) AND medac[Title/Abstract])) OR ((pegylated[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract])) OR ((PEG[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract]) OR PEG-ASP[Title/Abstract]) OR PEGASP[Title/Abstract]) OR PEG ASP[Title/Abstract]) OR pegasparagase[Title/Abstract]) OR asnase[Title/Abstract]) OR oncaspar[Title/Abstract]) OR erwinia[Title/Abstract]) OR I-asp[Title/Abstract]) OR I asp[Title/Abstract]) OR Iasp[Title/Abstract]) OR I-aspa[Title/Abstract]) OR I aspa[Title/Abstract]) OR Iaspa[Title/Abstract]) OR asp[Title/Abstract]) OR I-asparaginase[Title/Abstract]) OR I asparaginase[Title/Abstract]) OR Iasparaginase[Title/Abstract]) OR peg-asparaginase[Title/Abstract]) OR peg asparaginase[Title/Abstract]) OR pegasparaginase[Title/Abstract])) OR pegaspargase[Title/Abstract]))	306
#69	Search (((((((((((activity[Title/Abstract]) AND level*[Title/Abstract]) AND monitoring[Title/Abstract]) OR activity level* monitoring[Title/Abstract]) OR activity[Title/Abstract]) OR monitoring[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((((((((("Asparaginase"[Mesh]) OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract]) OR Colaspase[Title/Abstract]) OR Asparaginase II[Title/Abstract]) OR Erwinase[Title/Abstract]) OR Paronal[Title/Abstract]) OR Crasnitin[Title/Abstract]) OR Kidrolase[Title/Abstract]) OR Leunase[Title/Abstract]) OR Elspar[Title/Abstract]) OR Asparaginase medac[Title/Abstract]) OR ((Asparaginase[Title/Abstract]) AND medac[Title/Abstract])) OR ((pegylated[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract])) OR ((PEG[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract]) OR PEG-ASP[Title/Abstract]) OR PEGASP[Title/Abstract]) OR PEG ASP[Title/Abstract]) OR pegasparagase[Title/Abstract]) OR asnase[Title/Abstract]) OR oncaspar[Title/Abstract]) OR erwinia[Title/Abstract]) OR I-asp[Title/Abstract]) OR I asp[Title/Abstract]) OR Iasp[Title/Abstract]) OR I-aspa[Title/Abstract]) OR I aspa[Title/Abstract]) OR Iaspa[Title/Abstract]) OR asp[Title/Abstract]) OR I-asparaginase[Title/Abstract]) OR I asparaginase[Title/Abstract]) OR Iasparaginase[Title/Abstract]) OR peg-asparaginase[Title/Abstract]) OR peg asparaginase[Title/Abstract]) OR pegasparaginase[Title/Abstract])) OR pegaspargase[Title/Abstract]))	10580
#68	Search (((((((((((((((((((((((((((("Asparaginase"[Mesh]) OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract]) OR Colaspase[Title/Abstract]) OR Asparaginase II[Title/Abstract]) OR Erwinase[Title/Abstract]) OR Paronal[Title/Abstract]) OR Crasnitin[Title/Abstract]) OR Kidrolase[Title/Abstract]) OR Leunase[Title/Abstract]) OR Elspar[Title/Abstract]) OR Asparaginase medac[Title/Abstract]) OR ((Asparaginase[Title/Abstract]) AND medac[Title/Abstract])) OR ((pegylated[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract])) OR ((PEG[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract]) OR PEG-ASP[Title/Abstract]) OR PEGASP[Title/Abstract]) OR PEG ASP[Title/Abstract]) OR pegasparagase[Title/Abstract]) OR asnase[Title/Abstract]) OR oncaspar[Title/Abstract]) OR erwinia[Title/Abstract]) OR I-asp[Title/Abstract]) OR I asp[Title/Abstract]) OR Iasp[Title/Abstract]) OR I-aspa[Title/Abstract]) OR I aspa[Title/Abstract]) OR Iaspa[Title/Abstract]) OR asp[Title/Abstract]) OR I-asparaginase[Title/Abstract]) OR I asparaginase[Title/Abstract]) OR Iasparaginase[Title/Abstract]) OR peg-asparaginase[Title/Abstract]) OR peg asparaginase[Title/Abstract]) OR pegasparaginase[Title/Abstract])) OR pegaspargase[Title/Abstract]))	38377
#67	Search pegaspargase[Title/Abstract]	108
#66	Search (((((((((((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR systematic* review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]	2568240
#65	Search Meta Analysis[Title/Abstract]	118265

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#64	Search MetaAnalysis[Title/Abstract]	1537
#63	Search Meta-Analysis[Title/Abstract]	118265
#62	Search "Meta-Analysis as Topic" [Mesh]	17056
#61	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	94239
#58	Search "Review" [Publication Type]	2455328
#55	Search systematic* review*[Title/Abstract]	171185
#54	Search (systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]	170838
#53	Search review*[Title/Abstract]	1861909
#52	Search systematic*[Title/Abstract]	389503
#50	Search ((((((activity[Title/Abstract]) AND level*[Title/Abstract]) AND monitoring[Title/Abstract])) OR activity level* monitoring[Title/Abstract]) OR activity[Title/Abstract]) OR monitoring[Title/Abstract]	2850648
#49	Search activity level* monitoring[Title/Abstract]	966
#48	Search ((activity[Title/Abstract]) AND level*[Title/Abstract]) AND monitoring[Title/Abstract]	12555
#47	Search level*[Title/Abstract]	3585218
#46	Search activity[Title/Abstract]	2455010
#45	Search monitoring[Title/Abstract]	438007
#44	Search (((((((((((((((((((((((((((("Asparaginase"[Mesh]) OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract]) OR Colaspase[Title/Abstract]) OR Asparaginase II[Title/Abstract]) OR Erwinase[Title/Abstract]) OR Paronal[Title/Abstract]) OR Crasnitin[Title/Abstract]) OR Kidrolase[Title/Abstract]) OR Leunase[Title/Abstract]) OR Elspar[Title/Abstract]) OR Asparaginase medac[Title/Abstract]) OR ((Asparaginase[Title/Abstract]) AND medac[Title/Abstract])) OR ((pegylated[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract])) OR ((PEG[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract])) OR PEG-ASP[Title/Abstract]) OR PEGASP[Title/Abstract]) OR PEG ASP[Title/Abstract]) OR pegasparagase[Title/Abstract]) OR asnase[Title/Abstract]) OR oncaspar[Title/Abstract]) OR erwinia[Title/Abstract]) OR i-asp[Title/Abstract]) OR l asp[Title/Abstract]) OR lasp[Title/Abstract]) OR l-asp[Title/Abstract]) OR l aspa[Title/Abstract]) OR laspa[Title/Abstract]) OR asp[Title/Abstract]) OR l-asparaginase[Title/Abstract]) OR l asparaginase[Title/Abstract]) OR lasparaginase[Title/Abstract]) OR peg-asparaginase[Title/Abstract]) OR peg asparaginase[Title/Abstract]) OR pegasparaginase[Title/Abstract]	38354
#43	Search pegasparaginase[Title/Abstract]	18
#42	Search peg asparaginase[Title/Abstract]	99
#41	Search peg-asparaginase[Title/Abstract]	99
#40	Search lasparaginase[Title/Abstract]	5
#39	Search l asparaginase[Title/Abstract]	2771
#38	Search l-asparaginase[Title/Abstract]	2771
#37	Search asp[Title/Abstract]	30600
#36	Search laspa[Title/Abstract]	0
#35	Search l aspa[Title/Abstract]	6
#34	Search l-asp[Title/Abstract]	6
#33	Search lasp[Title/Abstract]	128
#32	Search l asp[Title/Abstract]	671
#31	Search l-asp[Title/Abstract]	671
#30	Search erwinia[Title/Abstract]	3143
#29	Search oncaspar[Title/Abstract]	21

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	Search asnase[Title/Abstract]	156
#26	Search PEG ASP[Title/Abstract]	45
#25	Search PEGASP[Title/Abstract]	1
#24	Search PEG-ASP[Title/Abstract]	45
#23	Search (PEG[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract]	191
#22	Search PEG[Title/Abstract]	37466
#21	Search (pegylated[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract]	112
#20	Search pegylated[Title/Abstract]	13859
#19	Search (Asparaginase[Title/Abstract]) AND medac[Title/Abstract]	20
#18	Search Asparaginase medac[Title/Abstract]	10
#17	Search medac[Title/Abstract]	111
#16	Search Asparaginase[Title/Abstract]	4078
#15	Search Elspar[Title/Abstract]	15
#14	Search Leunase[Title/Abstract]	9
#13	Search Kidrolase[Title/Abstract]	2
#12	Search Crasnitin[Title/Abstract]	14
#11	Search Paronal[Title/Abstract]	0
#10	Search Erwinase[Title/Abstract]	24
#9	Search Asparaginase II[Title/Abstract]	85
#8	Search Colaspase[Title/Abstract]	9
#7	Search Asparagine Deaminase[Title/Abstract]	2
#6	Search Deaminase[Title/Abstract]	15067
#5	Search Asparagine[Title/Abstract]	12829
#4	Search "Asparaginase"[Mesh]	4279

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp asparaginase/	11343
2	asparaginase.ab,kw,ti.	4469
3	asparaginase ii.ab,kw,ti.	92
4	asparginase.ab,kw,ti.	84
5	aspariginase.ab,kw,ti.	13
6	colaspase.ab,kw,ti.	4
7	collaspase.ab,kw,ti.	0
8	crasnitin.ab,kw,ti.	6
9	crisantaspase.ab,kw,ti.	14
10	elaspar.ab,kw,ti.	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
11	elspar.ab,kw,ti.	22
12	erwinase.ab,kw,ti.	52
13	erwinaze.ab,kw,ti.	14
14	eryasp.ab,kw,ti.	3
15	eryaspase.ab,kw,ti.	8
16	kidrolase.ab,kw,ti.	11
17	krasnitin.ab,kw,ti.	0
18	I asparaginase.ab,kw,ti.	2846
19	I asparginase.ab,kw,ti.	55
20	laspar.ab,kw,ti.	0
21	leunase.ab,kw,ti.	8
22	paronal.ab,kw,ti.	1
23	oncaspar.ab,kw,ti.	37
24	lasp.ab,kw,ti.	204
25	I asp.ab,kw,ti.	851
26	asp.ab,kw,ti.	31237
27	laspa.ab,kw,ti.	2
28	pegylated.ab,kw,ti.	21935
29	2 and 28	221
30	PEG.ab,kw,ti.	53115
31	2 and 30	419
32	peg-asp.ab,kw,ti.	113
33	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 29 or 31 or 32	42836
34	"activity level* monitoring".ab,kw,ti.	11
35	activity.ab,kw,ti.	2850171
36	"level*".ab,kw,ti.	4445710
37	monitoring.ab,kw,ti.	601454
38	35 and 36 and 37	19369
39	34 or 35 or 37 or 38	3390427
40	33 and 39	10779
41	exp "review"/	2340352
42	"systematic*".ab,kw,ti.	463101
43	"review*".ab,kw,ti.	2310973
44	42 and 43	214468
45	41 or 44	2401686
46	exp meta analysis/	152553
47	meta analysis.ab,kw,ti.	156159

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
48	meta-analysis.ab,kw,ti.	156159
49	metaanalysis.ab,kw,ti.	7496
50	47 or 48 or 49	159169
51	46 or 50	206057
52	45 or 51	2482873
53	40 and 52	375

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 16.11.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Asparaginase] explode all trees	287
#2	(asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	593
#3	(Crasnitin):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	2
#4	(Erwinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	6
#5	(Paronal):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	0
#6	(Leunase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	4
#7	(Kidrolase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	0
#8	(Asparaginase medac):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	8
#9	(medac):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	25
#10	#2 and #9	8
#11	(deaminase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	140
#12	#2 and #11	1
#13	(asparaginase deaminase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	1
#14	(asparaginase ii):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	64
#15	(Colaspase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	0
#16	(Elspar):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	1
#17	(oncaspar):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	8
#18	(pegylated):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	2261
#19	#18 and #2	26

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	(pegylated asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	26
#21	(peg asp):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	25
#22	(peg):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	3655
#23	#22 and #2	64
#24	(peg asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	64
#25	(laspa):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	2
#26	(l aspa):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	11
#27	(asp):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	596
#28	(asnase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	21
#29	(l asp):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	161
#30	(l-asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	216
#31	(l asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	270
#32	(pegaspargase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	69
#33	(erwinia):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	38
#34	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #10 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #19 or #20 or #21 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33	1117
#35	(activity level* monitoring):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	5637
#36	(activity):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	196697
#37	(level*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	247409
#38	(monitoring):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	68074
#39	#36 and #37 and #38	5637
#40	#35 or #36 or #38 or #39	249415
#41	#34 and #40	271
#42	MeSH descriptor: [Meta-Analysis as Topic] explode all trees	282
#43	MeSH descriptor: [Review] explode all trees	4
#44	(systematic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	17187
#45	(review*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	49661
#46	#44 and #45	8461
#47	#43 or #46	8465

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#48	(meta analysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	10462
#49	(metaanalysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	7068
#50	(meta analysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) S	10462
#51	#42 or #48 or #49 or #50	10537
#52	#43 or #51	10541
#53	#52 and #41	2

12.2. Strategie wyszukiwania publikacji (badania RCT)

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 16.11.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#60	Search (((((((Controlled Clinical Trial*) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])) OR ((((((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((((((activity[Title/Abstract]) AND level*[Title/Abstract]) AND monitoring[Title/Abstract])) OR activity level* monitoring[Title/Abstract]) OR activity[Title/Abstract]) OR monitoring[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((("Asparaginase"[Mesh]) OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract]) OR Colaspase[Title/Abstract]) OR Asparaginase II[Title/Abstract]) OR Erwinase[Title/Abstract]) OR Paronal[Title/Abstract]) OR Crasnitin[Title/Abstract]) OR Kidrolase[Title/Abstract]) OR Leunase[Title/Abstract]) OR Elspar[Title/Abstract]) OR Asparaginase medac[Title/Abstract]) OR ((Asparaginase[Title/Abstract]) AND medac[Title/Abstract])) OR ((pegylated[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract])) OR ((PEG[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract]) OR PEG-ASP[Title/Abstract]) OR PEG ASP[Title/Abstract]) OR PEGASP[Title/Abstract]) OR ASNase[Title/Abstract]) OR oncaspar[Title/Abstract]) OR erwinia[Title/Abstract]) OR I-asp[Title/Abstract]) OR I asp[Title/Abstract]) OR Iasp[Title/Abstract]) OR I-asp[Title/Abstract]) OR I aspa[Title/Abstract]) OR Iaspa[Title/Abstract]) OR asp[Title/Abstract]) OR I-asparaginase[Title/Abstract]) OR I asparaginase[Title/Abstract]) OR Iasparginase[Title/Abstract]) OR peg-asparaginase[Title/Abstract]) OR peg asparaginase[Title/Abstract]) OR pegasparaginase[Title/Abstract]) OR pegaspargase[Title/Abstract]))))	516
#59	Search (((((Controlled Clinical Trial*) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])) OR ((((((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])))	2192563
#58	Search experiment*[Title/Abstract]	1977235
#57	Search trail*[Title/Abstract]	21189
#56	Search study*[Title/Abstract]	6990909
#55	Search mask*[Title/Abstract]	71099
#54	Search blind*[Title/Abstract]	273556
#53	Search random*[Title/Abstract]	1011357
#52	Search control[Title/Abstract]	2351112
#51	Search "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	472007
#50	Search "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]	126679
#49	Search controlled clinical trial*[Title/Abstract]	23665
#48	Search (((((((activity[Title/Abstract]) AND level*[Title/Abstract]) AND monitoring[Title/Abstract])) OR activity level* monitoring[Title/Abstract]) OR activity[Title/Abstract]) OR monitoring[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((("Asparaginase"[Mesh]) OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract]) OR Colaspase[Title/Abstract]) OR Asparaginase II[Title/Abstract]) OR Erwinase[Title/Abstract]) OR Paronal[Title/Abstract]) OR Crasnitin[Title/Abstract]) OR Kidrolase[Title/Abstract]) OR Leunase[Title/Abstract]) OR Elspar[Title/Abstract]) OR Asparaginase medac[Title/Abstract]) OR ((Asparaginase[Title/Abstract]) AND medac[Title/Abstract])) OR ((pegylated[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract]) OR ((PEG[Title/Abstract]) AND Asparaginase[Title/Abstract])) OR PEG-ASP[Title/Abstract]) OR PEG ASP[Title/Abstract]) OR PEGASP[Title/Abstract]) OR ASNase[Title/Abstract]) OR oncaspar[Title/Abstract]) OR erwinia[Title/Abstract]) OR I-asp[Title/Abstract]) OR I asp[Title/Abstract])	10584

	OR lasp[Title/Abstract] OR l-aspa[Title/Abstract] OR l aspa[Title/Abstract] OR laspa[Title/Abstract] OR asp[Title/Abstract] OR l-asparaginase[Title/Abstract] OR l asparaginase[Title/Abstract] OR lasparaginase[Title/Abstract] OR peg-asparaginase[Title/Abstract] OR peg asparaginase[Title/Abstract] OR pegasparaginase[Title/Abstract] OR pegaspargase[Title/Abstract]	
#47	Search ((((((activity[Title/Abstract] AND level*[Title/Abstract] AND monitoring[Title/Abstract]))) OR activity level* monitoring[Title/Abstract] OR activity[Title/Abstract] OR monitoring[Title/Abstract]	2851757
#46	Search activity level* monitoring[Title/Abstract]	967
#45	Search ((activity[Title/Abstract] AND level*[Title/Abstract] AND monitoring[Title/Abstract]	12564
#44	Search level*[Title/Abstract]	3586837
#43	Search activity[Title/Abstract]	2455876
#42	Search monitoring[Title/Abstract]	438275
#41	Search (((((((((((((((((((((((((((("Asparaginase"[Mesh]) OR Asparagine Deaminase[Title/Abstract] OR Colaspase[Title/Abstract] OR Asparaginase II[Title/Abstract] OR Erwinase[Title/Abstract] OR Paronal[Title/Abstract] OR Crasnitin[Title/Abstract] OR Kidrolase[Title/Abstract] OR Leunase[Title/Abstract] OR Elspar[Title/Abstract] OR Asparaginase medac[Title/Abstract] OR ((Asparaginase[Title/Abstract] AND medac[Title/Abstract])) OR ((pegylated[Title/Abstract] AND Asparaginase[Title/Abstract]) OR ((PEG[Title/Abstract] AND Asparaginase[Title/Abstract])) OR PEG-ASP[Title/Abstract] OR PEG ASP[Title/Abstract] OR PEGASP[Title/Abstract] OR ASNase[Title/Abstract] OR oncaspar[Title/Abstract] OR erwinia[Title/Abstract] OR l-asp[Title/Abstract] OR l asp[Title/Abstract] OR lasp[Title/Abstract] OR l-aspa[Title/Abstract] OR l aspa[Title/Abstract] OR laspa[Title/Abstract] OR asp[Title/Abstract] OR l-asparaginase[Title/Abstract] OR l asparaginase[Title/Abstract] OR lasparaginase[Title/Abstract] OR peg-asparaginase[Title/Abstract] OR peg asparaginase[Title/Abstract] OR pegasparaginase[Title/Abstract] OR pegaspargase[Title/Abstract]	38384
#40	Search pegaspargase[Title/Abstract]	108
#39	Search pegasparaginase[Title/Abstract]	18
#38	Search peg asparaginase[Title/Abstract]	100
#37	Search peg-asparaginase[Title/Abstract]	100
#36	Search lasparaginase[Title/Abstract]	5
#35	Search l asparaginase[Title/Abstract]	2773
#34	Search l-asparaginase[Title/Abstract]	2773
#33	Search asp[Title/Abstract]	30604
#32	Search laspa[Title/Abstract]	0
#31	Search l aspa[Title/Abstract]	6
#30	Search l-aspa[Title/Abstract]	6
#29	Search lasp[Title/Abstract]	128
#28	Search l asp[Title/Abstract]	671
#27	Search l-asp[Title/Abstract]	671
#26	Search erwinia[Title/Abstract]	3143
#25	Search oncaspar[Title/Abstract]	21
#24	Search ASNase[Title/Abstract]	156
#23	Search PEGASP[Title/Abstract]	1
#22	Search PEG ASP[Title/Abstract]	45
#21	Search PEG-ASP[Title/Abstract]	45
#20	Search (PEG[Title/Abstract] AND Asparaginase[Title/Abstract]	192
#19	Search PEG[Title/Abstract]	37492
#18	Search (pegylated[Title/Abstract] AND Asparaginase[Title/Abstract]	112
#17	Search pegylated[Title/Abstract]	13863
#16	Search (Asparaginase[Title/Abstract] AND medac[Title/Abstract]	20
#15	Search Asparaginase medac[Title/Abstract]	10
#14	Search medac[Title/Abstract]	111
#13	Search Asparaginase[Title/Abstract]	4081
#12	Search Elspar[Title/Abstract]	15
#11	Search Leunase[Title/Abstract]	9
#10	Search Kidrolase[Title/Abstract]	2
#9	Search Crasnitin[Title/Abstract]	14
#8	Search Paronal[Title/Abstract]	0

#7	Search Erwinase[Title/Abstract]	24
#6	Search Asparaginase II[Title/Abstract]	85
#5	Search Colaspase[Title/Abstract]	9
#4	Search Asparagine Deaminase[Title/Abstract]	2
#3	Search Deaminase[Title/Abstract]	15070
#2	Search Asparagine[Title/Abstract]	12833
#1	Search "Asparaginase"[Mesh]	4281

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 16.11.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp asparaginase/	11343
2	asparaginase.ab,kw,ti.	4469
3	asparaginase ii.ab,kw,ti.	92
4	asparginase.ab,kw,ti.	84
5	aspariginase.ab,kw,ti.	13
6	colaspase.ab,kw,ti.	4
7	collaspase.ab,kw,ti.	0
8	crasnitin.ab,kw,ti.	6
9	crisantaspace.ab,kw,ti.	14
10	elaspar.ab,kw,ti.	0
11	elspar.ab,kw,ti.	22
12	erwinase.ab,kw,ti.	52
13	erwinaze.ab,kw,ti.	14
14	eryasp.ab,kw,ti.	3
15	eryaspase.ab,kw,ti.	8
16	kidrolase.ab,kw,ti.	11
17	krasnitin.ab,kw,ti.	0
18	I asparaginase.ab,kw,ti.	2846
19	I asparginase.ab,kw,ti.	55
20	laspar.ab,kw,ti.	0
21	leunase.ab,kw,ti.	8
22	paronal.ab,kw,ti.	1
23	oncaspar.ab,kw,ti.	37
24	lasp.ab,kw,ti.	204
25	I asp.ab,kw,ti.	851
26	asp.ab,kw,ti.	31237
27	laspa.ab,kw,ti.	2
28	pegylated.ab,kw,ti.	21935
29	2 and 28	221
30	PEG.ab,kw,ti.	53115
31	2 and 30	419

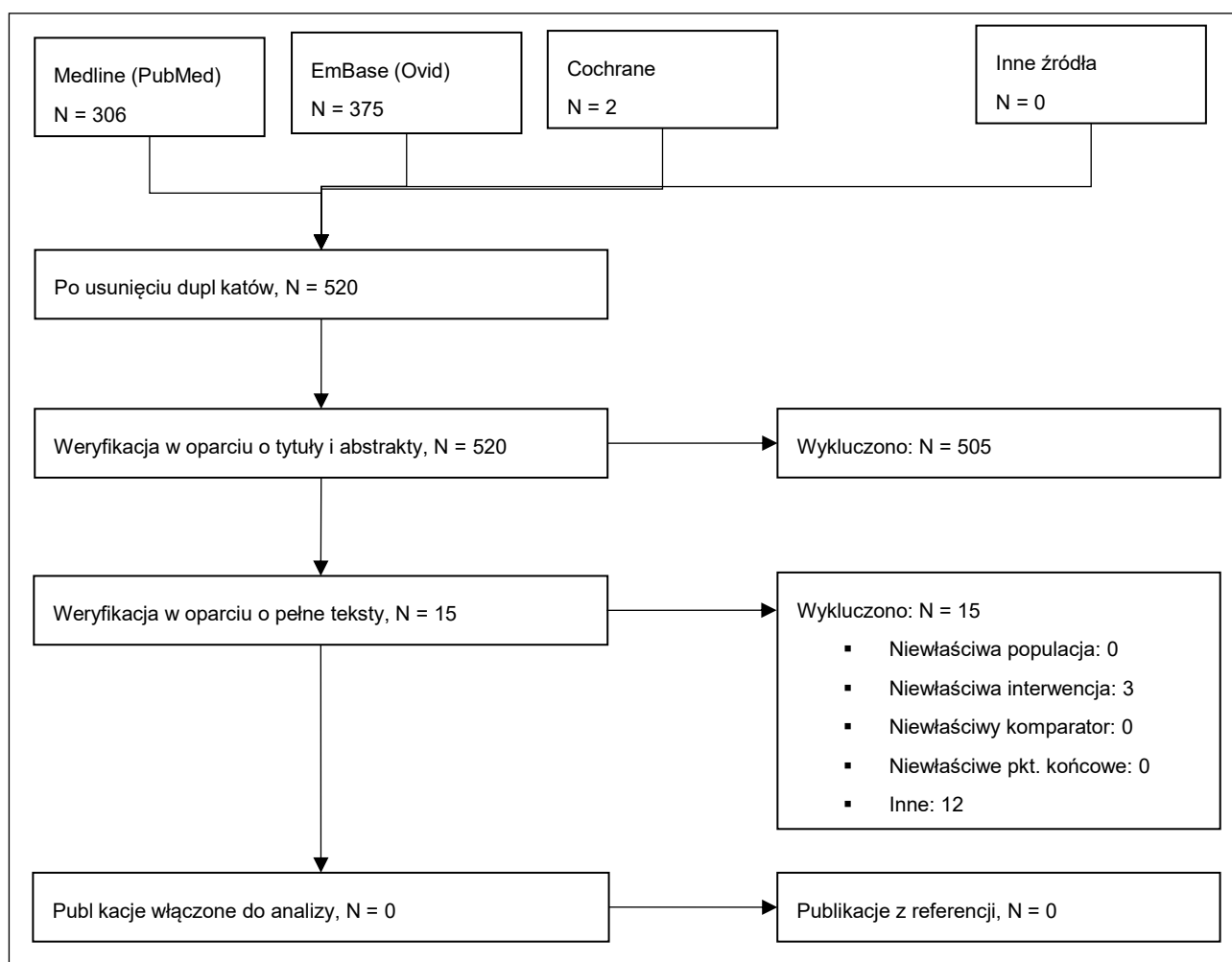
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
32	peg-asp.ab,kw,ti.	113
33	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 29 or 31 or 32	42836
34	"activity level* monitoring".ab,kw,ti.	11
35	activity.ab,kw,ti.	2850171
36	"level*".ab,kw,ti.	4445710
37	monitoring.ab,kw,ti.	601454
38	35 and 36 and 37	19369
39	34 or 35 or 37 or 38	3390427
40	33 and 39	10779
41	exp randomized controlled trial/	519337
42	exp controlled clinical trial/	701290
43	41 or 42	701290
44	"random*".ab,kw,ti.	1340858
45	"mask*".ab,kw,ti.	82923
46	"blind*".ab,kw,ti.	367855
47	"control*".ab,kw,ti.	4351957
48	44 or 45 or 46 or 47	5212822
49	trial.ab,kw,ti.	738592
50	study.ab,kw,ti.	8657049
51	experiment.ab,kw,ti.	306896
52	49 or 50 or 51	9153938
53	48 and 52	2825231
54	43 or 53	3075147
55	40 and 54	662

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 16.11.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Asparaginase] explode all trees	287
#2	(Asparagine):ti,ab,kw AND (Deaminase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	(Asparaginase II):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64
#4	(Erwinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#5	(Paronal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#6	(Crasnitin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#7	(Kidrolase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	(Leunase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#9	(Elspar):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#10	(Asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	593
#11	(Asparaginase):ti,ab,kw AND (medac):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#12	(pegylated):ti,ab,kw AND (Asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26

#13	(PEG):ti,ab,kw AND (Asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64
#14	(PEG-ASP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#15	(PEGASP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#16	(PEG ASP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25
#17	(asnase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#18	(oncaspar):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#19	(erwinia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38
#20	(l-asp):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45
#21	(l asp):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	161
#22	(lasp):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40
#23	(l-aspa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#24	(l aspa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#25	(laspa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#26	(asp):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	596
#27	(l-asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	216
#28	(l asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	270
#29	(lasparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	204
#30	(peg-asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34
#31	(peg asparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64
#32	(pegasparaginase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26
#33	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32	1113
#34	(activity):ti,ab,kw AND (level*):ti,ab,kw AND (monitoring):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5637
#35	(activity level* monitoring):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5637
#36	(activity):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	196700
#37	(monitoring):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	68075
#38	#34 or #35 or #36 or #37	249418
#39	#33 and #38	271
#40	MeSH descriptor: [Controlled Clinical Trials as Topic] explode all trees	13740
#41	MeSH descriptor: [Controlled Clinical Trial] explode all trees	146
#42	(Controlled):ti,ab,kw AND (Clinical):ti,ab,kw AND (Trial*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	363884
#43	(control):ti,ab,kw OR (random*):ti,ab,kw OR (blind*):ti,ab,kw OR (mask*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	934594
#44	(study*):ti,ab,kw OR (trial*):ti,ab,kw OR (trail*):ti,ab,kw OR (experiment*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	996281
#45	#43 and #44	852880
#46	#40 or #41 or #42 or #45	852930
#47	#39 and #46	218

12.3. Diagram selekcji badań (przeglądy systematyczne)

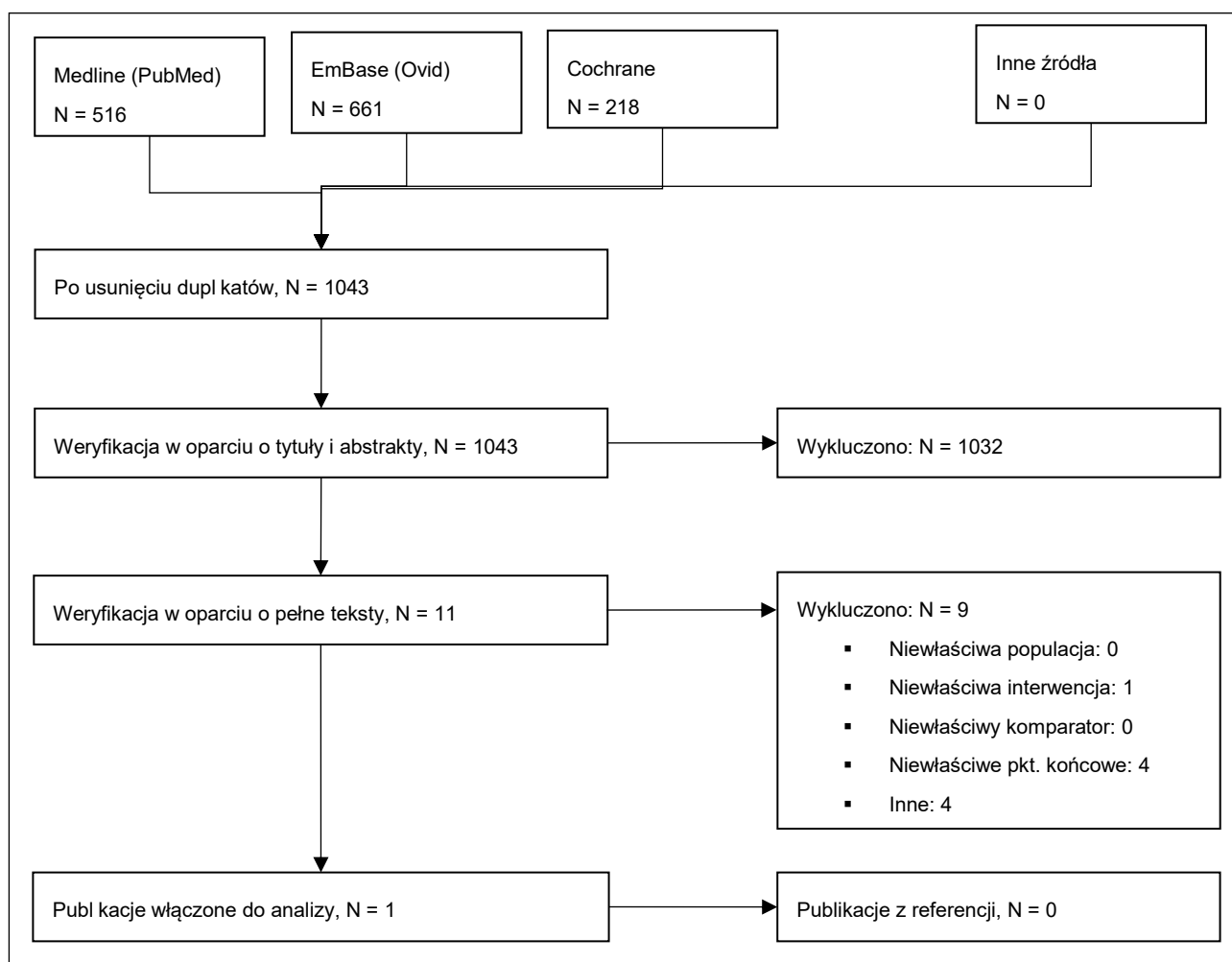


12.4. Publikacje wykluczone – przeglądy systematyczne

Tabela 44. Publikacje wykluczone – przeglądy systematyczne

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Marini 2017	Inne	Niewłaściwy rodzaj publikacji
Salzer 2017	Inne	Niewłaściwy rodzaj publikacji
Woods 2017	Inne	Niewłaściwy rodzaj publikacji
Egler 2016	Inne	Niewłaściwy rodzaj publikacji
Asselin 2015	Inne	Niewłaściwy rodzaj publikacji
Chen 2015	Inne	Niewłaściwy rodzaj publikacji
Burke 2014	Inne	Niewłaściwy rodzaj publikacji
Kawedia 2014	Inne	Niewłaściwy rodzaj publikacji
Salzer 2014	I	Niewłaściwa interwencja
Walenciak 2014	Inne	Niewłaściwy rodzaj publikacji
Guilleme 2013	Inne	Wykluczono ze względu na język publikacji
Rizzari 2013	I	Niewłaściwa interwencja
Shinnick 2013	Inne	Niewłaściwy rodzaj publikacji
Patil 2011	I	Niewłaściwa interwencja
Ettinger 1997	Inne	Niewłaściwy rodzaj publikacji

12.5. Diagram selekcji badań RCT



12.6. Publikacje wykluczone – badania RCT

Tabela 45. Publikacje wykluczone – badania RCT

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Sluis 2018	O	Niewłaściwe punkty końcowe
Henriksen 2017	O	Niewłaściwe punkty końcowe
Baruchel 2015	Inne	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Bertrand 2015	Inne	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Bertrand 2015	Inne	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Thomas 2015	Inne	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Angiollo 2014	O	Niewłaściwe punkty końcowe
Pieters 2008	O	Niewłaściwe punkty końcowe
Nowak-Gottl 1995	I	Niewłaściwa interwencja

12.7. Inne

Tabela 46. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których zastosowano w leczeniu substancję czynną Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspasum w latach 2015-2017 w rozbiściu na grupę wiekową < 18 lat i ≥ 18 lat

Rok	Kod ICD-10	Nazwa rozpoznania ICD-10	Liczba pacjentów (kod świadczenia 5.08.10.0000002)		Liczba pacjentów (kod świadczenia 5.08.10.0000051)		Liczba pacjentów (kod świadczenia 5.08.10.0000089)		Liczba pacjentów (kod świadczenia 5.08.05.0000169)	
			< 18 lat	≥ 18 lat	< 18 lat	≥ 18 lat	< 18 lat	≥ 18 lat	< 18 lat	≥ 18 lat
2015	C83	Chłoniak nieziarniczny rozlany	0	0	0	0	-	-	0	0
	C83.0	Z małych komórek (rozlany)	1	0	0	0	-	-	0	0
	C83.1	Z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany)	0	0	0	0	-	-	0	0
	C83.2	Mieszany z małych i dużych komórek (rozlany)	0	0	0	0	-	-	0	0
	C83.4	Immunoblastyczny (rozlany)	0	0	1	0	-	-	0	0
	C83.5	Limfoblastyczny (rozlany)	18	2	4	0	-	-	1	0
	C83.6	Nieodróżnicowany (rozlany)	0	0	0	0	-	-	0	0
	C83.7	Guz Burkitta	0	0	0	1	-	-	0	0
	C83.8	Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych	1	0	0	0	-	-	0	0
	C83.9	Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony	0	0	0	0	-	-	0	0
	C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego	0	0	0	0	-	-	0	0
	C85.0	Mięsak limfatyczny	0	0	0	0	-	-	0	0
	C85.1	Chłoniak z komórek B, nieokreślony	2	0	1	0	-	-	0	0
	C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego	1	0	0	1	-	-	0	0
	C85.9	Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony	2	0	0	0	-	-	0	0
	C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna	298	43	166	100	-	-	50	1
Łącznie			323	45	172	102	0	0	51	1
2016	C83	Chłoniak nieziarniczny rozlany	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.0	Z małych komórek (rozlany)	1	0	0	0	0	0	0	0
	C83.1	Z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany)	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.2	Mieszany z małych i dużych komórek (rozlany)	0	0	0	0	0	0	0	0

Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi WS.430.10.2018

	C83.4	Immunoblastyczny (rozlany)	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.5	Limfoblastyczny (rozlany)	12	2	5	4	0	0	0	0
	C83.6	Nieodróżnicowany (rozlany)	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.7	Guz Burkitta	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.8	Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.9	Rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony	0	0	0	0	0	0	0	0
	C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego	0	0	0	0	0	0	0	0
	C85.0	Mięsak limfatyczny	0	0	0	0	0	0	0	0
	C85.1	Chłoniak z komórek B, nieokreślony	1	0	0	0	0	0	0	0
	C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego	0	0	0	0	0	0	0	0
	C85.9	Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony	2	0	1	0	0	0	0	0
	C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna	307	27	159	126	16	1	35	3
	Łącznie			323	29	165	130	16	1	35
2017	C83	Chłoniak nieziarniczy rozlany	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.0	Z małych komórek (rozlany)	1	0	0	0	0	0	0	0
	C83.1	Z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany)	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.2	Mieszany z małych i dużych komórek (rozlany)	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.4	Immunoblastyczny (rozlany)	2	0	0	0	0	0	0	0
	C83.5	Limfoblastyczny (rozlany)	17	1	4	2	1	0	0	0
	C83.6	Nieodróżnicowany (rozlany)	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.7	Guz Burkitta	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.8	Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych	0	0	0	0	0	0	0	0
	C83.9	Rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony	0	0	0	0	0	0	0	0
	C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego	0	0	0	0	0	0	0	0
	C85.0	Mięsak limfatyczny	0	0	0	0	0	0	0	0
	C85.1	Chłoniak z komórek B, nieokreślony	0	0	0	0	0	0	0	0
	C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego	1	0	0	2	0	0	0	0
	C85.9	Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony	0	0	0	0	0	0	0	0
C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna	294	26	165	114	45	2	9	0	
Łącznie			315	27	169	118	46	2	9	0

Tabela 47. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych Asparaginase, Spectrila, Erwinase i Oncaspar na podstawie ChPL

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
<p>Asparaginase 5000 medac, 5000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań⁴⁵</p> <p>Asparaginase 10000 medac, 10000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań⁴⁶</p>	<p>Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstości występowania wg MedDRA:</p> <p>Bardzo często (> 1/10), często (> 1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), rzadko (> 1/10000 do < 1/1000) i bardzo rzadko (< 1/10000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p><i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i> Niezbyt często: reakcje alergiczne, tj. wysypka, pokrzywka; Pojedyncze przypadki: martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella);</p> <p><i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> Rzadko: trudności w oddychaniu, w pojedynczych przypadkach prowadzące do wstrząsu anafilaktycznego;</p> <p><i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i> Bardzo często: zmęczenie; Często: wzrost temperatury ciała; Rzadko: zagrażająca życiu wysoka temperatura (hiperpireksja);</p> <p><i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i> Rzadko: zaburzenia czynności trzustki; ostre zapalenie trzustki; obniżenie tolerancji glukozy; zmniejszenie stężenia insuliny; zaburzenia czynności wątroby; zwiększenie aktywności transaminaz, fosfatazy zasadowej, LDH i stężenia bilirubiny w surowicy krwi; Bardzo rzadko: krwotoczne zapalenie trzustki, kwasica ketonowa, obniżenie stężenia albumin w surowicy krwi; Pojedyncze przypadki: torbiele rzekome w trzustce, zastój żółci, żółtaczkę, martwica komórek wątroby;</p> <p><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i> Niezbyt często: zaburzenia krzepnięcia krwi i f brynolizy; Rzadko: zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica, Bardzo rzadko: skrzepliny w naczyniach krwionośnych (zakrzepy z zatorami), krwawienia (krwotoki z udarem i utratą przytomności); Pojedyncze przypadki: niedokrwiłość hemolityczna;</p>	<p>Należy stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i przynajmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia asparaginazą.</p> <p>W pojedynczych przypadkach obserwowano tworzenie się torbieli rzekomych w trzustce (najpóźniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia). Dlatego należy monitorować stan pacjenta za pomocą odpowiednich metod (np. sonografia) przez 4 miesiące po ostatnim podaniu leku.</p> <p>Zaleca się regularne oznaczanie stężenia glukozy w moczu i we krwi w czasie leczenia asparaginazą, ponieważ może wystąpić hiperglikemia.</p> <p>Dla zmniejszenia ryzyka możliwej reakcji alergicznej spowodowanej przez IgE, u pacjenta należy przed rozpoczęciem leczenia i przed wznowieniem leczenia przeprowadzić albo skórną próbę uczuleniową (nanieść 1 kroplę przygotowanego roztworu do wstrzykiwań na wewnętrzną stronę przedramienia i nakłuć jałową kaniulą naskórek przez kroplę roztworu. Unkać krwawienia. Po 3 minutach zetrzeć delikatnie kroplę leku. Po następnych 20 - 60 minutach odczytać reakcję: jeśli pojawi się zaczerwienienie i bąbel wokół miejsca ukłucia, nie należy ponownie podawać leku) lub śródskórne wstrzyknięcie (zwiększając stężenia, odpowiednio rozcieńczonego leku).</p> <p>Ponieważ IgE-zależne reakcje alergiczne wykrywalne testami skórnymi nie są jedynymi reakcjami alergicznymi, które opisano, ale również IgE i IgM-zależnymi reakcjami uczuleniowymi, zaleca się także przeprowadzenie dożylną próby uczuleniowej w przypadku dożylnego podania (1000 j.m. dożylnie jako krótki wlew na godzinę przed leczeniem).</p> <p>Często należy oznaczać aktywność amylazy surowicy w celu wykrycia wczesnych objawów zapalenia trzustki. W wypadku wystąpienia zapalenia trzustki asparaginazą należy odstawić. Podczas leczenia asparaginazą może nastąpić wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy.</p>

⁴⁵Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20450>, dostęp: 22.10.2018 r.

⁴⁶Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10885>, dostęp: 22.10.2018 r.

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	<p><i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i> Niezbyt często: nudności, wymioty, brak łaknienia;</p> <p><i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i> Rzadko: zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, przednerkowe zaburzenia równowagi metabolicznej, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia);</p> <p><i>Zaburzenia układu nerwowego:</i> Rzadko: letarg, patologiczna senność, stany dezorientacji; Bardzo rzadko: kurcze;</p> <p><i>Zaburzenia endokrynologiczne:</i> Pojedyncze przypadki: przejściowa wtórna niedoczynność tarczycy, zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę.</p>	
<p>Spectrila, 10000 j proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji⁴⁷</p>	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>Toksyczność pierwotna asparaginazy jest wynikiem reakcji immunologicznych spowodowanych ekspozycją na białko bakteryjne. Reakcje nadwrażliwości mogą mieć postać od przemijającego zaczerwienienia twarzy lub wysypki i pokrzywki do skurczu oskrzeli, obrzęku naczynioruchowego i wstrząsu anafilaktycznego. Ponadto leczenie asparaginazą może powodować zaburzenia układów narządowych, które wykazują wysoki poziom syntezy białek. Zmniejszona synteza białek może prowadzić głównie do zaburzeń czynności wątroby, ostrego zapalenia trzustki, zmniejszenia wytwarzania insuliny prowadzącego do hiperglikemii, zmniejszonego wytwarzania czynników krzepnięcia (głównie fibrynogenu i antytrombiny III) czego skutkiem są zaburzenia krzepnięcia (zakrzepica, krwawienia) oraz zmniejszonego wytwarzania lipoprotein, a w konsekwencji do hipertriglicerydemii. Do najpoważniejszych działań niepożądanych produktu Spectrila należą ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak wstrząs anafilaktyczny (rzadko), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (często), ostre zapalenie trzustki (często) i ciężka hepatotoksyczność, np. żółtaczką, martwica komórek wątroby, niewydolność wątroby (rzadko). Do najczęściej (bardzo często) obserwowanych działań niepożądanych produktu Spectrila należą reakcje nadwrażliwości, hiperglikemia, hipoalbuminemia, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, obrzęk, zmęczenie i zmiany w wynkach badań laboratoryjnych (m.in. stężenie aminotransferaz, bilirubiny, lipidów we krwi, parametry krzepnięcia krwi). Ponieważ produkt Spectrila jest zazwyczaj stosowana w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwnowotworowymi, odróżnienie działań niepożądanych asparaginazy od działań niepożądanych innych produktów leczniczych jest często trudne.</p> <p>Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych</p> <p>Działania niepożądane, wymienione poniżej w tabeli 1, zebrano w badaniach klinicznych produktu Spectrila z udziałem 125 dzieci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną, a także po wprowadzeniu do obrotu innych preparatów asparaginazy otrzymanej z <i>E. coli</i>, stosowanych u dzieci i dorosłych. Działania niepożądane zostały</p>	<p>Podczas leczenia asparaginazą, niezależnie od grupy wiekowej, u pacjentów mogą wystąpić następujące zagrażające życiu sytuacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre zapalenie trzustki, • hepatotoksyczność, • wstrząs anafilaktyczny, • zaburzenia krzepnięcia, w tym zakrzepica objawowa związana z za stosowaniem cewnika do żyły centralnej, • stany podwyższonego stężenia cukru. <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć bilirubinę, aminotransferazy wątrobowe oraz parametry krzepnięcia (czas częściowej tromboplastyny [PPT], czas protrombinowy [PT], antytrombinę III i fibrynogen). Po podaniu asparaginazy zaleca się ściśle kontrolowanie bilirubiny, aminotransferaz wątrobowych, glukozy we krwi / w moczu, parametrów krzepnięcia (PTT, PT, antytrombiny III, fibrynogenu oraz D dimerów), amylazy, lipazy, triglicerydów oraz cholesterolu.</p> <p>Ostre zapalenie trzustki</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiło ostre zapalenie trzustki należy przerwać leczenie asparaginazą. Ostre zapalenie trzustki występowało u mniej niż 10% pacjentów. W rzadkich przypadkach występuje krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki. Odnotowano pojedyncze przypadki zgonów. Objawy kliniczne obejmują ból brzucha, nudności, wymioty oraz jadłowstręt. Aktywność amylazy i lipazy w surowicy jest zazwyczaj zwiększona, chociaż u niektórych pacjentów mogą pozostawać w normie z powodu zaburzeń syntezy białek. U pacjentów z ciężką hipertriglicerydemią ryzyko</p>

⁴⁷ Źródło: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36302>, dostęp: 14.11.2018 r.

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania														
	<p>sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, począwszy od najczęściej występujących. W obrębie każdej kategorii częstości, działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącym stopniem nasilenia. W tabeli poniżej częstość określono zgodnie z następującą konwencją: 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Tabela 1. Częstość objawów niepożądanych dla poszczególnych układów narządów</p> <table border="1" data-bbox="443 504 1344 1406"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 504 891 560">Klasyfikacja układów i narządów</th> <th data-bbox="891 504 1344 560">Częstość występowania i objawów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 560 891 632">Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> <td data-bbox="891 560 1344 632">Częstość nieznana Zakażenia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 632 891 746">Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> <td data-bbox="891 632 1344 746">Często Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), anemia, leukopenia, trombocytopenia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 746 891 1007">Zaburzenia układu immunologicznego</td> <td data-bbox="891 746 1344 1007">Bardzo często Nadwrażliwość, w tym: zaczerwienienie, wysypka, niedociśnienie tętnicze, obrzęk/obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, duszność Często Nadwrażliwość, w tym skurcz oskrzeli Rzadko Wstrząs anafilaktyczny</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1007 891 1098">Zaburzenia endokrynologiczne</td> <td data-bbox="891 1007 1344 1098">Bardzo rzadko Wtórna niedoczynność tarczycy, niedoczynność przytarczyc</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1098 891 1369">Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td data-bbox="891 1098 1344 1369">Bardzo często Hiperglikemia, hipoa buminemia Często Hipoglikemia, zmniejszenie apetytu, utrata masy ciała Niezbyt często Hiperurykemia, hiperamonemia Rzadko Cukrzycowa kwasica ketonowa</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1369 891 1406">Zaburzenia psychiczne</td> <td data-bbox="891 1369 1344 1406">Często</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania i objawów	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Częstość nieznana Zakażenia	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), anemia, leukopenia, trombocytopenia	Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często Nadwrażliwość, w tym: zaczerwienienie, wysypka, niedociśnienie tętnicze, obrzęk/obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, duszność Często Nadwrażliwość, w tym skurcz oskrzeli Rzadko Wstrząs anafilaktyczny	Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko Wtórna niedoczynność tarczycy, niedoczynność przytarczyc	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Hiperglikemia, hipoa buminemia Często Hipoglikemia, zmniejszenie apetytu, utrata masy ciała Niezbyt często Hiperurykemia, hiperamonemia Rzadko Cukrzycowa kwasica ketonowa	Zaburzenia psychiczne	Często	<p>wystąpienia ostrego zapalenia trzustki jest większe. Pacjentom takim nie należy dłużej podawać żadnego preparatu asparaginazy.</p> <p>Hepatotoksyczność W rzadkich przypadkach opisywano ciężkie zaburzenia czynności wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, martwicę komórek wątroby oraz niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu. Należy ściśle monitorować parametry czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem, a także w trakcie leczenia asparaginazą. Leczenie z użyciem asparaginazy należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby (bilirubina >3 razy GGN; aminotransferazy >10 razy GGN), ciężka hipertriglicydemia, hiperglikemia lub zaburzenia krzepnięcia (np. zakrzepica zatok żylnych, ciężkie krwawienie).</p> <p>Reakcja alergiczna i wstrząs anafilaktyczny Ze względu na ryzyko silnych reakcji anafilaktycznych, asparaginazy nie należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie). Przed podaniem produktu można przeprowadzić test śródskórny lub podać dożylnie niewielką dawkę testową. Obie metody nie pozwalają jednak precyzyjnie przewidzieć, u których pacjentów wystąpi reakcja alergiczna. Jeżeli wystąpią objawy reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie asparaginazy i wdrożyć odpowiednie leczenie, które może obejmować podanie leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów.</p> <p>Zaburzenia krzepnięcia Z powodu hamowania syntezy białek (zmniejszona synteza czynników II, V, VII, VIII oraz IX, białka C oraz S, antytrombiny III [ATIII]) przez asparaginazę, mogą wystąpić zaburzenia krzepnięcia krwi, które mogą objawiać się zarówno jako zakrzepica, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) lub jako krwawienie. Ryzyko zakrzepicy wydaje się być większe niż ryzyko krwawienia. Opisywano również zakrzepicę objawową związaną ze stosowaniem cewnika do żyły centralnej. Mniej więcej połowa zdarzeń zakrzepowych zlokalizowana jest w naczyniach mózgowych. Może wystąpić zakrzepica żył i zatok mózgu. Rzadko dochodzi do udarów niedokrwiennych mózgu. W odniesieniu do powikłań naczyniowych opisywano również nabyte lub genetycznie uwarunkowane zmniejszenie stężenia fizjologicznych inhibitorów krzepnięcia (białko C, białko S, antytrombina). Istotne jest częste oznaczanie parametrów krzepnięcia przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia asparaginazą. W przypadku zmniejszenia stężenia antytrombiny III należy zasięgnąć opinii specjalisty.</p> <p>Stany podwyższonego stężenia cukru Asparaginaza może powodować hiperglikemię, będącą skutkiem zmniejszonej produkcji insuliny. Ponadto może zmniejszać wydzielanie insuliny przez komórki β</p>
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania i objawów															
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Częstość nieznana Zakażenia															
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), anemia, leukopenia, trombocytopenia															
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często Nadwrażliwość, w tym: zaczerwienienie, wysypka, niedociśnienie tętnicze, obrzęk/obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, duszność Często Nadwrażliwość, w tym skurcz oskrzeli Rzadko Wstrząs anafilaktyczny															
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko Wtórna niedoczynność tarczycy, niedoczynność przytarczyc															
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Hiperglikemia, hipoa buminemia Często Hipoglikemia, zmniejszenie apetytu, utrata masy ciała Niezbyt często Hiperurykemia, hiperamonemia Rzadko Cukrzycowa kwasica ketonowa															
Zaburzenia psychiczne	Często															

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane		Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	Zaburzenia układu nerwowego	Depresja, omamy, splątanie Często Przedmiotowe i podmiotowe objawy neurologiczne, w tym pobudzenie, zawroty głowy oraz senność Niezbyt często Bóle głowy Rzadko Udar niedokrwienny, odwracalny zespół tylnej leukoencefalopatii (RPLS), drgawki, zaburzenia świadomości, w tym śpiączka Bardzo rzadko Drżenie	<p>trzustki oraz zaburzać czynność receptora insuliny. Zespół ten jest w zasadzie samoograniczający. Jednak w rzadkich przypadkach jego skutkiem może być cukrzycowa kwasica ketonowa. Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów nasila ten efekt. Należy regularnie monitorować stężenie glukozy w surowicy i w moczu i jeżeli jest to wskazane, należy podjąć odpowiednie leczenie. Leki przeciwnowotworowe. Wywołane przez asparaginazę niszczenie komórek guza może prowadzić do uwolnienia dużych ilości kwasu moczowego, a w konsekwencji do hiperurykemii. Jednoczesne podawanie innych leków przeciwnowotworowych przyczynia się do tego działania. Agresywna alkalizacja moczu oraz podawanie allopurynolu pozwala zapobiegać nefropatii moczowej.</p> <p>Glikokortykosteroidy W trakcie leczenia indukcyjnego z zastosowaniem asparaginazy i prednizonu obserwowano większe ryzyko zakrzepicy u dzieci z genetycznymi czynnikami ryzyka zakrzepicy (mutacje G1691A czynnika V, mutacja G20210A genu protrombiny, mutacja T677T genu reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej [MTHFR], podwyższone stężenie lipoproteiny A, hiperhomocysteinemia).</p> <p>Środki antykoncepcyjne Podczas leczenia oraz przez przynajmniej 3 miesiące po jego zakończeniu należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Ponieważ nie można wykluczyć niebezpośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i asparaginazą, w tej sytuacji klinicznej nie można uznać stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych za wystarczająco bezpieczne.</p> <p>Pacjenci z chromosomem Philadelphia Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Spectrila u pacjentów z chromosomem Philadelphia.</p> <p>Badania kontrolne zalecane dla pacjentów wszystkich grup wiekowych Aktywność asparaginazy W celu wykluczenia przyspieszonego obniżenia aktywności asparaginazy można oznaczyć aktywność asparaginazy w surowicy lub osoczu. Preferowane jest wykonanie oznaczenia po upływie trzech dni od ostatniego podania asparaginazy, tj. zazwyczaj bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki asparaginazy. Małej aktywności asparaginazy często towarzyszy pojawienie się przeciwciał przeciw asparaginazie. W takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie innego produktu asparaginazy. Najpierw jednak należy zasięgnąć opinii specjalisty.</p> <p>Hipoalbuminemia W wyniku zaburzonej syntezy białek, często dochodzi od zmniejszenia stężenia białka (szczególnie albuminy) w surowicy pacjentów otrzymujących asparaginazę. Ponieważ</p>
	Zaburzenia naczyniowe	Często Zakrzepica, szczególnie zakrzepica zatok żylnych mózgu lub zakrzepica żył głębokich, krwotok	
	Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha Często Ostre zapalenie trzustki Rzadko Krwotoczne zapalenie trzustki, martwicze zapalenie trzustki, zapalenie ślinianek Bardzo rzadko Zapalenie trzustki prowadzące do zgonu, pseudotorbiel trzustki	
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko Niewydolność wątroby mogąca prowadzić do zgonu, martwica komórek wątroby, cholestaza, żółtaczka Nieznana Stłuszczenie wątroby	
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Obrzęk, zmęczenie Często Ból (pleców, stawów)	
	Badania diagnostyczne	Bardzo często	

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane		Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania									
		<p>Zwiększenie stężenia aminotransferaz, bilirubiny we krwi, fosfatazy zasadowej we krwi, cholesterolu we krwi, triglicerydów we krwi, lipoprotein bardzo małej gęstości (VLDL), aktywność lipazy lipoproteinowej, mocznika we krwi, amoniaku, dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi, zmniejszenie stężenia antytrombiny III, fibrynogenu we krwi, cholesterolu we krwi, lipoprotein małej gęstości (LDL), białka całkowitego</p> <p>Często</p> <p>Zwiększenie aktywności amylazy, lipazy, nieprawidłowy zapis EEG (zmniejszona aktywność fal alfa, zwiększona aktywność fal theta i delta)</p>	<p>białka znajdujące się w surowicy odgrywają istotną rolę w wiązaniu i transporcie niektórych substancji czynnych, należy regularnie monitorować ich stężenie.</p> <p>Hiperamonemia</p> <p>U wszystkich pacjentów z niewyjaśnionymi objawami neurologicznymi lub ostrymi i długotrwałymi wymiotami należy określić stężenie amoniaku w osoczu. W przypadku wystąpienia hiperamonemii o ciężkich objawach klinicznych, należy zastosować odpowiednie środki oraz leczenie farmakologiczne mające na celu szybkie zmniejszenie stężenia amoniaku w osoczu (np. ograniczenia białka oraz hemodializa), odwrócenie stanu katabolicznego oraz zwiększenie wydalania zbędnych produktów przemiany azotu. Należy zasięgnąć opinii specjalisty.</p> <p>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii</p> <p>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. revers ble posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS) rzadko może wystąpić w trakcie stosowania któregośkolwiek z preparatów asparaginazy. Zespół ten, w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego, charakteryzuje się przemijającymi (od kilku dni do kilku miesięcy) zmianami/obrzękiem, głównie w tylnej części mózgu. Objawy RPLS obejmują przed wszystkim podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, drgawki, bóle głowy, zmiany kondycji psychicznej oraz ostre zaburzenia widzenia (głównie ślepota korowa lub niedowidzenie połowiczne jednoimienne). Nie ma pewności, czy RPLS spowodowany jest podawaniem asparaginazy, jednoczesnym stosowaniem innych leków czy przez choroby podstawowe. RPLS należy leczyć objawowo, w tym zastosować leczenie przeciwdrgawkowe. Może być również konieczne przerwanie stosowania lub zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym. Należy zasięgnąć opinii specjalisty.</p>									
	<p>Opis wybranych działań niepożądanych</p> <p>Zaburzenia układu immunologicznego</p> <p>Produkt leczniczy Spectrila może indukować wytwarzanie immunoglobulin różnych klas (IgG, IgM, IgE). Przeciwciała te mogą wywoływać kliniczne objawy reakcji alergicznych, inaktywować aktywność enzymatyczną lub przyspieszać eliminację asparaginazy. Reakcje alergiczne mogą objawiać się jako zaczerwienienie, wysypka, ból (stawów, pleców i brzucha), niedociśnienie tętnicze, obrzęk / obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, duszność, skurcz oskrzeli, a nawet jako wstrząs anafilaktyczny. Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznych wzrasta wraz z liczbą podanych dawek, jednakże, w bardzo rzadkich przypadkach, reakcje mogą wystąpić po podaniu pierwszej dawki asparaginazy. Większość reakcji nadwrażliwości spowodowanych asparaginazą obserwuje się w trakcie kolejnych faz leczenia (reindukcji, opóźnionej intensyfikacji). W badaniu klinicznym z udziałem dzieci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (badanie MC-ASP.5/ALL), obserwowano reakcje alergiczne z następującą częstością (tabela 2).</p> <p>Tabela 2. Reakcje alergiczne oraz ich częstość</p> <table border="1" data-bbox="448 1161 1344 1428"> <thead> <tr> <th>Otrzymywane leczenie</th> <th>Spectrila</th> <th>Referencyjny preparat asparaginazy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>97</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>Reakcje alergiczne w ciągu 12 godzin od podania asparaginazy we wlewie dożylnym w</td> <td>2 (2,1%)</td> <td>5 (5,0%)</td> </tr> </tbody> </table>			Otrzymywane leczenie	Spectrila	Referencyjny preparat asparaginazy	Liczba pacjentów	97	101	Reakcje alergiczne w ciągu 12 godzin od podania asparaginazy we wlewie dożylnym w	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Otrzymywane leczenie	Spectrila	Referencyjny preparat asparaginazy										
Liczba pacjentów	97	101										
Reakcje alergiczne w ciągu 12 godzin od podania asparaginazy we wlewie dożylnym w	2 (2,1%)	5 (5,0%)										

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane		Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	ramach leczenia indukcyjnego		
	Jakiegokolwiek zdarzenie alergiczne* w ciągu 24 godzin od podania asparaginazy we wlewie dożylnym, w ramach leczenia indukcyjnego	16 (16%)	
	<p><i>*W tym wszelkie reakcje alergiczne, które wystąpiły w ciągu 12 godzin od podania asparaginazy we wlewie dożylnym oraz wszelkie zdarzenia niepożądane spełniające wspólne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE): omdlenie (zasłabnięcie), niedociśnienie tętnicze, wysypka, uderzenia gorąca, duszność, reakcja w miejscu podania lub niedrożność dróg oddechowych, w ciągu 24 godzin od podania asparaginazy we wlewie dożylnym.</i></p>		
	<p>Reakcji alergicznych nie obserwowano u żadnego z 12 niemowląt < 1. roku życia w trakcie leczenia produktem Spectrila (badanie MC-ASP.6/INF). W przypadku wystąpienia objawów alergicznych, podawanie produktu Spectrila należy bezzwłocznie przerwać.</p> <p>Immunogenność W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 lat, z ALL de novo (badanie MC - ASP.5/ALL), do 33. dnia leczenia indukcyjnego u 10 pacjentów z grupy przyjmującej produkt Spectrila (10,3%) oraz u 9 pacjentów z grupy referencyjnej (8,9%) potwierdzono obecność przeciwciał przeciwko asparaginazie w przynajmniej jednym punkcie czasowym. Odsetek pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała przeciw asparaginazie przed rozpoczęciem postindukcyjnej fazy leczenia był porównywalny dla obu grup (Spectrila 54,6% vs. referencyjna asparaginaza otrzymana z komórek E. coli 52,5%). W większości przypadków przeciwciała przeciwko asparaginazie pojawiały się podczas trwania przerwy od ostatniej infuzji asparaginazy w dniu 33. a rozpoczęciem postindukcyjnej fazy leczenia w dniu 79. Przeciwciał przeciw asparaginazie nie wykryto u żadnego z 12 niemowląt <1. roku życia w trakcie leczenia produktem Spectrila (badanie MC-ASP.6/INF).</p> <p>Niedoczynność tarczycy Odnotowano przypadki wtórnej, przemijającej niedoczynności tarczycy, spowodowanej prawdopodobnie zmniejszeniem w osoczu stężenia globuliny wiążącej tyroksynę, z powodu hamowania syntezy białek indukowanej przez asparaginazę.</p> <p>Hipoalbuminemia</p>		

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	<p>W wyniku zaburzenia syntezy białek u pacjentów leczonych asparaginazą bardzo często dochodzi do obniżenia stężenia białka w osoczu (szczególnie albuminy). Powikłaniem hipoalbuminemii może być obrzęk.</p> <p>Dyslipidemia U pacjentów leczonych asparaginazą bardzo często obserwuje się łagodne lub umiarkowane zmiany stężenia lipidów we krwi (np. zwiększone lub zmniejszone stężenie cholesterolu, zwiększone stężenie triglicerydów, zwiększone stężenie frakcji VLDL oraz zmniejszone stężenie LDL, zwiększona aktywność lipazy lipoproteinowej), które w większości przypadków przebiegają bez objawów klinicznych. Jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów może nasilać to działanie. Jednak w rzadkich przypadkach zgłaszano ciężką hipertriglicydemię (stężenie triglicerydów > 1 000 mg/dl), która zwiększa ryzyko ostrego zapalenia trzustki. Związaną z asparaginazą hiperlipidemię należy leczyć w zależności od stopnia nasilenia oraz objawów klinicznych.</p> <p>Hiperamonemia Hiperamonemia była niezbyt często zgłaszana u pacjentów, u których stosowano protokoły leczenia zawierające asparaginazę, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano ciężką hiperamonemię, która może powodować zaburzenia neurologiczne, takie jak drgawki i śpiączka.</p> <p>Hiperglikemia i hipoglikemia Bardzo często w trakcie leczenia asparaginazą obserwuje się zmiany czynności endokrynnej trzustki, które manifestują się głównie w postaci hiperglikemii. Zdarzenia te są zazwyczaj przemijające. W rzadkich przypadkach zgłaszano cukrzycową kwasicę ketonową. U pacjentów leczonych asparaginazą często obserwowano hipoglikemię, najczęściej bez towarzyszących jej objawów klinicznych. Mechanizm prowadzący do tego typu reakcji jest nie znany.</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego obserwowane u pacjentów, u których stosowano protokoły leczenia zawierające asparaginazę obejmują zmiany w zapisie EEG, drgawki, zawroty głowy, senność, śpiączkę oraz ból głowy. Przyczyny tych zaburzeń układu nerwowego nie są jasne. Może być konieczne wykluczenie hiperamonemii i zakrzepicy zatok żylnych. W rzadkich przypadkach w trakcie stosowania schematów leczenia zawierających asparaginazę obserwowano zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (RPLS).</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit Nudności/wymioty obserwuje się bardzo często u pacjentów otrzymujących schematy leczenia zawierające asparaginazę, zwykle jednak mają łagodny przebieg. Zgłaszano również jadłowstręt, utratę apetytu, bóle brzucha, biegunkę oraz utratę masy ciała. Ostre zapalenie trzustki występowało u mniej niż 10% pacjentów. W rzadkich przypadkach występuje</p>	

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	<p>krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki. Odnotowano pojedyncze przypadki prowadzące do zgonu. W literaturze odnotowano kilka przypadków zapalenia ślinianek przyusznych wywołanego asparaginazą.</p> <p>Dzieci i młodzież Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Spectrila u niemowląt <1. roku życia są ograniczone.</p> <p>Dorośli i inne szczególne grupy pacjentów U dorosłych obserwuje się te same, pod względem jakościowym, działania niepożądane asparaginazy jak u dzieci, jednak wiadomo, że niektóre z działań niepożądanych (np. zdarzenia zakrzepowo-zatorowe) częściej występują u dorosłych pacjentów niż u dzieci i młodzieży. Ze względu na częstsze występowanie chorób współistniejących, takich jak zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek, pacjenci powyżej 55. roku życia zazwyczaj gorzej tolerują leczenie asparaginazą niż dzieci i młodzież.</p>	
<p>Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m./fiolkę⁴⁸</p>	<p>a) 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 szybsze i inaktywacji i związanego z tym przyspieszonego usuwania L-asparaginazy („cicha inaktywacja”), ponadto istnieją pewne dowody, że powstanie tych przeciwciał wiąże się z utratą działania przeciw białaczkowego. Dlatego może być wskazany pomiar poziomu asparaginazy. W rzadkich przypadkach w trakcie leczenia z zastosowaniem schematów zawierających asparaginazę obserwowano zespół odwracalnej tylnej encefalopatii. 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.</u></p> <p>b) Wykaz działań niepożądanych</p>	<p>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 trakcie leczenia jakiegokolwiek asparaginazą mogą wystąpić rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES). W obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego zespół ten charakteryzuje się przemijającymi (trwającymi od kilku dni do kilku miesięcy) zmianami/obrzękiem, głównie w tylnej części mózgu. Objawy PRES obejmują przede wszystkim podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, drgawki, ból głowy, zmiany stanu psychicznego i ostre zaburzenia widzenia (głównie ślepotę korową lub niedowidzenie połowiczne jednoimienne). Nie wiadomo, czy PRES wywołany jest stosowaniem asparaginazy, jednoczesnym leczeniem innymi produktami, czy powodowany jest przez choroby zasadnicze. PRES należy leczyć objawowo, w tym należy zastosować leczenie pojawiających się drgawek. Może być konieczne zaprzestanie stosowania lub zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym. Należy zasięgnąć porady specjalisty. W modelach zwierzęcych wykazano, że L-asparaginaza ma działanie immunosupresyjne. Stosowanie leku u ludzi może predysponować do wystąpienia infekcji.</p> <p>Niezbędne jest uważne monitorowanie przed leczeniem i w jego trakcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania czynności wątroby należy wykonywać regularnie w trakcie leczenia.

⁴⁸Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33546>, dostęp: 22.10.2018 r.

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	<p>Poniżej 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.</p> <p>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).</p> <p>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: <i>Rzadko:</i> Posocznica lub wstrząs septyczny (także zagrażający życiu), zapalenie płuc, adenowirusowe zapalenie wątroby, układowe zakażenie <i>Candida</i>, inne zakażenia.</p> <p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego: <i>Bardzo często:</i> Koagulopatie - nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, zmniejszone stężenie antytrombiny III, białko C, białko S lub fibrynogen w krwi <i>Często:</i> Koagulopatie związane z krwawieniem lub powikłaniami zakrzepowymi, stan hipokoagulacji, koagulopatia bezobjawowa, hipofibrynogenemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia (w tym neutropenia) <i>Niezbyt często:</i> Niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia <i>Częstość nieznana:</i> Niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego.</p> <p>Zaburzenia układu immunologicznego: <i>Często:</i> Nadwrażliwość <i>Niezbyt często:</i> Reakcja anafilaktyczna.</p> <p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: <i>Często:</i> Zwiększona aktywność amylazy lub lipazy w surowicy <i>Niezbyt często:</i> Hiperlipidemia, hiperglikemia <i>Rzadko:</i> Ketoacydoza cukrzycowa <i>Częstość nieznana:</i> Hiperamonemia, wtórna niedoczynność tarczycy, zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę, brak łaknienia.</p> <p>Zaburzenia psychiczne: <i>Częstość nieznana:</i> Pobudzenie, omamy.</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego: <i>Często:</i> Letarg, senność, stan splątania, zawroty głowy, neurotoksyczność, napady grand mal, napady częściowe, ból głowy <i>Rzadko:</i> porażenia, encefalopatia, obniżenie świadomości, śpiączka, dysfazja.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	<p>Zaburzenia serca: <i>Rzadko:</i> Zawał mięśnia sercowego - wtórnie do innych zdarzeń niepożądanych (np. zakrzepicy, zapalenia trzustki).</p> <p>Zaburzenia naczyniowe: <i>Często:</i> Zakrzepica naczyń płucnych, żył, naczyń obwodowych lub mózgowych, błądność <i>Częstość nieznana:</i> Krwotoki, nadciśnienie, uderzenia gorąca i niedociśnienie.</p> <p>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: <i>Często:</i> Dusznność <i>Niezbyt często:</i> Obrzęk krtani, zatrzymanie oddechu, hipoksja, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli.</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit: <i>Często:</i> Biegunka, ostre zapalenie trzustki, nudności, wymioty, bóle brzucha <i>Rzadko:</i> Krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki <i>Bardzo rzadko:</i> Zaburzenia połykania</p> <p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: <i>Często:</i> Zwiększenie aktywności bilirubiny, transaminaz i fosfatazy alkalicznej, hepatotoksyczność, hipercholesterolemia <i>Rzadko:</i> Niewydolność wątroby <i>Częstość nieznana:</i> Hepatomegalia, żółtaczkę cholestatyczną, hipoproteinemia, hypoalbuminemia, zwiększenie zatrzymywania BSP, stłuszczenie wątroby.</p> <p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: <i>Często:</i> Wysypka, pokrzywka, świąd, rumień, obrzęk twarzy, ust <i>Częstość nieznana:</i> Toksyczna nekroliza naskórka.</p> <p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: <i>Bardzo rzadko:</i> Bóle mięśni, reaktywne zapalenie stawów <i>Częstość nieznana:</i> Bóle kończyn, bóle stawów.</p> <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych: <i>Częstość nieznana:</i> Białkomocz, ostra niewydolność nerek, nefropatia moczanowa, pogorszenie czynności nerek, niewydolność nerek.</p> <p>Ogólne zaburzenia:</p>	

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	<p><i>Często:</i> Gorączka, dreszcze, obrzęk obwodowy, reakcje w miejscu iniekcji (w tym ból, rumień, krwiak lub obrzęk w miejscu iniekcji), ból</p> <p><i>Częstość nieznaną:</i> Uczucie zmęczenia, złe samopoczucie.</p> <p>c) Opis wybranych reakcji niepożądanych Zaburzenia trzustki - ostre zapalenie trzustki występuje w <10% przypadków i dostępne są pojedyncze raporty o tworzeniu się pseudotorbieli w okresie do 4 miesięcy po ostatnim podaniu leku. W bardzo rzadkich przypadkach występuje krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki prowadzące do śmierci. L-asparaginaza może wpływać na endokrynną czynność trzustki. Hiperglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym i można ją łatwo skorygować, podając leki hipoglikemizujące, w tym insulinę. Obserwowano rzadkie przypadki ketoacidozy 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).</p> <p>d) Dzieci i młodzież Oczekuje się, że częstość, typ i ciężkość reakcji niepożądanych u dzieci będą podobne, jak u osób dorosłych.</p> <p>e) Inne szczególne populacje Nie określono indywidualnych populacji pacjentów, w których profil bezpieczeństwa byłby inny od opisanego powyżej.</p>	
<p>Oncaspar, 750 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji⁴⁹</p>	<p>Poza reakcjami immunologicznymi na obce białko, leczenie pegaspargazą może prowadzić do zaburzeń w układach narządów, które wykazują wysoki poziom syntezy białek (zwłaszcza w wątrobie i trzustce). Ponieważ pegaspargaza jest głównie stosowana w terapii skojarzonej, często trudno jest odróżnić jej skutki niepożądane od wywoływanych przez inne leki. Zakres działań niepożądanych pegaspargazy w dużym stopniu pokrywa się z działaniami asparaginazy. Dlatego ze względów bezpieczeństwa wymieniono również działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu asparaginazy, ale nie były jak dotąd obserwowane w związku z pegaspargazą.</p> <p>Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstości występowania wg MedDRA:</p> <p>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 $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p>	<p>Produkt leczniczy Oncaspar powinien być podawany przez osobę przeszkoloną w zakresie przygotowywania i podawania chemioterapeutycznych leków przeciwnowotworowych.</p> <p>U pacjentów, zwłaszcza z rozpoznaną nadwrażliwością na inne formy L-asparaginazy, mogą wystąpić w czasie leczenia reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy Oncaspar, obejmujące zagrażającą życiu anafilaksję. Rutynowe środki ostrożności wymagają aby pacjenci pozostawali pod obserwacją przez jedną godzinę w miejscu z dostępem do sprzętu resuscytacyjnego i innych środków koniecznych do leczenia anafilaksji (adrenalina, tlen, dożylnie steroidy etc.).</p> <p>Produkt leczniczy może działać drażniąco, dlatego też roztwór należy przygotowywać i podawać ostrożnie. Zaleca się stosowanie rękawiczek. Należy unikać wdychania oparów i kontaktu ze skórą czy błonami śluzowymi, zwłaszcza oczu. Jeśli dojdzie do kontaktu, należy zmywać dotkniętą powierzchnię dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut. Reakcje anafilaktyczne wymagają natychmiastowego zastosowania adrenaliny, tlenu, dożylnie steroidów i środków przeciwhistaminowych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Oncaspar występuje zwiększone ryzyko krwawień, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania innych leków, które wykazują</p>

⁴⁹Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=40374>, dostęp: 22.10.2018 r.

Tabela 1. Częstość objawów niepożądanych dla poszczególnych układów narządów	
Układ narządów	Objawy i ich częstość
Badania diagnostyczne	<i>Często:</i> Zwiększenie stężenia amylazy we krwi.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Często:</i> Łagodna lub umiarkowana mielosupresja wszystkich trzech linii komórkowych; zaburzenia krzepnięcia spowodowane zaburzeniem syntezy białka; krwawienie, uogólnione wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) lub zakrzepica; z objawami mózgowymi takimi jak: udar, napady padaczkowe, ból głowy lub utrata przytomności. <i>Bardzo rzadko:</i> Anemia hemolityczna.
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często:</i> Zaburzenia czynności centralnego układu nerwowego w postaci pobudzenia, depresji, halucynacji, zdezorientowania i ospałości (lekkie zaburzenie przytomności); zmiany w zapisie EEG (zmniejszenie aktywności fal Alfa, zwiększenie aktywności fal Theta i Delta), prawdopodobnie w związku z hiperamonemią. Parestezje. <i>Rzadko:</i> Mogą się pojawić napady padaczkowe i ciężkie zaburzenia przytomności, łącznie ze śpiączką. Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. Revers ble Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS), drętwienie warg. <i>Bardzo rzadko:</i> Lekkie drżenie palców rąk.
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często:</i> Łagodne lub umiarkowane objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak utrata apetytu, nudności, wymioty, skurcze brzucha, biegunka oraz zmniejszenie masy ciała. <i>Często:</i>

właściwości przeciwzakrzepowe (kwas acetylosalicylowy) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Produkt leczniczy Oncaspar może wykazywać aktywność immunosupresyjną. Dlatego istnieje możliwość rozwoju predyspozycji do występowania zakażeń u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym. Ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby i ośrodkowego układu nerwowego mogą wystąpić po zastosowaniu chemioterapii złożonej z produktu leczniczego Oncaspar i innego leku. Szczególne środki ostrożności należy zachować w przypadku leczenia skojarzonego z produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę, zwłaszcza w przypadku już istniejących zaburzeń czynności wątroby.

Informacje dla pacjentów

Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy, z anafilaksją włącznie. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Oncaspar rośnie niebezpieczeństwo wystąpienia krwawień. Pacjentów należy poinformować, że należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Oncaspar z innymi lekami, które mogą zwiększać ryzyko krwawień.

Testy laboratoryjne

Zmniejszenie ilości krążących limfoblastów jest często obserwowane po rozpoczęciu leczenia, czemu może towarzyszyć zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. Jako wskaźnik efektów leczenia pacjenta, należy monitorować ilość komórek krwi i szp ku kostnego.

Należy często oznaczać aktywność amylazy we krwi w celu oceny czynności trzustki i ewentualnego stwierdzenia wczesnych objawów zapalenia trzustki.

Należy monitorować stężenie glukozy we krwi w czasie leczenia produktem leczniczym Oncaspar, ponieważ może wystąpić hiperglikemia. W czasie stosowania produktu leczniczego Oncaspar w skojarzeniu z hepatotoksyczną chemioterapią należy monitorować czynność wątroby.

Produkt leczniczy Oncaspar może wywierać wpływ na ilość białek osocza, dlatego należy monitorować stężenia fibrynogenu, PT (czas protrombinowy) i PTT (czas częściowej tromboplastyny).

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane		Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
		<p>Ostre zapalenie trzustki, zaburzenia funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki z biegunką.</p> <p><i>Niezbyt często:</i> Zapalenie ślinianki przyusznej.</p> <p><i>Rzadko:</i> Krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ciężkie zapalenie okrężnicy, zapalenie błony śluzowej.</p> <p><i>Bardzo rzadko:</i> Torbiele rzekome trzustki, zapalenie trzustki prowadzące do zgonu, zapalenie trzustki z towarzyszącym ostrym zapaleniem ślinianki przyusznej.</p>	
	<p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</p>	<p><i>Rzadko:</i> Ostra niewydolność nerek.</p>	
	<p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</p>	<p><i>Często:</i> Reakcje alergiczne na skórze.</p> <p><i>Rzadko:</i> Obrzęk z uszkodzeniem tkanki, wysypka z wybroczynami, wypadanie włosów, plamica.</p> <p><i>Bardzo rzadko:</i> Martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella).</p>	
	<p>Zaburzenia endokrynologiczne</p>	<p><i>Często:</i> Zmiany czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki z kwasicią cukrzycową, hiperglikemia hiperosmolarna.</p> <p><i>Bardzo rzadko:</i> Wtórna przemijająca niedoczynność tarczycy; zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę; niedoczynność przytarczyc.</p>	
	<p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</p>	<p><i>Bardzo często:</i> Zmiana stężenia lipidów we krwi (np. zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie frakcji VLDL i zmniejszenie stężenia LDL, zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej) w większości przypadków bez objawów</p>	

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane		Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
		<p>klinicznych; zwiększenie stężenia mocznika we krwi spowodowane przednerkowymi zaburzeniami równowagi metabolicznej.</p> <p><i>Niezbyt często:</i> Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia), hiperamonemia.</p>	
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<p><i>Częstość nieznana:</i> Zakażenia.</p>	
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p><i>Bardzo często:</i> Ból w miejscu podania, obrzęki.</p> <p><i>Często:</i> Zwiększenie temperatury ciała, ból (ból pleców, ból stawów, ból brzucha), poty nocne.</p> <p><i>Rzadko:</i> Wysoka gorączka zagrażająca życiu (hiperpireksja).</p>	
	Zaburzenia układu immunologicznego	<p><i>Często:</i> Reakcje alergiczne (miejscowy rumień, pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy, gorączka, ból mięśni, duszność), skurcz oskrzeli, częstoskurcz serca, obniżenie ciśnienia krwi, aż do stopnia wstrząsu anafilaktycznego.</p>	
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p><i>Bardzo często:</i> Zmiany wartości parametrów wątrobowych (np. stężenia fosfatazy zasadowej, aktywności transaminaz w surowicy, stężenia LDH i bilirubiny w surowicy), stłuszczenie wątroby, hipoalbuminemia, która może prowadzić do objawów takich jak obrzęki.</p> <p><i>Rzadko:</i> Zastój żółci, żółtaczką, martwica komórek wątroby i niewydolność wątroby prowadzące do zgonu.</p>	
	Zaburzenia serca	<p><i>Rzadko:</i> Zapalenie wsierdza.</p>	
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p><i>Rzadko:</i> Kaszel.</p>	

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	<p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p> <p>Pegaspargaza może powodować łagodną lub umiarkowaną mielosupresję wszystkich trzech linii komórkowych. Zazwyczaj nie wpływa to na przebieg terapii. Zaobserwowano odosobnione przypadki anemii hemolitycznej spowodowanej podawaniem pegaspargazy. Z powodu zaburzenia syntezy białka, mogą się pojawić zaburzenia krzepnięcia krwi, zarówno w postaci krwawienia, jak i DIC lub zakrzepicy; ryzyko wystąpienia zakrzepicy wydaje się przeważać wraz z upływem czasu po przerwaniu leczenia. Przyczyną takich działań niepożądanych, poza pegaspargazą, może być równoczesne stosowanie innych leków mielosupresyjnych lub sama choroba podstawowa. Około połowa wszystkich ciężkich przypadków krwawień i zakrzepów dotyczy naczyń mózgowych i może na przykład powodować udar mózgu, napady padaczkowe, ból głowy lub utratę przytomności. W badaniu ALL-BFM 95, opisano zwiększone ryzyko zakrzepicy u dzieci z mutacjami czynnika V, opornością na aktywne białko C lub zmniejszonym stężeniem białka S, białka C lub antytrombiny III (ATIII) w surowicy, leczonych niezmodyfikowaną asparaginazą. U tych pacjentów, w miarę możliwości, należy unikać wprowadzania cewnika do żyły centralnej, ponieważ może to jeszcze bardziej zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jeśli to możliwe, w leczeniu indukcyjnym ostrej białaczki limfatycznej, cewnik do żyły centralnej należy wprowadzać wyłącznie po zakończeniu leczenia pegaspargazą. Zaburzenia krzepnięcia krwi i fibrynolizę można wykrywać przy pomocy badań krwi, np. jako zmniejszenie stężenia fibrynogenu, czynnik IX, czynnika XI, antytrombiny III, białka C, plazminogenu oraz jako zwiększenie czynnika von Willebranda, inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1, fragmentu protrombiny 1 i 2 oraz produktów rozpadu fibrynogenu (D-dimery).</p> <p>Małopłytkowość i posocznica zwiększają ryzyko krwawienia</p> <p>Konieczne jest systematyczne monitorowanie profilu krzepnięcia krwi. Fibrynogen może być zaliczany do parametrów układu pro- i antykoagulacyjnego. W przypadkach znacznego zmniejszenia stężenia fibrynogenu lub ATIII, selektywna substytucja wydaje się możliwa. ATIII podawana jest w infuzji, w dawce: 100 minus aktualna wartość w % x kg masy ciała. Fibrynogen podawany jest w postaci świeżo mrożonej plazmy w dawce 10 do 15 ml/kg masy ciała.</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego</p> <p>Pegaspargaza może powodować zaburzenia czynności centralnego układu nerwowego, które zazwyczaj objawiają się w postaci pobudzenia, depresji, halucynacji, dezorientowania i ospałości (lekkie zaburzenie przytomności), a rzadziej w postaci napadów padaczkowych i poważnego zaburzenia świadomości, łącznie ze śpiączką. Zmiany w zapisie EEG mogą się pojawiać w postaci zmniejszonej aktywności fal Alfa oraz zwiększonej aktywności fal Theta i Delta. Należy wykluczyć hiperamonemię jako prawdopodobną przyczynę. Bardzo rzadko opisywano lekkie drżenie palców rąk. Rzadko może się pojawić zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). W badaniach rezonansu magnetycznego charakteryzuje się on odwracalnymi (od kilku dni do kilku miesięcy) zmianami chorobowymi i (lub) obrzękami, głównie w tylnej części mózgu. Do objawów RPLS głównie należą: podwyższone ciśnienie krwi, ataki, ból głowy, zmiany stanu psychicznego oraz ostre zaburzenie wzroku (głównie ślepota korowa lub jednoimiennie niedowidzenie połowiczne). Istnieją doniesienia o pacjentach, u których rozwinął się RPLS podczas chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem pegaspargazy. Nie jest jasne czy w tych przypadkach RPLS był spowodowany zastosowaniem</p>	

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	<p>pegaspargazy, leku towarzyszącego czy też chorobami podstawowymi. RPLS leczy się objawowo. Głównymi elementami stosowanego leczenia w tych przypadkach są leki przeciwnadciśnieniowe oraz leczenie napadów padaczkowych lekami przeciwdrgawkowymi. Zaleca się również przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki leków immunosupresyjnych.</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <p>U około połowy pacjentów pojawiają się łagodne lub umiarkowane objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak utrata apetytu, nudności, wymioty, skurcze brzucha, biegunka oraz utrata masy ciała. Często występuje ostre zapalenie trzustki. Istnieją pojedyncze doniesienia o tworzeniu się torbieli rzekomych (do czterech miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku). W związku z tym, należy wykonywać odpowiednie badania (np. USG) do czterech miesięcy po zakończeniu leczenia pegaspargazą. Ponieważ nieznana jest dokładna patogenezą, można zalecić jedynie środki wspomagające leczenie. Rzadko występuje krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki. Opisano jeden przypadek zapalenia trzustki z towarzyszącym ostrym zapaleniem ślinianki przyusznej związany z leczeniem asparaginazą. W pojedynczych przypadkach, zgłaszano krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki prowadzące do zgonu. W literaturze istnieją dwa opisane przypadki zapalenia ślinianki przyusznej niezwiązane z zapaleniem trzustki. Po przerwaniu leczenia asparaginazą, dolegliwości te ustąpiły w ciągu kilku dni. W pracy autorstwa Chan et al. (2002), opisano czworo dzieci, które zachorowały na zapalenie ślinianki przyusznej po leczeniu z zastosowaniem asparaginazy. Biegunka może być powodowana zaburzeniami funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki. Stężenie amylazy we krwi może zwiększyć się zarówno podczas, jak i po zakończeniu leczenia pegaspargazą. W takim przypadku należy przerwać leczenie pegaspargazą.</p> <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</p> <p>U pacjentów, u których stosowane są schematy leczenia zawierające pegaspargazę może wystąpić ostra niewydolność nerek. Nie jest jasne czy w tych przypadkach powodem jest zastosowanie pegaspargazy, leków towarzyszących czy też choroba podstawowa. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Reakcje alergiczne mogą objawiać się na skórze. Opisano jeden przypadek martwicy toksyczno-rozplywowej naskórka (zespół Lyella) związany z asparaginazą.</p> <p>Zaburzenia endokrynologiczne</p> <p>Często obserwuje się zmiany czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki, które przeważnie objawiają się nieprawidłowym metabolizmem glukozy. Zgłaszano zarówno przypadki kwasicy cukrzycowej jak i hiperglikemii hiperosmolarnej, które zwykle leczy się z dobrym rezultatem egzogenną insuliną. Jako możliwe przyczyny podaje się, z jednej strony zmniejszoną syntezę insuliny, spowodowaną zatrzymaniem syntezy białka, wywołanym pegaspargazą, a z drugiej strony zaburzone wydzielanie insuliny lub zmniejszenie liczby receptorów insulinowych. Czynniki ryzyka dla hiperglikemii to: wiek > 10 lat, nadwaga oraz zespół Downa. W związku z tym, podczas leczenia pegaspargazą zaleca się systematyczne badanie stężenia cukru w moczu i we krwi. Zgłaszano pojedyncze przypadki wtórnej przejściowej niedoczynności tarczycy i zmniejszenia stężenia globuliny wiążącej tyroksynę po zastosowaniu asparaginazy. Zgłoszono również niedoczynność przytarczyc.</p> <p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</p>	

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	<p>Obserwowano zmiany stężenia lipidów we krwi (np. zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie frakcji VLDL i zmniejszenie stężenia LDL, zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej), w większości przypadków bez objawów klinicznych i bez potrzeby zmiany leczenia. Zmiany te mogą być również powodowane równoczesnym podawaniem steroidów. Jeśli wartości stężeń są znacznie zwiększone (np. trójglicerydy > 2000 mg/dl), zaleca się częste pomiary ze względu na zwiększone ryzyko zapalenia trzustki. Regularnie występuje zwiększenie stężenia mocznika we krwi, który jest niezależny od dawki i niemal zawsze wskazuje na przednerkowe zaburzenia równowagi metabolicznej. Może wystąpić zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia) oraz hiperamonemia.</p> <p>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</p> <p>Podczas stosowania terapii zawierającej pegaspargazę mogą wystąpić infekcje. Niemożliwe jest stwierdzenie czy są one spowodowane zastosowaniem pegaspargazy, chorobą podstawową czy równocześnie podawanymi lekami. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. W 2 do 5 godzin po podaniu leku może wystąpić podwyższona temperatura ciała, która zwykle ustępuje samoistnie. Reakcjom alergicznym oraz zapaleniu trzustki często towarzyszy ból (ból stawów, ból pleców i ból brzucha). Rzadko obserwowano wysoką gorączkę zagrażającą życiu (hiperpireksja).</p> <p>Zaburzenia układu immunologicznego</p> <p>Mogą być wytwarzane przeciwciała specyficzne dla obcego białka, jakim jest pegaspargaza, które niezbyt często mogą powodować kliniczne reakcje alergiczne i prowadzić do dezaktywacji pegaspargazy. Po podaniu pegaspargazy często obserwowano reakcje alergiczne, które mogą objawiać jako miejscowy rumień, pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy, ból w miejscu podania, gorączka, ból mięśni, duszność, skurcz oskrzeli, częstoskurcz serca, oraz obniżenie ciśnienia krwi do stopnia wstrząsu anafilaktycznego. Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznych zwiększa się wraz z liczbą podanych dawek, aczkolwiek, w rzadkich przypadkach, reakcje alergiczne mogą wystąpić nawet po pierwszym podaniu pegaspargazy. <u>U niektórych pacjentów mogą się wytwarzać przeciwciała neutralizujące pegaspargazę bez towarzyszących klinicznych objawów nadwrażliwości. Jednakże przeciwciała te mogą prowadzić do mniej lub bardziej gwałtownej dezaktywacji, a więc i przyspieszonej eliminacji pegaspargazy („cicha dezaktywacja”). Zaleca się zatem sprawdzanie poziomu asparaginazy (szczegóły - patrz: Boos, J. et al.; Eur. J. Cancer 32A: 1544-50 (1996) lub Test Aktywności Asparaginazy (MAAT) w informacji o produkcie).</u> Wcześniejsze zastosowanie testów śródskórnych nie wyklucza ryzyka reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia objawów alergicznych należy natychmiast przerwać podawanie leku. W zależności od tego jak ciężkie są objawy, zaleca się przeciwdziałanie poprzez podawanie leków antyhistaminowych, steroidów lub substancji stabilizujących czynność układu krążenia.</p> <p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</p> <p>Zmiany wartości parametrów wątrobowych są bardzo częste. Często obserwuje się niezależne od dawki zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej i transaminaz w surowicy, stężenia LDH i bilirubiny w surowicy. Często pojawia się stłuszczenie wątroby. Rzadko zgłaszano zastój żółci, żółtaczkę, martwicę komórek wątroby i niewydolność wątroby mogącą prowadzić do zgonu.</p>	

Nazwa produktu leczniczego	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
	<p>Zaburzenie syntezy białka może prowadzić do zmniejszenia stężenia białek w surowicy. Podczas leczenia u większości pacjentów obserwuje się niezależne od dawki zmniejszenie stężenia albumin w surowicy. Najczęściej dotyczy to frakcji alfa 2 i beta, natomiast frakcja alfa 1 pozostaje niezmienną. Ponieważ stężenie albumin w surowicy jest istotne dla wiązania i transportu niektórych leków w organizmie, należy monitorować stężenie albumin w surowicy, zwłaszcza podczas stosowania terapii skojarzonych. Hipoalbuminemia może powodować obrzęki. Obserwowano zmiany stężenia lipidów we krwi (np. zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie frakcji VLDL i zmniejszenie stężenia LDL, zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej), w większości przypadków bez objawów klinicznych i bez potrzeby zmiany leczenia. Zmiany te mogą być również powodowane równoczesnym podawaniem kortykosteroidów. Jeśli wartości stężeń są znacznie zwiększone (np. trójglicerydy > 2000 mg/dl), zaleca się dokładne monitorowanie ze względu na podwyższone ryzyko zapalenia trzustki.</p>	

Tabela 48. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktów leczniczych: Asparaginase, Spectrila, Erwinase, Oncaspar wg WHO⁵⁰

Lek	Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Asparaginase	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1580
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1526
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1453
	Zaburzenia układu immunologicznego	1117
	Zaburzenia układu nerwowego	1110
	Badania	894
	Zaburzenia naczyń	869
	Choroby krwi i układu limfatycznego	864
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	825
	Infekcje i infestacje	703
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	639
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	511
	Zaburzenia sercowe	379
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	255	

⁵⁰ Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp: 23.10.2018 r.

Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi WS.430.10.2018

Lek	Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	192
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	186
	Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	177
	Zaburzenia wzroku	155
	Zaburzenia psychiczne	145
	Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	52
	Zabiegi chirurgiczne i medyczne	41
	Zaburzenia endokrynologiczne	24
	Zaburzenia ucha i błędnika	22
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	18
	Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	14
	Funkcjonowanie społeczne	6
	Kwestie związane z produktem	3
	Spectrila	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		1528
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		1454
Zaburzenia układu immunologicznego		1130
Zaburzenia układu nerwowego		1117
Badania		894
Zaburzenia naczyń		870
Choroby krwi i układu limfatycznego		856
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		826
Infekcje i infestacje		703
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		643
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		511
Zaburzenia sercowe		379
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		255
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		192
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		187
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne		175
Zaburzenia wzroku	155	

Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi WS.430.10.2018

Lek	Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
	Zaburzenia psychiczne	148
	Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	52
	Procedury chirurgiczne i medyczne	41
	Zaburzenia endokrynologiczne	24
	Zaburzenia ucha i błędn ka	22
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	18
	Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	14
	Kwestie społeczne	6
	Problemy z produktem	3
Erwinase	Zaburzenia układu immunologicznego	72
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	60
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	52
	Zaburzenia układu nerwowego	43
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	20
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	16
	Choroby krwi i układu limfatycznego	15
	Badania	14
	Zaburzenia sercowe	12
	Infekcje i infestacje	9
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7
	Zaburzenia psychiczne	7
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	7
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5
	Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4
	Zaburzenia wzroku	3
	Zaburzenia ucha i błędn ka	1
	Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Oncaspar	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1346
	Badania	1140
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1087
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1008

Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi WS.430.10.2018

Lek	Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
	Infekcje i infestacje	1002
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	898
	Zaburzenia układu nerwowego	815
	Zaburzenia naczyń	753
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	703
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	659
	Zaburzenia układu immunologicznego	555
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	440
	Zaburzenia sercowe	424
	Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	335
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	248
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	232
	Zaburzenia psychiczne	217
	Zaburzenia wzroku	152
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	112
	Zabiegi chirurgiczne i medyczne	77
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	27
	Zaburzenia endokrynologiczne	22
	Zaburzenia ucha i błędna	20
	Kwestie społeczne	17
	Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	17
	Problemy z produktem	10