



IGNORANTIA NOCET

Erwinase[®] (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E.coli*

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Intl. Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Clinigen Healthcare Limited

Warszawa, 22.01.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Intl. Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000976446
NIP: 521-397-18-88
REGON: 522270244

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
06 1140 2004 0000 3812 1603 9490

W dniu 22 stycznia 2025 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.2.1.2024.2.PB. Pierwotnie analiza została zakończona 14 września 2023 r.

| Autorzy | Wykonywane zadania |
|------------|---|
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Niezaspokojona potrzeba; • Aktualna praktyka kliniczna w Polsce; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; • Kierunki analiz. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Niezaspokojona potrzeba; • Aktualna praktyka kliniczna w Polsce; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; • Kierunki analiz. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Opis interwencji. |

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Clinigen Group, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Indeks skrótów | 5 |
| Streszczenie | 8 |
| 1. Cel analizy..... | 10 |
| 2. Metodyka..... | 11 |
| 3. Problem zdrowotny | 12 |
| 3.1. Populacja docelowa | 12 |
| 3.2. Definicja i klasyfikacja | 12 |
| 3.2.1. Alergia kliniczna i cicha inaktywacja | 15 |
| 3.3. Etiologia i patogenezę | 16 |
| 3.4. Rozpoznawanie..... | 17 |
| 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie | 20 |
| 3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny | 20 |
| 3.5.2. Rokowanie i powikłania | 21 |
| 3.5.3. Monitorowanie postępów choroby | 23 |
| 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą | 26 |
| 3.7. Aktualne postępowanie medyczne | 28 |
| 3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce | 28 |
| 3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce | 43 |
| 3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza | 51 |
| 4. Interwencja – kryzantaspaza..... | 53 |

| | |
|---|-----------|
| 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania kryzantaspazy | 56 |
| 4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji..... | 56 |
| 4.1.2. Rekomendacje AOTMiT | 60 |
| 5. Komparatory | 65 |
| 5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora | 65 |
| 6. Efekty zdrowotne..... | 68 |
| 7. Rodzaj i jakość dowodów | 71 |
| 7.1. Kierunki analiz – PICOS..... | 72 |
| 7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 74 |
| 8. Załączniki | 75 |
| 8.1. Protokoły stosowane u chorych pediatrycznych (AIEOP-BFM ALL 2017, EsPhALL2017/COGAALL1631) | 75 |
| 9. Spis tabel | 95 |
| 10. Spis rysunków..... | 96 |
| 11. Bibliografia..... | 97 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|-----------|--|
| AHS | ang. <i>Alberta Health Services</i> – Służba Zdrowia w Albercie |
| AL | ang. <i>acute leukemia</i> – ostra białaczka |
| AIAT | ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa |
| ALL | ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> – ostra białaczka limfoblastyczna |
| allo-HSCT | ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplant</i> – allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| APD | analiza problemu decyzyjnego |
| ASP | asparaginaza |
| AspAT | ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna |
| auto-HSCT | ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych |
| AWMSG | ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych |
| B-ALL | ang. <i>B-cell acute lymphoblastic leukemia</i> – ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B |
| BCR-ABL1 | gen fuzyjny odpowiedzialny za translokację (9;22) |
| BFM | niem. <i>Berlin-Frankfurt-Münster</i> – nazwa protokołu stosowanego w leczeniu ALL w populacji pediatrycznej |
| c.i. | ang. <i>continuous infusion</i> – wlew ciągły |
| CADTH | ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| CALGB | ang. <i>Cancer and Leukemia Group B</i> – grupa współpracy badawczej and nowotworami w Stanach Zjednoczonych |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| COG | ang. <i>Children's Oncology Group</i> – Grupa ds. Onkologii Dziecięcej |
| CR | ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita |
| CTCAE | ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Wspólne Kryteria Terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych |
| DFCI | ang. <i>Dana-Farber Cancer Institute</i> – organizacja zajmująca się leczeniem i badaniem nowotworów w Bostonie, |
| DFS | ang. <i>disease-free survival</i> – wskaźnik przeżycia wolnego od choroby |
| DNA | kwas deoksyrybonukleinowy |
| EFS | ang. <i>event free survival</i> – wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń |
| EHA | ang. <i>The European Hematology Association</i> – Europejskie Towarzystwo Hematologiczne |
| ESMO | ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej |
| ETP | ang. <i>early T-cell precursors</i> – wczesne prekursorzy limfocytów T |

| Skrót | Rozwinięcie |
|--------|---|
| FCM | ang. <i>flow cytometry</i> – cytometria przepływowa |
| FDA | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków |
| G-BA | niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna |
| G-CSF | ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik wzrostu kolonii granulocytów |
| GGN | górna granica normy |
| HAS | fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych |
| HCT | ang. <i>hematopoietic cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek krwiotwórczych |
| HR | ang. <i>high risk</i> – wysokie ryzyko |
| HRQoL | ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia |
| HTA | ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych |
| ICD-10 | ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| LAIP | ang. <i>leukemia associated immunophenotype</i> – immunofenotyp związany z białaczką |
| L-ASP | L-asparaginaza |
| LBL | ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i> – chłoniak limfoblastyczny |
| LLQ | ang. <i>lower limit of quantification</i> – dolna granica oznaczalności |
| MDACC | ang. <i>MD Anderson Cancer Center</i> – ośrodek specjalizujący się w badaniach nad nowotworami |
| MFC | ang. <i>multiparameter flow cytometry</i> – wielokolorowa cytometria przepływowa |
| MLL | ang. <i>mixed-lineage leukaemia</i> – ostra białaczka o mieszanym fenotypie |
| MR | ang. <i>medium risk</i> – średnie ryzyko |
| MRD | ang. <i>minimal residual disease</i> – minimalna choroba resztkowa |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCCN | ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów |
| NCI | ang. <i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Raka |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii |
| NK | ang. <i>natural killers</i> – komórki naturalnej cytotoksyczności |
| NOPHO | ang. <i>Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology</i> – Nordyckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej |
| NSAA | ang. <i>nadir serum asparaginase activity</i> – nadir aktywności asparaginazy w surowicy |
| OS | ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego |
| ORR | ang. <i>overall response rate</i> – ogólny odsetek odpowiedzi |
| OUN | ośrodkowy układ nerwowy |
| p.c. | powierzchnia ciała |
| PBAC | ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych |
| PCR | ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowej polimerazy |

| Skrót | Rozwinięcie |
|---------|--|
| PEG | glikol polietylenowy |
| PFS | ang. <i>progression-free survival</i> – wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby |
| PICOS | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka |
| PPGLBC | Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków |
| PTAC | ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> – agencja oceny technologii medycznych Nowej Zelandii |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| RCT | ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne |
| SCT | ang. <i>stem-cell transplantation</i> – przeszczep komórek macierzystych |
| SJCRH | ang. <i>St. Jude Children's Research Hospital</i> – ośrodek naukowo-badawczy w Memphis |
| SMC | ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków |
| SR | ang. <i>standard risk</i> – standardowe ryzyko |
| SVC | ang. <i>superior vena cava</i> – żyła główna górna |
| T-ALL | ang. <i>T-cell acute lymphoblastic leukemia</i> – ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T |
| TDM | ang. <i>therapeutic drug monitoring</i> – terapia monitorowana stężeniem leku we krwi |
| TKI | ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej |
| TTP | ang. <i>time to progression</i> – czas do progresji choroby |
| WBC | ang. <i>white blood cells</i> – białe krwinki |
| WHO UMC | ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali) |

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Kryzantaspaza zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu chorych (głównie dzieci) na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na asparaginazę pochodzącą z *E.coli* albo pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*.

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza) stosowanego w leczeniu dzieci z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*. Wnioskowane wskazanie jest zatem węższe niż przedstawione w ChPL Erwinase®.

Lek Erwinase® (kryzantaspaza) ma być finansowany ramach katalogu chemioterapii.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) (ICD-10: C91.0; ostra białaczka limfoblastyczna) jest zagrażającą życiu chorobą nowotworową, charakteryzującą się m.in. proliferacją i nagromadzeniem złośliwych, przekształconych i niedojrzałych komórek krwiotwórczych (blastów). Blasty występują we krwi, szpiku oraz innych narządach limfatycznych (np. węzły chłonne, śledziona), a także mogą zajmować inne narządy nielimfatyczne (np. wątrobę, OUN, skórę, kości).

ALL może wywodzić się z prekursorów linii limfocytów B lub T i w związku z tym wyróżnia się jej dwa podtypy: B-ALL oraz T-ALL. Z punktu widzenia leczenia choroby ważne jest wyróżnienie chorych z chromosomem Filadelfia, których charakteryzuje obecność fuzji genowej BCR-ABL-1. Pozostałe podtypy określane są jako ALL Ph(-) – chorzy bez chromosomu Filadelfia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

U części chorych na ALL, leczonych w ramach odpowiednich protokołów chemioterapii dochodzi do rozwoju reakcji nadwrażliwości (alergii klinicznej lub „cichej inaktywacji”) na L-asparaginazę. Problem ten dotyczy około 30% chorych leczonych *E.coli*-asparaginazą, jednak niektóre źródła podają występowanie reakcji alergicznych nawet u 70% chorych. Częstość występowania reakcji alergicznych w przypadku PEG-asparaginazy wynosi około 13,2%, natomiast cichej inaktywacji jest różna w zależności od badań i zawiera się z zakresie 8-44%.

Wystąpienie reakcji nadwrażliwości wiąże się z zmniejszeniem odpowiedzi chorych na leczenie, co może mieć szkodliwy wpływ na wyniki leczenia ogółem. Przedwczesne przerwanie leczenia L-asparaginazą z powodu nietolerancji wiąże się u tych chorych z gorszym EFS i OS. Powstające w wyniku reakcji nadwrażliwości przeciwciała mają charakter inaktywujący, co powoduje, że u chorych dochodzi do znacznego obniżenia aktywności L-asparaginazy. Kontynuacja leczenia dotychczasowym preparatem L-asparaginazy, nawet mimo skutecznego wygaszenia objawów nadwrażliwości za pomocą leków przeciwalergicznych jest bezcelowa. Uzasadniona jest natomiast zmiana preparatu L-asparaginazy na inny z dostępnych.

W związku z powyższym kluczowe znaczenie ma zapewnienie chorym możliwości otrzymania pełnego cyklu leczenia L-asparaginazą. Biorąc pod uwagę zmniejszenie EFS i OS wśród chorych, którzy przedwcześnie przerywają terapię L-asparaginazą istnieje niezaspokojona potrzeba w dostępie do alternatywnego leczenia u chorych z nadwrażliwością lub cichą inaktywacją na L-asparaginazę.

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych może być zmiana preparatu na *Erwinia*-asparaginazę. Asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysantemii* jest obecnie jedyną dostępną w UE opcją terapeutyczną możliwą do zastosowania u chorych w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazę.

INTERWENCJA

Kryzantaspaza stosowana zgodnie z zapisami ChPL Erwinase® i aktualną praktyką kliniczną w Polsce, tj. w dawkach:

- 25 000 j.m./m² p.c.;
- 20 000 j.m./m² p.c.

Podawana domięśniowo albo dożylnie trzy razy w tygodniu (poniedziałek, środa, piątek) przez dwa tygodnie w celu zastąpienia każdej dawki PEG-asparaginazy albo każdego cyklu leczenia asparaginazą.

KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi leczenia ALL, opiniami ekspertów klinicznych oraz danymi z badań klinicznych obecnie nie istnieje inna niż oceniana interwencja, alternatywna metoda leczenia chorych, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na L-ASP pochodzącą z *E.coli*.

Określono, że komparatorem dla ocenianej interwencji jest brak kontynuacji leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach *Analizy klinicznej* dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza), stosowanego w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*, raportowane będą m. in. następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie całkowite chorych;
- czas przeżycia wolnego od choroby;
- czas przeżycia wolnego od zdarzeń;
- nawrót choroby;
- remisja choroby;
- punkty końcowe związane z jakością życia chorych;
- punkty końcowe związane z aktywnością asparaginazy i stężeniem asparaginy;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Randomizowane kontrolowane badania kliniczne;
- Nierandomizowane kontrolowane badania kliniczne;
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Badania obserwacyjne (prospektywne/retrospektywne);
- Badania RCT z długoterminowym okresem obserwacji;
- Przeglądy systematyczne;
- Publikacje pełnotekstowe;
- Publikacje w języku angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Erwinase® (kryzantaspaza) stosowanego w leczeniu dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E.coli* jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast Wytyczne AOTMiT określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S)
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Erwinase® jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym z innymi chemioterapeutykami u chorych (głównie dzieci) na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na asparaginazę pochodzącą z *E.coli* albo pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*. [ChPL Erwinase®].

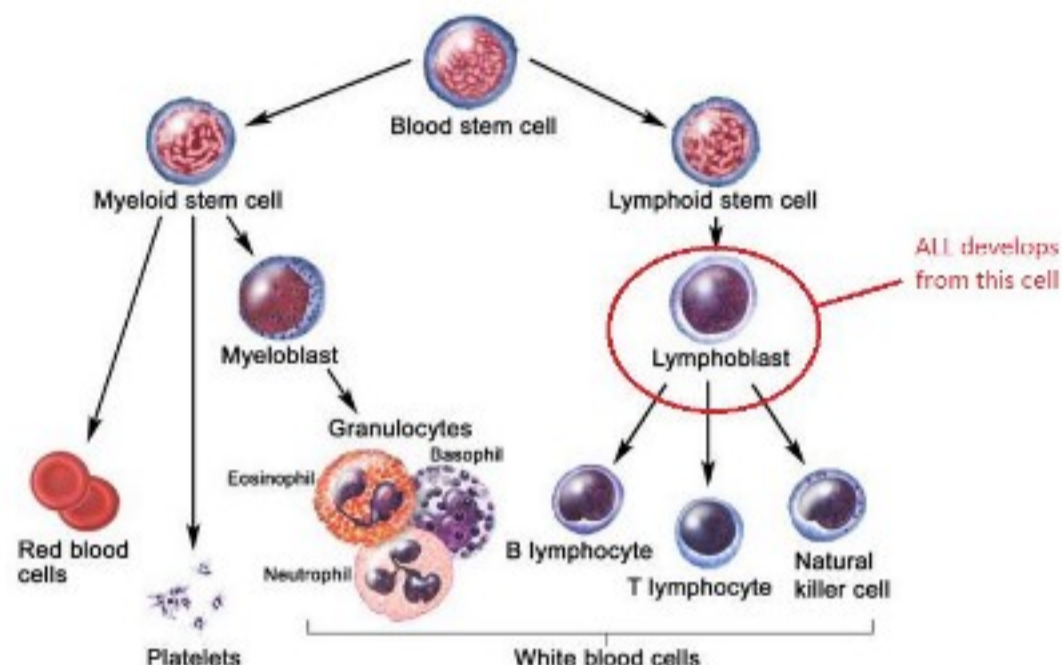
Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza) stosowanego w leczeniu dzieci z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*.

Wnioskowane wskazanie jest zatem węższe niż przedstawione w ChPL Erwinase®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) (ICD-10: C91.0; ostra białaczka limfoblastyczna) jest zagrażającą życiu chorobą nowotworową, charakteryzującą się m.in. proliferacją i nagromadzeniem złośliwych, przekształconych i niedojrzałych komórek krwiotwórczych, które są nazywane blastami. Blasty te, występują we krwi, szpiku oraz innych narządach limfatycznych (np. węzły chłonne, śledziona), a także mogą zajmować inne narządy nieлимfatyczne (np. wątrobę, OUN, skórę, kości). Gromadzenie się limfoblastów w węzłach chłonnych i tkankach pozawęzłowych, przy braku nacieku szpiku kostnego stanowi kryterium odróżniające ALL od chłoniaka limfoblastycznego (LBL) [Krawczyk 2017].

Rysunek 1.
Przebieg hematopoezy



Opracowanie własne na podstawie NCI 2023.

Jak przedstawiono na rysunku powyżej, ALL może wywodzić się z prekursorów linii limfocytów B lub T i w związku z tym wyróżnia się jej dwa podtypy: B-ALL (ang. *B-cell acute lymphoblastic leukemia*) oraz T-ALL (ang. *T-cell acute lymphoblastic leukemia*) [Hołowiecki 2022].

Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2016 roku wyróżnia się następujące warianty B-ALL/LBL oraz T-ALL/LBL:

- B-ALL/LBL inaczej niesklasyfikowaną;
- B-ALL/LBL z powtarzalnymi zaburzeniami genetycznymi:
 - z t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1 (ALL Ph(+)) – chorzy z chromosomem Filadelfia);
 - z t(v;11q23); rearanżacja KMT2A (poprzednio MLL);
 - z t(12;21)(p13;q22.1); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1);
 - z hiperdiploidią;
 - z hipodiploidią;
 - z t(15;14)(q31.1;q32.1); IL3-IGH;
 - z t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1;
 - B-ALL, BCR-ABL1-like (nowy tymczasowy podtyp wg uaktualnionej klasyfikacji WHO z 2016 roku);

-
- B-ALL z iAMP21 (nowy tymczasowy podtyp wg uaktualnionej klasyfikacji WHO z 2016 roku);
 - T-ALL/LBL:
 - białaczkę limfoblastyczną z wczesnych prekursorów limfocytów T (nowy tymczasowy podtyp);
 - białaczkę limfoblastyczną z komórek NK (nowy tymczasowy podtyp) [PTOK 2020].

Z punktu widzenia leczenia choroby ważne jest wyróżnienie chorych z chromosomem Filadelfia, których charakteryzuje obecność fuzji genowej BCR-ABL-1. Jest to najczęstsze zaburzenie cytogenetyczne stwierdzane u dorosłych chorych na ALL. Występuje ono u około 20% chorych dorosłych, a częstość występowania zwiększa się po 60. roku życia i dotyczy głównie B-ALL. Pozostałe podtypy określane są jako ALL Ph(-) – chorzy bez chromosomu Filadelfia [Giebel 2011].

Wyróżnia się również określone podtypy immunofenotypowe ALL wynikające z pochodzenia komórek białaczkowych z różnych linii komórkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono podział ALL w zależności od rodzaju antygenów ulegających ekspresji [PTOK 2020].

Tabela 1.
Podział immunologiczny ALL

| Podtyp immunologiczny | Ekspresja antygenów* |
|-------------------------------------|---|
| B-ALL | |
| Pro-B ALL (B-I/pre-pre-B-ALL) | CD19 ⁺ , cCD79a ⁺ , cCD22 ⁺ |
| Common ALL (B-II) | CD19 ⁺ , cCD79a ⁺ , cCD22 ⁺ , CD10 ⁺ , cIgM ⁻ |
| Pre-B ALL (B-III) | CD19 ⁺ , cCD79a ⁺ , cCD22 ⁺ , cIg ⁺ , sIg ⁻ |
| Fenotyp dojrzałych komórek B (B-IV) | CD19 ⁺ , cCD79a ⁺ , cCD22 ⁺ , sIg ⁺ |
| T-ALL | |
| Pro-T | cCD3 ⁺ , CD7 ⁺ |
| Pre-T ALL | cCD3 ⁺ , CD7 ⁺ , CD2 ⁺ i/lub CD5 ⁺ |
| Tymocytowa (korowa) ALL | cCD3 ⁺ , CD7 ⁺ , CD2 ⁺ , CD5 ⁺ , CD1a ⁺ |
| Fenotyp dojrzałych komórek T | sCD3 ⁺ , CD7 ⁺ , CD2 ⁺ , CD5 ⁺ , CD1a ⁻ |
| Fenotyp ETP | Kryteria: CD7 ⁺ , CD1 ⁻ , CD8 ⁻ , ≥ 1 marker komórek macierzystych lub mieloidalnych (CD34, CD117, DR, CD13, CD33, CD11b, CD65) Dodatkowo: zwykle cCD3 ⁺ , CD2 ⁺ CD5 ⁻ |

*c – ekspresja w cytoplazmie, s – ekspresja na powierzchni, ETP – podtyp z wczesnych prekursorów komórek T

Opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK [PTOK 2020].

3.2.1. Alergia kliniczna i cicha inaktywacja

U niektórych chorych na ALL może dojść do rozwoju reakcji nadwrażliwości (alergii klinicznej lub cichej inaktywacji) na przyjmowaną w ramach chemioterapii L-asparaginazę. Alergia kliniczna polega na powstaniu przeciwciał neutralizujących, a następnie utracie aktywności przyjmowanej asparaginazy, przy wystąpieniu objawów alergii. Mogą one obejmować zarówno łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak i ciężkie reakcje ogólnoustrojowe takie jak pokrzywkę, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy czy anafilaksję. Cichą inaktywację odróżnia od alergii klinicznej brak wystąpienia widocznych objawów alergii [EHA 2016]. Częstość występowania reakcji nadwrażliwości jest różna w zależności od badań, jednak szacuje się, że występowanie alergii klinicznej i cichej inaktywacji może dotyczyć odpowiednio ponad połowę i ponad 40% chorych na ALL, co stanowi istotny problem kliniczny [Walenciak 2014].

Powstające przeciwciała mają charakter przeciwciał inaktywujących, co skutkuje znacznym obniżeniem aktywności przyjmowanej L-asparaginazy oraz zwiększeniem jej klirensu. U chorych, u których wystąpi alergia kliniczna lub cicha inaktywacja na przyjmowaną

asparaginazę konieczna jest zmiana leczenia, nawet wówczas, gdy kliniczne objawy alergii zostaną skutecznie wygaszone [Walenciak 2014].

Występowanie objawów klinicznych alergii jest w dużej mierze uzależnione od etapu leczenia czy rodzaju podawanej asparaginazy. Reakcje nadwrażliwości występują niemal wyłącznie na etapie leczenia postindukcyjnego (fazy intensyfikacji oraz reindukcji), gdzie przerwa w leczeniu asparaginazą wynosi kilka tygodni lub miesięcy. Częstość występowania reakcji nadwrażliwości jest również większa w przypadku terapii natywną *E.coli*-asparaginazą w porównaniu z PEG-asparaginazą [Pieters 2011].

W ostatnich latach, wraz ze wzrostem częstości stosowania L-asparaginazy sprzężonej z glikolem polietylenowym (PEG), zaobserwowano jednak wzrost odsetka chorych ze stwierdzanymi przeciwciałami anty-PEG, mimo braku obecności przeciwciał przeciwko L-asparaginazie, co również skutkuje brakiem aktywności przyjmowanego preparatu [Walenciak 2014]. Dane dotyczące występowania reakcji nadwrażliwości w zależności od drogi podania leku oraz wieku chorych są niejednoznaczne [Walenciak 2014].

3.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyny występowania ALL nie są obecnie dobrze poznane. Wiadomo jednak, że do wieloetapowego procesu transformacji nowotworowej mogą przyczyniać się różne czynniki. Zalicza się do nich między innymi wcześniejsze leczenie cytostatykami i/lub przeszczepienie szpiku kostnego czy kontakt z promieniowaniem jonizującym.

Wśród innych czynników mogących mieć wpływ na ryzyko wystąpienia ALL wyróżnia się:

- czynniki genetyczne oraz posiadanie rodzeństwa chorego na białaczkę (dotyczy to < 5% chorych na ALL, u których choroba występuje w zespołach genetycznych, takich jak zespół Downa, zespół Klinefeltera, niedokrwistość Fanconiego czy zespół ataksja–teleangiektazja, a także zespół Blooma, zespół Nijmegen oraz wrodzone niedobory odporności) [PTOK 2020, Mullighan 2012, Derwich 2021];
 - zakażenia wirusowe (wykazano korelację między zakażeniem wirusem Epsteina-Barr a wystąpieniem B-ALL oraz między zakażeniem ludzkim wirusem białaczki T-komórkowej typu 1 a wystąpieniem ALL/LBL z komórek prekursorowych limfocytów T);
 - matczyne środowisko rozwoju płodu [PTOK 2020].
-

Wśród czynników ryzyka rozwoju ALL wymienia się również czynniki środowiskowe oraz związane ze stylem życia, takie jak palenie tytoniu, wysoki wskaźnik masy ciała (BMI) oraz narażenie zawodowe na benzen i/lub formaldehyd [Yi 2020].

W patogenezie ALL dochodzi do zaburzeń genetycznych, których konsekwencją jest hamowanie różnicowania komórek prekursorowych limfocytów oraz sprzyjanie ich proliferacji. Zaburzenia te mogą obejmować zarówno tak zwane duże aberracje chromosomalne (m.in. translokacje, duże delecje), jak i zmiany submikroskopowe, polegające na zmianie liczby kopii fragmentów DNA lub substytucji pojedynczych nukleotydów. Zdarzeniami inicjującymi wystąpienie ALL, mogą być aberracje strukturalne, prowadzące do deregulacji genów (zwykle dotyczące czynników transkrypcyjnych, receptorów cytokinowych, kinaz tyrozynowych lub modyfikatorów genetycznych) [PTOK 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie wstępne, określenie podtypu oraz stopnia zaawansowania choroby oparte jest na podstawowych i wyskospecjalistycznych badaniach obrazowych oraz laboratoryjnych. ALL powinno być różnicowane z ostrą białaczką szpikową, przewlekłą białaczką limfocytową i postaciami białaczkowymi innych chłoniaków nie-Hodgkina [PTOK 2020]

Podstawowe znaczenie w rozpoznaniu ALL ma badanie cytomorfologiczne (szpiku kostnego, krwi obwodowej i płynu mózgowo rdzeniowego) oraz immunofenotypowe szpiku kostnego za pomocą cytometrii przepływowej [PTOHD 2019, Hołowiecki 2022].

Zgodnie z rekomendacjami WHO z 2008 i 2016 nie istnieje ustalona dolna granica dla odsetka blastów wymaganych do rozpoznania ALL [AHS 2022]. Niektóre wytyczne za główne kryterium rozpoznania ALL podają jednak obecność > 20% limfoblastów w szpiku kostnym [PTOK 2020, ABH 2022, NCCN 2024] czy $\geq 25\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego [PTOHD 2019]. W przypadku gdy stopień nacieczenia szpiku wynosi < 20%, zgodnie z klasyfikacją WHO świadczy to o możliwości rozpoznania LBL. Materiał do badania histopatologicznego szpiku kostnego uzyskuje się zwykle za pomocą punkcji aspiracyjnej jednego z kołców talerza biodrowego lub kości piszczelowej [PTOHD 2019, PTOK 2020].

Niezbędnym uzupełnieniem rozpoznania za pomocą badania morfologicznego, jest ocena szpiku kostnego za pomocą cytometrii przepływowej. Badanie to umożliwia identyfikację linii komórkowej do której należą blasty oraz ustalenie podtypu immunologicznego choroby

i immunofenotypu związanego z białaczką (LAIP, ang. *leukemia associated immunophenotype*). Określenie LAIP jest niezbędne w celu monitorowania choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*) po uzyskaniu przez chorych całkowitej remisji choroby (CR, ang. *complete response*), a także jest konieczne do przyszłej stratyfikacji chorych do grup ryzyka w celu doboru optymalnej terapii [PTOK 2020, PTOHD 2019].

W tabeli poniżej przedstawiono badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia rozpoznania ALL/LBL oraz oceny zajęcia narządów limfatycznych i pozalimfatycznych według ESMO [ESMO 2016].

Tabela 2.
Badania diagnostyczne niezbędne do rozpoznania ALL/LBL oraz oceny zajęcia narządów limfatycznych i pozalimfatycznych

| Badanie diagnostyczne | Nieprawidłowości | Kategoria zaleceń do wykonania badania |
|--|--|--|
| Morfologia i rozmaz krwi z oceną mikroskopową | Leukocytoza lub leukopenia, cytopenie, obecność komórek blastycznych | Obowiązkowe |
| Ocena cytologiczna rozmazu szpiku | Obecność $\geq 20\%$ limfoblastów | Obowiązkowe |
| Ocena immunofenotypowa: <ul style="list-style-type: none"> • mieloperoksydaza; • markery linii B: CD19, CD79a, cCD22, TdT, CD10, CD20, CD24, cIgM, sIg (kappa lub lambda); • markery linii T: cCD3, TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, TCR α/β, TCR γ/δ; • markery komórek macierzystych i komórek mieloidalnych: CD34, CD13, CD33, CD117. | Mieloperoksydaza (-), markery linii B lub T na $> 20\%$ komórek prekursorowych (CD3, CD79a $> 10\%$), fenotyp prekursorów B, fenotyp prekursorów T, fenotyp ETP | Obowiązkowe |
| Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego: <ul style="list-style-type: none"> • ocena morfologiczna; • ocena immunofenotypowa. | Cechy zajęcia OUN | Obowiązkowe |
| RTG klatki piersiowej i/lub CT klatki piersiowej | Poszerzenie śródpiersia | Obowiązkowe |
| USG jamy brzusznej i/lub CT jamy brzusznej | Hepatomegalia, splenomegalia, powiększenie węzłów chłonnych w jamie brzusznej | Obowiązkowe |
| Rezonans magnetyczny głowy | Cechy zajęcia OUN | Celowe w przypadku objawów neurologicznych |

Opracowanie własne na podstawie wytycznych ESMO [ESMO 2016] oraz PTOK [PTOK 2020].

W celu ustalenia podtypu B-ALL/T-ALL konieczne jest wykonanie dalszych badań cytogenetycznych i molekularnych [Hołowiecki 2022, PTOK 2020]. Szczególnie istotne jest

wykluczenie translokacji t(9;22) odpowiadającej za powstanie genu fuzyjnego BCR/ABL1 z uwagi na konieczność przekwalifikowania chorych z chromosomem Filadelfia do leczenia w ramach odpowiedniego protokołu [Derwich 2021]. Sprawdzenie obecności mutacji BCR/ABL1 wymagane jest do 6. doby po rozpoznaniu choroby, natomiast pozostałe badania genetyczne muszą być wykonane do 33. dnia leczenia protokołem IA [PTOHD 2019]. W tabeli poniżej przedstawiono niezbędne do ustalenia podtypu ALL badania diagnostyczne [PTOK 2020].

Tabela 3.
Badania cytogenetyczne i molekularne niezbędne do ustalenia podtypu ALL z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi

| Badanie diagnostyczne | Nieprawidłowości | Kategoria zaleceń do wykonania badania |
|------------------------------------|--|--|
| Badania cytogenetyczne/FISH/RT-PCR | ALL z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych: <ul style="list-style-type: none"> • z obecnością chromosomu Ph/BCR-ABL1; • z t(v;11q23); rearanżacją KMT2A (poprzednio MLL); • z t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1; • inne zaburzenia cytogenetyczne związane z wysokim ryzykiem (hipodiploidia, t(8;14), del(6q), del7(p), del17(p), -7, +8, złożone zaburzenia (≥ 5 klonalnych nieprawidłowości). | Obowiązkowe |
| CGH/SNP/GEP/NGS | ALL z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych: <ul style="list-style-type: none"> • ALL typu BCR-ABL1-like; • ETP ALL; • aberracje IKZF1, CLRF2, MLL, TP53, CREBBP, RAS; • T-ALL z zaburzeniami NOTCH/FBW7-unmutated/RAS/PTEN. | Rekomendowane w badaniach klinicznych |

FISH, ang. *fluorescence in situ hybridization* – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ; RT-PCR, ang. *reverse transcriptase polymerase chain reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy poprzedzonej odwrotną transkrypcją; CGH, ang. *comparative genomic hybridization* – hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy; SNP, ang. *single nucleotide polymorphism* – ocena poliformizmów pojedynczych nukleotydów; GEP, ang. *gene expression profiling* – oznaczenie ekspresji określonych genów; NGS, ang. *next generation sequencing* – sekwencjonowanie nowej generacji

Opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK [PTOK 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny ALL jest podobny do występującego w innych ostrych białaczkach szpikowych. Wiąże się on głównie z nagromadzeniem w szpiku i krwi komórek nowotworowych oraz wyparciem przez nie komórek dojrzałych o prawidłowej morfologii, co skutkuje niedokrwistością, neutropenią oraz małopłytkowością [PTOK 2020]. Objawy ALL mogą być również związane z zajęciem pozalimfatycznych układów i narządów [NCCN 2024].

Objawy ALL są mało charakterystyczne i pojawiają się średnio między 2. a 6. tygodniem przed rozpoznaniem choroby [Derwich 2021]. Obraz kliniczny ALL jest bardzo zróżnicowany i w dużej mierze zależy od występowania u chorych niedokrwistości, leukopenii oraz trombocytopenii [AHS 2022, LLS 2021]. Najczęściej występujące u chorych objawy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Objawy kliniczne ALL

| Objawy | Przyczyna objawów |
|--|-------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie; • duszność podczas normalnej aktywności fizycznej; • zawroty głowy; • bladość; • kołatanie serca; • duszność spoczynkowa; • senność; • apatia; • zaburzenia koncentracji; • zmniejszenie masy ciała; • bladość powłok | niedokrwistość |
| <ul style="list-style-type: none"> • częste zakażenia; • gorączka. | leukopenia |

| Objawy | Przyczyna objawów |
|--|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • skłonność do powstawania siniaków; • przedłużone krwawienie w przypadku łagodnych skaleczeń; <ul style="list-style-type: none"> • wybroczyny; • krwawienia z nosa (częste i obfite); <ul style="list-style-type: none"> • krwawiące dziąsła; • obfite miesiączkowanie u kobiet; • krwawienia z przewodu pokarmowego. | <p>trombocytopenia</p> |

Opracowanie własne na podstawie LLS 2021, PTOK 2020, ACS 2018, Derwich 2021.

Dodatkowo, u około 20% chorych występuje limfadenopatia, splenomegalia i/lub hepatomegalia [NCCN 2024]. Drętwienie podbródka lub porażenie twarzy może z kolei wynikać z zajęcia nerwów czaszkowych [NCCN 2024]. Inne charakterystyczne objawy, wskazujące na rozprzestrzenienie się ALL do mózgu i rdzenia kręgowego obejmują bóle głowy, osłabienie, wymioty, drgawki, problemy z równowagą niewyraźne widzenie [ACS 2018]. Rzadziej u chorych może dojść do rozprzestrzenienia się ALL na jądra [PTOK 2020], jajniki, skórę, oczy i inne narządy [ASC 2018].

U chorych na T-ALL charakterystyczne jest zajęcie grasicy. Powiększona grasica może uciskać tchawicę powodując kaszel oraz trudności z oddychaniem. W wyniku ucisku grasicy na żyłę główną górną, może dojść do cofania się krwi w żyłach, co określa się jako zespół SVC. Stan ten może zagrażać życiu i wymaga natychmiastowego leczenia.

Charakterystyczne objawy w zespole SVC obejmują:

- obrzęk twarzy, szyi, ramion i górnej części klatki piersiowej (czasami o niebiesko-czerwonym zabarwieniu);
- bóle i zawroty głowy;
- zmiana świadomości (jeśli zmiany dotyczą mózgu) [ASC 2018].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Znaczenie prognostyczne u chorych na ALL mają zarówno różne czynniki związane z chorobą, jak i specyficzne dla danego chorego [NCCN 2024]. Do głównych czynników mających wpływ na rokowanie chorych należą:

- **wiek** – lepsze rokowanie charakteryzuje chorych w młodszym wieku (poniżej 50 r.ż.); może być to związane z częstszym występowaniem u starszych chorych niekorzystnych nieprawidłowości chromosomowych (np. ALL Ph(+)) a także większą skłonnością w tej grupie chorych do współwystępowania innych schorzeń, które mogą utrudniać leczenie w ramach chemioterapii [ASC 2018, NCI 2023_b]. Gorsze wskaźniki rokownicze charakteryzują również niemowlęta (< 6 mies.) [NCI 2023];
- **zajęcie OUN** – ryzyko zajęcia OUN; dotyczy to szczególnie chorych z białaczką limfoblastyczną typu L3 (morfologia L3). Powikłanie to ma wpływ na leczenie oraz dalsze rokowanie chorych [NCI 2023_b]. Gorsze rokowanie charakteryzuje też chorych z B-ALL/T-ALL z zajęciem OUN w momencie rozpoznania choroby [NCI 2023];
- **nieprawidłowości chromosomalne** – niektóre nieprawidłowości chromosomalne, w tym aneuploidia i translokacje mogą wiązać się z gorszym rokowaniem; dotyczy to szczególnie chorych z chromosomem Filadelfia oraz chorych z rearanżacją BCR-ABL nie wykazujących cech ALL Ph (+). Złe rokowanie dotyczy również chorych z mutacją t(4;11), delecją chromosomu 7, trisomią chromosomu 8 [NCI 2023_b], hipodiploidią, chorych z > 5 nieprawidłowościami chromosomalnymi [AHS 2022], amplifikacją chromosomu 21 oraz translokacją obejmującą chromosom 14. Niektóre nieprawidłowości chromosomowe mogą wiązać się z lepszym rokowaniem, dotyczy to np. translokacji między chromosomami 12 i 21 czy chorych z hiperdiploidią [ACS 2018];
- **początkowa liczba białych krwinek (WBC)** – chorzy z niższą wartością WBC (< 30 tys. w B-ALL i < 100 tys. w T-ALL) w momencie postawienia diagnozy mają zazwyczaj lepsze rokowanie [ASC 2018];
- **minimalna choroba resztkowa (MRD)** – obecność MRD po uzyskaniu przez chorych CR, jest uznawane za niezależny niekorzystny czynnik ryzyka wznowy choroby, uznany za wskazanie do przeszczepienia allo-HSCT [PTOK 2020].
- **brak remisji hematologicznej po pierwszym cyklu leczenia indukującego** – podobnie jak MRD stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy [PTOK 2020].

Do niekorzystnych czynników prognostycznych, których obecność stanowi wskazanie do przeprowadzenia allo-HSCT w pierwszej remisji, należą:

- MRD $\geq 0,1\%$ po indukcji remisji (oceniane metodą MFC);
- MRD $\geq 0,01\%$ w trakcie i/lub po konsolidacji remisji (oceniane metodą MFC);
- brak remisji po pierwszej indukcji remisji lub wznowa po leczeniu lub w jego trakcie;
- zajęcie OUN w przebiegu ALL;

- t(4;11)/ rearanżacja MLL;
- wyjściowa leukocytoza > 30 g/l w B-ALL i > 100 g/l w T-ALL [PTOK 2020].

ALL/LBL charakteryzuje nagły początek i szybki przebieg choroby. Nieleczona ALL prowadzi do zgonu już w czasie kilku dni lub kilku/kilkunastu tygodni [PTOK 2020, Derwich 2021]. W zaawansowanych stadiach choroby, obraz kliniczny może być zdominowany głównie przez powikłania zakażeń (w tym sepsę), powikłania krwotoczne i neurologiczne [Krawczyk 2017].

W ostatnich 3 dekadach odnotowano znaczącą poprawę wyników leczenia ALL u dzieci [Derwich 2021]. W populacji pediatrycznej, około 98% chorych po zastosowaniu leczenia osiąga remisję choroby. Oczekuje się, że około 85% chorych w wieku 1-18 lat z nowo rozpoznaną ALL leczonych obecnie stosowanymi schematami osiągnie długoterminowe wskaźniki przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, ang. *event free survival*), a ponad 90% przeżyje 5 lat [NCI 2023].

Najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia jest wznowa choroby, która występuje u 13-15% dzieci chorych na ALL. Drugą najczęstszą przyczynę niepowodzenia terapii u dzieci stanowią zgony w trakcie leczenia, które występują u 4-13% chorych i są spowodowane głównie zakażeniami i powikłaniami krwotocznymi [Derwich 2021].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Nieodłącznym elementem leczenia chorych na ALL w ramach odpowiednich protokołów chemioterapii jest monitorowanie aktywności choroby, które umożliwia podejmowanie decyzji terapeutycznych w oparciu o faktyczny stan chorego. Z uwagi na występowanie ALL w populacji pediatrycznej, w niniejszym rozdziale przedstawiono zalecenia odnośnie monitorowania choroby w ramach protokołu AIEOP-BFM ALL 2017.

Analiza MRD jest cennym narzędziem umożliwiającym zarówno oszacowanie odpowiedzi chorego na leczenie indukcyjne, jak i określenie właściwego postępowania w ramach dalszego postępowania terapeutycznego. Wśród technik służących do identyfikacji MRD największe znaczenie ma obecnie cytometria przepływowa (FCM, ang. *flow cytometry*) oraz reakcja łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*) [Pukownik 2014].

Po dwóch tygodniach intensywnego leczenia (**dość 15.**) w ramach protokołu AIEOP-BFM ALL 2017, chorzy przystępują do obowiązkowej oceny FCM-MRD i zostają wstępnie przypisani do następujących grup:

- **HR**, ang. *high risk* – chorzy z FCM-MRD $\geq 10\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, niezależnie od statusu PCR-MRD w 33. dobie, z wyjątkiem chorych z wykrytą mutacją ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) [PTOHD 2019];
- **MR**, ang. *medium risk* – chorzy z FCM-MRD $\geq 0,1\%$ ale $< 10\%$, dalsza kwalifikacja zależy od wyniku TP1 (pierwszy punkt kontrolny) w 33. dobie oraz ewentualnie w TP2 (drugi punkt kontrolny) [Białaczka 2020];
- **SR**, ang. *standard risk* – chorzy z FCM-MRD $< 0,1\%$ z brakującymi lub niejednoznacznymi wynikami PCR-MRD [PTOHD 2019].

Ocena PCR-MRD jest obowiązkowa u wszystkich chorych w następujących punktach czasowych:

- **TP1, dość 33.** (koniec leczenia w ramach protokołu IA) – od wyniku zależy kwalifikacja do wczesnego HR/wczesnego non-HR w B-ALL lub wczesnego SR/wczesnego non-SR w T-ALL (przy braku innych kryteriów HR). U chorych bez kryteriów TP1 HR i negatywnych wyników PCR-MRD w TP1 w zakresie $< 10^{-4}$, MRD-TP1 jest wystarczający do kwalifikacji do grupy SR;
- **TP2, dość 78./92.** (po konsolidacji lub protokole IB, tj. na początku protokołu M lub HR-1') – wynik służy do ostatecznej stratyfikacji chorych do SR (jeśli wynik w TP1 był niepewny), a w przypadku chorych z kryteriami HR w TP1, punkt TP2 decyduje o wskazaniach do SCT [PTOHD 2019].

U chorych z HR dodatkowo przeprowadza się ocenę w następujących punktach czasowych:

- TP HR1 – po bloku HR-1, gdy hematopoeza powróciła do normy;
- TP HR2 – po bloku HR-2, gdy hematopoeza powróciła do normy;
- TP HR3 – po bloku HR-3, gdy hematopoeza powróciła do normy;
- TP D/F – po protokole DNX-FLA, gdy hematopoeza powróciła do normy [PTOHD 2019].

Inne punkty czasowe obejmują:

- przed allo-HSCT w przypadku dużego opóźnienia po TP HR3 lub TP D/F lub w przypadku zastosowania innego elementu leczenia [PTOHD 2019].

Ocena odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na wstępną kortykosteroidoterapię w dniu +8.

Odpowiedź na prednizon weryfikowana jest na podstawie oceny cytologicznej rozmazu krwi obwodowej. Ocena przeprowadza się w dobie +8. leczenia indukcyjnego (przed zastosowaniem winkrystyny i daunorubicyny), po 7 dniach podawania prednizonu i jednym podaniu dooponowym metotreksatu. Odpowiedź na leczenie definiuje bezwzględna liczba blastów w krwi obwodowej w dniu 8. [PTOHD 2019];

Ocena szpiku w dniu +15. i +33.

Ocena odpowiedzi cytomorfologicznej w szpiku kostnym w protokole indukcyjnym (protokół IA) przeprowadzona w dniu 15. (tj. dzień drugiej dawki winkrystyny/daunorubicyny) i 33. (4. dzień po 4. dawce winkrystyny/daunorubicyny) jest obowiązkowa u wszystkich chorych. Nakłucie szpiku kostnego w dniu 15. należy wykonać przed podaniem winkrystyny/daunorubicyny. Badanie morfologiczne i MRD w dniu 33. ma kluczowe znaczenie dla dalszej stratyfikacji chorego do grupy ryzyka. Ponowne nakłucie należy wykonać przed rozpoczęciem konsolidacji/protokołu IB w przypadku niewystarczającej jakości komórek lub zawartości DNA. Wynik MRD powinien zostać udostępniony w czasie 2 tygodni w celu przeprowadzenia stratyfikacji do grup wczesnego ryzyka [PTOHD 2019].

Pozostałe punkty czasowe

U wszystkich chorych zaleca się cytomorfologiczną ocenę remisji w szpiku kostnym na początku kolejnych etapów leczenia (protokół M, protokół II, wszystkie bloki HR, cały protokół III), a także każdorazowo z równoległe przeprowadzaną analizą PCR-MRD [PTOHD 2019].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Według danych z KRN, zachorowalność na białaczki limfatyczne w 2019 roku wyniosła 2 023 chorych, co stanowi 1,2% wszystkich rozpoznawanych nowotworów złośliwych w Polsce. Zgodnie z prognozami, w 2024 roku liczba ta wzrośnie do 2 447 zachorowań, co oznacza wzrost liczby nowych przypadków o ponad 20%. Białaczki limfatyczne odpowiedzialne były również za 1,3% zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce w 2019 roku [KRN 2019].

ALL uznawane są za białaczki wieku dziecięcego, ponieważ stanowią 75-80% wszystkich ostrych białaczek oraz około 25% wszystkich nowotworów u dzieci [Seferyńska 2014, Hołowiecki 2022, Krawczyk 2017, PTOK 2020].

Wskaźnik zapadalności na ALL w Polsce wynosi 35,4/1 000 000 dzieci rocznie. Szczyt zachorowań na ALL u dzieci przypada między 4-5 r.ż. i jest 10-krotnie większa od zapadalności w wieku 19 lat. Wśród dzieci częściej chorują chłopcy niż dziewczynki – zapadalność wynosi odpowiednio 45 i 39 na 1 000 000 dzieci [Derwich 2021, Krawczyk 2017].

Chorzy z alergią kliniczną lub cichą inaktywacją

Częstość występowania reakcji alergicznych na *E.coli*-asparaginazę dotyczy 30-70% chorych na ALL [EHA 2016], z kolei na PEG-asparaginazę około 13,2% [Henriksen 2014]. Występowanie cichej inaktywacji szacuje się na około 8-44%, jednak jest ono różne w zależności od badań [Burke 2022]. Według szacunków ekspertów klinicznych problem nadwrażliwości na L-asparaginazę i konieczności zmiany leczenia na *Erwinia*-asparaginazę może dotyczyć około 50-60 chorych rocznie, co stanowi około 20% wszystkich leczonych na ALL w Polsce [AOTMiT AWA 2016].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Erwinase®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Chorzy na ALL oraz ich opiekunowie doświadczają wyraźnego wpływu choroby na życie społeczne oraz codzienne funkcjonowanie.

Według badań, leczenie ALL w wieku dziecięcym wpływa na klinicznie istotne zaburzenia poznawcze w zakresie utrzymania koncentracji czy zdolności do przetwarzania informacji, przy czym 70% chorych 2 lata po leczeniu doświadcza deficytu pamięci roboczej [Mavrea 2021, Reddick 2010].

Podobnie chorzy na ALL w wieku młodzieńczym oraz młodzi dorośli doświadczają długotrwałego wpływu na ich funkcjonowanie społeczne i relacje z innymi. Chorzy ci rzadziej pozostają w związkach małżeńskich niż osoby zdrowe, wykazują niższy poziom wykształcenia, zatrudnienia i przystosowania do życia społecznego w porównaniu ze zdrowymi osobami lub normami populacyjnymi. Niektóre badania sugerują, że chorzy na ALL z grupy wysokiego ryzyka, są gorzej przystosowani do życia w społeczeństwie [Cho 2022]. Ponadto chorzy dorośli, którzy przebyli ALL doświadczają wyższego poziomu lęku, depresji i myśli samobójczych w porównaniu z rodzeństwem lub zdrowymi osobami [Anestin 2018].

Chorzy na ALL są również obciążeni chorobami współistniejącymi. Odsetek chorych na ALL w wieku dziecięcym i młodzieńczym cierpiących na co najmniej jedną chorobę przewlekłą w okresie 5-14 lat po diagnozie wynosi 66%. Z kolei 62% dorosłych chorych na ALL, doświadcza co najmniej jednego przewlekłego schorzenia, przy czym prawie 30% tych schorzeń ma ciężki stopień nasilenia. Ta grupa chorych jest również obarczona ryzykiem rozwoju schorzeń kręgosłupa, wtórnych nowotworów złośliwych i deficytami w funkcjonowaniu płuc [Anestin 2018]. Obciążenie objawami, którego doświadczają chorzy na ALL, może obejmować ból, nudności i lęk związany z leczeniem, przy czym większego obciążenia doświadczają chorzy z grupy wysokiego ryzyka [Sung 2011].

Rozpoznanie ALL u chorych pediatrycznych wiąże się ze znacznym obciążeniem opiekunów. Na podstawie amerykańskiego badania z 2014 roku, oszacowano, że utrata produktywności z powodu opuszczonych dni pracy przez opiekunów dziecka chorego na ALL wynosi średnio 17,3 dnia (IQR: 7;20) oraz 14,0 dnia (IQR: 2;15) w miesiącu odpowiednio w czasie pierwszego miesiąca oraz w czasie pierwszych sześciu miesięcy po rozpoznaniu choroby. Dodatkowo, 36% rodzin doświadcza utraty lub zmiany pracy przez co najmniej jednego z opiekunów z powodu rozpoznania ALL, a 60% chorych pediatrycznych na czas leczenia musi zrezygnować z nauki w szkole [Fluchel 2014]. Obciążenie opiekunów może mieć również istotny negatywny wpływ, przy czym nawet 90% opiekunów wskazuje na znaczne obciążenie finansowe i społeczne, a połowa opiekunów doświadczyła zaburzeń psychicznych w postaci depresji oraz związanych z obniżonym nastrojem [Kumari 2018].

Długi i intensywny przebieg leczenia ALL, jak również deficyty poznawcze i społeczne, których doświadczają chorzy na ALL, mogą mieć znaczący i trwający przez całe życie wpływ na HRQoL. Chociaż chorzy, którzy zakończyli leczenie ALL, wykazują na ogół zbliżoną do normy wartość HRQoL w porównaniu z osobami zdrowymi, wiele badań wskazuje, że długoterminowe negatywne oddziaływanie na HRQoL może utrzymywać się do 23 lat po leczeniu, a umiarkowana lub ciężka niepełnosprawność występuje u 70% osób [Vetsch 2018].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie [redacted] obecnie stosowanych protokołów leczenia ALL.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dzieci chorych na ALL, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących chemioterapii i leczenia L-asparaginazą.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na ALL¹.

Odnaleziono również dokument polski opracowany przez Polską Pediatriczną Grupę ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, stanowiący aktualizację wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej.

¹ Zidentyfikowano również wytyczne *American Cancer Society* z 2024 roku, zawierające bardzo ograniczone informacje na temat asparaginazy pozyskiwanej z *E.coli*, oraz wytyczne *European Society for Medical Oncology* z 2024 roku, w których nie przedstawiono informacji dotyczących stosowania asparaginazy. W związku z tym odstąpiono od opisu ww. wytycznych.

Wytyczne zagraniczne

| Organizacja ² | Rok wydania | Cel |
|--------------------------|------------------|---|
| NCCN 2024 | 2024 [NCCN 2024] | Wytyczne kliniczne leczenia ALL u chorych pediatrycznych |
| NCI 2024 | 2024 [NCI 2024] | Leczenia ALL u chorych pediatrycznych |
| EHA 2016 | 2016 [EHA 2016] | Zalecenia konsensusu ekspertów dotyczące identyfikacji i postępowania w przypadku nadwrażliwości na asparaginazę i cichej inaktywacji |

Wytyczne polskie

| Organizacja ³ | Rok wydania | Cel |
|--------------------------|-----------------------|--|
| PPGLBC | 2019 [PPGLBC 2019] | Terapeutyczne monitorowanie aktywności asparaginaz – aktualizacja rekomendacji Polskiej Pediatrycznej Grupy Ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej |

Podejście do leczenia ALL stanowi jeden z najbardziej złożonych i intensywnych programów w terapii nowotworów [NCCN 2024]. Według wytycznych leczenie ALL u chorych pediatrycznych oraz u chorych dorosłych składa się z trzech faz:

- 1) **fazy indukcji remisji** (która może być poprzedzona fazą przedleczenia);
- 2) **fazy konsolidacji/intensyfikacji leczenia;**
- 3) **fazy leczenia podtrzymującego.**

Leczenie chorych na ALL oparte jest na określonych protokołach zawierających opracowane schematy terapeutyczne. Schematy te mogą różnić się głównie w zależności od wieku chorego, obecności chromosomu Filadelfia oraz innych podtypów ALL, a także przynależności chorego do danej grupy ryzyka oraz indywidualnych czynników klinicznych.

² NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* — amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; NCI, ang. *National Cancer Institute* – Narodowy Instytut Raka, Narodowy Instytut Nowotworów; EHA, ang. *The European Hematology Association* – Europejskie Towarzystwo Hematologiczne;

³ PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; PPGLBC – Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków.

Pomimo różnic w leczeniu pomiędzy poszczególnymi protokołami terapeutycznymi, podstawowe zasady leczenia ALL są podobne u wszystkich chorych. W trakcie **fazy indukcji remisji** w leczeniu skojarzonym wykorzystuje się leki takie jak:

- winkrystyna;
- kortykosteroidy (najczęściej prednizon i deksametazon);
- L-asparaginaza;
- antracykliny (np. daunorubicynę, doksorubicynę);
- cyklofosfamid.

Celem leczenia w **fazie konsolidacji** jest utrzymanie remisji choroby oraz zmniejszenie ryzyka jej nawrotu. W zależności od przypisania chorego do danej grupy ryzyka, w ramach leczenia skojarzonego w tej fazie stosuje się najczęściej:

- metotreksat;
- cytarabinę;
- 6-merkaptopurynę;
- cyklofosfamid;
- winkrystynę;
- kortykosteroidy;
- L-asparaginazę;
- etopozyd;
- deksametazon.

W **fazie podtrzymującej** leczenia stosuje się zwykle mniej intensywnej niż w fazie indukcji i konsolidacji terapię, lecz trwającą przez dłuższy okres czasu. Najczęściej stosowanymi lekami są metotreksat oraz 6-merkaptopuryna. W niektórych przypadkach możliwe jest również zastosowanie radioterapii oraz leczenia celowanego (np. terapii przeciwciałami monoklonalnymi).

Dodatkowo, ważną rolę w leczeniu ALL odgrywa przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Zabieg ten, wykonywany jest najczęściej u chorych nieodpowiadających na standardowe leczenie czy z wysokim ryzykiem nawrotu choroby.

W czasie całego procesu terapii, u chorych na ALL należy również stosować profilaktykę i/lub leczenie OUN, często za pomocą dokanałowej i/lub wysokodawkowej chemioterapii systemowej oraz terapii radiacyjnej.

Istotną rolę w chemioterapii ALL odgrywa **L-asparaginaza**, której stosowanie zalecane jest w ramach wielu protokołów terapeutycznych. Wytyczne wymieniają najczęściej następujące typy L-asparaginazy:

- PEG-asparaginazę;
- kalaspargazę pegol;
- Erwinia-asparaginazę;
- natywną *E.coli*-asparaginazę.

W wytycznych NCCN 2024, NCI 2024, PPGLBC 2019, EHA 2016 zawarto również zalecenia dotyczące wystąpienia reakcji nadwrażliwości na L-asparaginazę, będących przedmiotem niniejszej analizy.

Według wymienionych wytycznych, w przypadku wystąpienia klinicznie jawnej alergii stopnia 2.-4. według CTCAE lub cichej inaktywacji na PEG-asparaginazę lub natywną *E.coli*-asparaginazę zaleca się zmianę leczenia na **Erwinia-asparaginazę** [NCCN 2024, NCI 2024, PPGLBC 2019, EHA 2016]. Leczenie Erwinia-asparaginazą skutkuje osiągnięciem celu terapeutycznego jakim jest poziom aktywności asparaginazy w surowicy $\geq 0,1$ j.m./ml [NCI 2024]. Jej stosowanie zalecane jest zarówno w populacji chorych dorosłych, jak i dzieci [NCCN 2024]. U chorych leczonych Erwinia-asparaginazą ze względu na wystąpienie alergii lub cichej inaktywacji wskaźniki przeżycia wolnego od zdarzeń oraz wskaźnik przeżycia wolnego od choroby są zbliżone do chorych bez reakcji nadwrażliwości na ASP pochodzącą z *E.coli* [NCI 2024]. Dodatkowo, wszystkie wytyczne wskazują na konieczność monitorowania u chorego poziomu aktywności leku, zarówno przed zmianą na Erwinia-asparaginazę, jak i po niej. Warto zaznaczyć, że Erwinia-asparaginaza jest obecnie jedyną w EU opcją terapeutyczną w przypadku wystąpienia u chorego na ALL reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę [NCCN 2024, NCI 2024, PPGLBC 2019, EHA 2016].

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis wytycznych.

Tabela 5.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących chorych, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na L-asparaginazę

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |
|--------------------------------------|---|
| NCCN 2024 | <p style="text-align: center;">Chorzy pediatryczni</p> <p><u>Wszystkie przedstawione zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</u></p> <p>Leczenie chorych na ALL różni się w zależności od wieku chorych oraz podtypów choroby, jednak zasady leczenia są zbliżone u wszystkich chorych. Leczenie ALL składa się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fazy indukcji remisji; • fazy konsolidacji (określana również jako faza intensyfikacyjna); • fazy podtrzymującej. <p>Wszystkie schematy leczenia powinny uwzględniać profilaktykę i/lub leczenie OUN. Niektóre schematy leczenia mogą uwzględniać również leczenie celowane oraz HCT.</p> <p>W fazie indukcji remisji większość schematów leczenia opiera się na leczeniu skojarzonym za pomocą winkrystyny, kortykosteroidów (np. prednizonu, deksametazonu) i asparaginazy. W niektórych schematach leczenia w tej fazie stosuje się również antracykliny (np. daunorubicynę, doksorubicynę). Schematy BFM/COG opierają się głównie na indukcyjnej terapii w schemacie czterolekowym. Chorzy ze standardową wg. NCI oceną ryzyka mogą być leczeni schematem trójlekowym, nieobejmującym antracyklin. Z kolei niektóre schematy CALGB wykorzystują schematy pięciolekowe (z dodatkowym leczeniem cyklofosfamidem).</p> <p>W fazie konsolidacji leczenia duże znaczenie ma przypisanie chorych do odpowiednich grup ryzyka wg. NCI. Chorzy z wyższym ryzykiem otrzymują bardziej intensywną konsolidację. Czas trwania terapii oraz leki wykorzystywane na tym etapie leczenia różnią się między protokołami leczenia, ale mogą obejmować kombinacje leków podobne do tych stosowanych w fazie indukcji. Najczęściej stosowane są schematy konsolidacyjne z cyklofosfamidem, cytarabiną i merkaptopuryną. Stosowane są również schematy intensyfikujące terapię poprzez dodanie winkrystyny i asparaginazy (rozszerzony schemat BFM) u chorych z B-ALL i T-ALL z grup wysokiego ryzyka. W przypadku T-ALL można również dodać nelarabinę. Następnie chorzy otrzymują terapię IM i terapię DI (znaną również jako terapia reindukcyjna). Metotreksat ma kluczowe znaczenie dla kontrolowania białaczki układowej, a także chorób OUN i jąder. Terapia IM obejmuje wysoką dawkę metotreksatu z ratunkową leukoworyną + 6-merkaptopuryną, Capizzi-MTX (podawanie rosnących dawek metotreksatu bez ratunkowej leukoworyny + winkrystyna i asparaginaza) lub eskalację dawki metotreksatu (podawanie rosnących dawek bez ratunkowej leukoworyny + winkrystyna) w oparciu o ryzyko leczenia lub linię komórek białaczkowych.</p> <p>Faza konsolidacji leczenia może obejmować cztery do sześciu cykli terapii, a w niektórych warunkach może trwać do 8 miesięcy.</p> <p>Celem fazy podtrzymującej jest zapobieganie nawrotom choroby po fazie indukcji i konsolidacji. Większość schematów leczenia w tej fazie opiera się na codziennym podawaniu 6-merkaptopuryny oraz cotygodniowym podawaniu metotreksatu (zwykle z wykorzystaniem okresowego leczenia winkrystyną i kortykosteroidami). Faza ta może trwać od 2 do 3 lat.</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |
|--------------------------------------|--|
| | <p>Terapia w ramach profilaktyki OUN może obejmować dokanałowe podanie metotreksatu, z lub bez cytarabiny i kortykosteroidów), napromienianie czaszki i/lub chemioterapię ogólnoustrojową (np. deksametazon, metotreksat w wysokich dawkach, cytarabina w pośredniej/wysokiej dawce, asparaginaza). Gdy jest to możliwe unika się napromieniania czaszki na korzyść terapii dokanałowej i chemioterapii ogólnoustrojowej ze względu na obawy dotyczące późniejszych działań niepożądanych, szczególnie u chorych z OUN1 lub OUN2.</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia asparaginazą:</p> <p>Zastosowanie ASP u chorych na ALL w wieku dziecięcym zaleca się w ramach większości protokołów dla tej grupy chorych, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COG AALL1731 (na podstawie protokołu COG AALL0932); • COG AALL1732 (na podstawie protokołu COG AALL1131); • DFCI ALL 16-001 (na podstawie protokołu DFCI ALL 11-001); • „Total Therapy XVII” (na podstawie protokołu „Total Therapy XVI”); • COG AALL1521; • COG AALL1631 (na podstawie protokołu COG AALL 122/EsPhALL); • COG AALL0622 (na podstawie protokołu POG/CCG); • COG AALL1231; • COG AALL0434; • SJCRH (na podstawie protokołu „Total Therapy XVII”); • protokołów dla chorych w wieku niemowlęcym. <p>PEG-asparaginaza jest częstym elementem chemioterapii w populacji pediatrycznej. Może być podawana domięśniowo lub dożylnie. Wytyczne wymieniają trzy preparaty ASP stosowane u chorych na ALL w wieku dziecięcym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEG-asparaginazę; • kalaspargazę (preferowana u chorych w wieku od >1 miesiąca do <21,5 roku, jeśli jest dostępna); • <i>Erwinia</i>-asparaginazę (rekombinowaną). <p>Nadwrażliwość na asparaginazę:</p> <p>Wytyczne wskazują na konieczność monitorowania chorych w czasie oraz po infuzji ASP pod kątem wystąpienia reakcji alergicznych. Produkty zawierające asparaginazę wiążą się z potencjalnie ciężkimi reakcjami nadwrażliwości z powodu przeciwciał przeciwko L-asparaginazie lub PEG. Epizody te mogą być (ale nie muszą) związane z neutralizacją przeciwciał i brakiem skuteczności leczenia.</p> <p>Kliniczne reakcje nadwrażliwości mogą obejmować pokrzywkę, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy czy anafilaksję. Nasilenie stopnia reakcji alergicznej nie zawsze koreluje z ryzykiem neutralizacji przeciwciał. U niektórych chorych dochodzi do neutralizacji przeciwciał bez wystąpienia objawów klinicznych, co określa się mianem „cichej inaktywacji”. <i>Erwinia</i>-asparaginaza stosowana jest u chorych, u których wystąpią reakcje nadwrażliwości na <i>E.coli</i>-asparaginazę.</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |
|--------------------------------------|---|
| | <p>Ze stosowaniem PEG-asparaginazy w postaci dożylniej mogą wiązać się również niealergiczne reakcje na infuzje, zazwyczaj występujące w czasie kilku minut lub sekund po infuzji, a objawy mogą pokrywać się z reakcjami nadwrażliwości. Niealergiczne reakcje na infuzje mogą objawiać się rumieniem, niedociśnieniem, tachykardią, dusznością, przyspieszonym oddechem i niepokojem. Spowolnienie czasu trwania infuzji do ≥ 2 godzin (ale < 4 godzin w przypadku kalaspargazy), z jednoczesną infuzją soli fizjologicznej i zastosowaniem premedykacji przeciwalergicznego (np. hydrokortyzon, hydrokortyzon, difenhydramina, lub inne leki przeciwhistaminowe np. cetyryzyna [kategoria 2B dla cetyryzyny podawanej dożylnie] oraz acetaminofen może ograniczyć nasilenie tych reakcji. Biorąc pod uwagę trudności w odróżnieniu reakcji nadwrażliwości od niealergicznego reakcji na infuzję oraz dostępności TDM, można rozważyć uniwersalną premedykację i TDM, co może zmniejszyć częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych oraz konieczność zastąpienia PEG-asparaginazy preparatem <i>Erwinia</i>-asparaginazy.</p> <p>Minimalną aktywność asparaginazy w surowicy szacuje się na 0,1 j.m./ml. Niektóre dane wskazują jednak, że optymalny poziom aktywności asparaginazy to $\geq 0,4$ j.m./ml.</p> <p>W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 2. według CTCAE należy wstrzymać podawanie asparaginazy do czasu normalizacji wyników, a następnie wznowić leczenie. Należy trwale przerwać leczenie w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4. oraz w przypadku zapalenia trzustki stopnia 3. z objawami trwającymi > 72h i/lub następstwami zapalenia takimi jak tworzenie się pseudocyst. W przypadku zapalenia trzustki stopnia 3., lecz ze znaczącą poprawą objawów i stężenia enzymów w czasie 72h, należy rozważyć ponowne leczenie asparaginazą, gdy wszystkie wyniki badań ulegną normalizacji.</p> <p>W przypadku wystąpienia krwotoku poza OUN stopnia ≥ 2. należy wstrzymać podawanie asparaginazy do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1., a następnie wznowić leczenie. Należy również rozważyć zastosowanie terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia. Nie należy wstrzymywać leczenia w przypadku bezobjawowych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych.</p> <p>W przypadku wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej stopnia ≥ 2. poza OUN należy wstrzymać podawanie asparaginazy do czasu ustąpienia objawów i zastosować odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe. Po ustąpieniu objawów i ustabilizowaniu/zakończeniu leczenia przeciwzakrzepowego, należy rozważyć wznowienie podawania asparaginazy. W przypadku podawania heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej należy rozważyć sprawdzenie stężenia antytrombiny III. Zakrzepice żył są również dość powszechne podczas leczenia. Podczas leczenia można bezpiecznie stosować terapię przeciwzakrzepową.</p> <p>W przypadku wystąpienia krwotoku wewnątrzczaszkowego, należy zaprzestać podawania asparaginazy. Rozważyć terapię zastępczym czynnikiem krzepnięcia. Jeśli objawy całkowicie ustąpią, należy rozważyć wznowienie stosowania asparaginazy. Rozważyć wykonanie angiografii rezonansu magnetycznego / wenografii rezonansu magnetycznego w celu wykluczenia krwawienia związanego z zakrzepicą zatok żylnych.</p> <p>W przypadku zakrzepicy naczyń mózgu, niedokrwienia mózgu lub udaru mózgu należy zaprzestać podawania asparaginazy. Jeśli objawy całkowicie ustąpią należy rozważyć wznowienie podawania asparaginazy oraz profilaktykę przeciwzakrzepową. Rozważyć ocenę pod kątem dziedzicznej trombofilii.</p> <p>W przypadku wystąpienia hiperglikemii należy podjąć leczenie za pomocą insuliny, zgodnie ze wskazaniami.</p> <p>W przypadku wystąpienia hipertriglicydemii należy podjąć leczenie zgodnie z zaleceniami. W przypadku nawracającej hipertriglicydemii można zastosować leki obniżające stężenie lipidów według uznania lekarza prowadzącego.</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |
|--------------------------------------|--|
| | <p>W przypadku wystąpienia podwyższonego stężenia bilirubiny i/lub transaminaz według kryteriów określonych w protokołach należy rozważyć wstrzymanie podawania asparaginazy do czasu poprawy, a następnie wznowienie leczenia z bardzo ścisłym monitorowaniem chorego. Kalaspargaza nie powinna być podawana chorym z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Leczenie <i>BCR-ABL1-ujemnej</i> lub <i>BCR-ABL1-like B-ALL</i></p> <p>Zaleca się aby chorzy w tej grupie byli leczeni w ramach badania klinicznego. W przypadku braku takiej możliwości, chorzy przydzielani są do odpowiednich grup ryzyka zgodnie z algorytmem oceny ryzyka stratyfikacji. Zalecana terapia indukcyjna powinna składać się z wieloetapowych schematów chemioterapii. Chorzy, którzy osiągną negatywną ocenę MRD po terapii indukcyjnej powinni kontynuować dotychczasową terapię zgodnie z oceną ryzyka. Blinatumomab może zostać włączony do terapii pierwszego rzutu. Chorzy z pozytywną oceną MRD po terapii indukcyjnej powinni być poddani zintensyfikowanej terapii w ramach fazy konsolidacji również z opcją włączenia blinatumomabu. W przypadku braku zmiany oceny MRD zaleca się podjęcie terapii blinatumomabem lub tisagenlecleucelem [kategoria 2B]. W takim przypadku zdecydowanie zalecane jest zastosowanie tisagenlecleucelu w ramach badania klinicznego. W ramach leczenia w fazie konsolidacji lub terapii podtrzymującej można również rozważyć HCT. Chorych z odpowiedzią niższą niż CR po indukcji należy traktować jako chorych z chorobą oporną na leczenie.</p> <p>Chemioterapię w tej grupie chorych zaleca się w ramach protokołów: COG AALL1731 (na podstawie protokołu COG AALL0932), COG AALL1732 (na podstawie protokołu COG AALL1131), DFCI ALL 16-001 (na podstawie protokołu DFCI ALL 11-001), „Total Therapy XVII” (na podstawie protokołu „Total Therapy XVI”), schemat COG AALL1131 + dazatynib, schemat COG AALL1521 ± ruksolitynib, protokół DFCI-ALL 16-001 + dazatynib, schemat Total Therapy XVII + dazatynib, schemat Total Therapy XVII ± ruksolitynib.</p> <p>Leczenie <i>BCR-ABL1-dodatniej B-ALL</i></p> <p>Zaleca się aby chorzy w tej grupie byli leczeni w ramach badania klinicznego. Jeżeli to możliwe, należy dołączyć TKI. W przypadku braku możliwości leczenia w ramach badania klinicznego chorzy powinni być leczeni chemioterapią i TKI. Po ocenie w ramach algorytmu oceny ryzyka stratyfikacji, u chorych ze standardowym ryzykiem (niski MRD) w fazie konsolidacji i leczenia podtrzymującego zaleca się terapię TKI. Blinatumomab może zostać włączony do terapii jako podejście po remisji. Jako alternatywę dla leczenia podtrzymującego można rozważyć również HCT. U chorych z wysoką oceną ryzyka można rozważyć leczenie blinatumomabem + TKI lub tisagenlecleucelem [siła rekomendacji: 2B]. W ramach leczenia w fazie konsolidacji lub podtrzymującej można również rozważyć HCT, a następnie TKI.</p> <p>Chemioterapię w tej grupie chorych zaleca się w ramach protokołów: COG AALL1631 (na podstawie protokołu COG AALL 122/EsPhALL), COG AALL0622 (na podstawie protokołu POG/CCG), „Total Therapy XVII” + dazatynib w dniu 15.</p> <p>Leczenie T-ALL</p> <p>Zaleca się aby chorzy w tej grupie byli leczeni w ramach badania klinicznego. W przypadku braku możliwości leczenia w ramach badania klinicznego chorzy powinni być leczeni chemioterapią. Chorzy leczeni COG AALL1231 w ramach indukcji powinni przejść na schemat COG AALL0434 z nelarabiną po indukcji. Po ocenie w ramach algorytmu oceny ryzyka stratyfikacji, u chorych ze standardowym lub wysokim ryzykiem zaleca się kontynuację chemioterapii w ramach fazy konsolidacyjnej. Chorzy z bardzo wysoką oceną ryzyka mogą kontynuować chemioterapię lub zastosować alternatywne leczenie bądź rozważyć HCT jako część leczenia w fazie konsolidacyjnej. Zaleca się jednak zastosowanie dodatkowego leczenia w celu osiągnięcia MRD przed HCT.</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |
|--------------------------------------|---|
| | <p>Chemioterapię w tej grupie chorych zaleca się w ramach protokołów: COG AALL1231, COG AALL0434, DFCI ALL 16-001 (na podstawie protokołu DFCI ALL 11-001), SJCRH (na podstawie protokołu „Total Therapy XVII”).</p> <p>Chorzy na ALL w wieku niemowlęcym</p> <p>Zaleca się aby chorzy w tej grupie byli leczeni w ramach badania klinicznego. W przypadku braku możliwości leczenia w ramach badania klinicznego chorzy powinni być leczeni chemioterapią. W fazie konsolidacji należy ocenić status <i>KMT2A</i> choroby. Jeśli chory należy do grupy standardowego ryzyka (tj. <i>KMT2A</i> bez rearanżacji), w fazie konsolidacji chory powinien być leczony w oparciu o protokół Interfant. Blinatumomab może zostać włączony do terapii jako podejście po remisji. Chorzy, którzy osiągnęli negatywny wynik MRD po indukcji remisji, powinni kontynuować chemioterapię opartą na schematach leczenia dla chorych BCR-ABL1-ujemnej lub BCR-ABL1-like B-ALL. Chorzy z dodatnim MRD po fazie indukcji remisji powinni zostać poddani zintensyfikowanej terapii konsolidacyjnej. W przypadku chorych z dodatnim wynikiem MRD $\geq 5 \times 10^{-4}$ w terapii EOI można rozważyć terapię konsolidującą typu mieloidalnego (np. ADE/MAE). We wszystkich przypadkach można rozważyć HCT jako część terapii konsolidacyjnej lub podtrzymującej. Chorzy z rearanżacją <i>KMT2A</i> powinni być leczeni intensywną chemioterapią konsolidacyjną opartą o protokół Interfant z lub bez blinatumomabu. Jeśli chory należy do grupy wysokiego ryzyka (tj. w wieku <3 miesięcy z dowolną liczbą białych krwinek, w wieku <6 miesięcy z liczbą białych krwinek $\geq 300\ 000$ lub z utrzymującą się dodatnią MRD po intensywnej terapii konsolidującej) zaleca się leczenie podtrzymujące lub można rozważyć HCT. Jeśli chory jest w grupie średniego ryzyka (tzn. nie ma żadnych cech wysokiego ryzyka), zaleca się zastosowanie podtrzymującej chemioterapii.</p> <p>Chemioterapię w tej grupie chorych zaleca się w ramach protokołów: schematów interferujących \pm blinatumomab.</p> |
| NCI 2024 | <p>Leczenie chorych pediatrycznych na ALL obejmuje fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • indukcji remisji za pomocą chemioterapii; • terapii postindukcyjnej (po osiągnięciu całkowitej remisji choroby), w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ fazę konsolidacji/ intensyfikacji terapii; ○ fazę podtrzymującą. <p>Leczenie chorych pediatrycznych na ALL zazwyczaj obejmuje chemioterapię podawaną przez okres 2 do 3 lat. Dzieci leczone są w badaniach klinicznych w ramach określonych protokołów z podziałem na grupy standardowego i wysokiego ryzyka.</p> <p>Celem leczenia w fazie indukcji remisji, trwającej zazwyczaj 4 tygodnie, jest osiągnięcie CR Chemioterapia indukcyjna (w skojarzeniu z antracykliną – doksorubicyną i daunorubicyną, lub bez,) obejmuje zwykle stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • winkrystyny; • kortykosteroidów (prednizonu lub deksametazonu); • asparaginazy; • chemioterapii podawanej dokanałowo. <p>Według protokołów leczenia COG, trzylekowa terapia indukcyjna (winkrystyna, kortykosteroid, PEG-asparaginaza) powinna obejmować chorych na B-ALL ze standardową oceną ryzyka natomiast czterolekowa terapia indukcyjna (winkrystyna, kortykosteroid, PEG-asparaginaza, antracyklina) chorych na B-ALL o wysokiej ocenie ryzyka według NCI oraz wszystkich chorych na T-ALL.</p> <p>W wielu obecnych schematach leczenia zamiast prednizonu stosowany jest deksametazon, istnieją jednak badania kliniczne wskazujące na mniej korzystny profil bezpieczeństwa deksametazonu w określonych podgrupach chorych.</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |
|--------------------------------------|---|
| | <p>Standardowa terapia w ramach fazy konsolidacji/intensyfikacji obejmuje chemioterapię w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną na OUN. Leczenie ukierunkowane na OUN obejmuje chemioterapię dokanałową, chemioterapię ogólnoustrojową ukierunkowaną na OUN oraz napromienianie czaszki. W ramach opracowanych protokołów leczenia. Intensywność chemioterapii postindukcyjnej różni się w zależności od przypisania chorych do odpowiednich grup ryzyka, jednak wszyscy chorzy po osiągnięciu CR i przed przystąpieniem do leczenia podtrzymującego są poddawani terapii intensyfikującej. Najczęściej stosowane w ramach intensyfikacji leczenie oparte jest na schemacie BFM.</p> <p>Schemat BFM składa się z następujących faz:</p> <ul style="list-style-type: none"> wczesna konsolidacja (indukcja IB), która obejmuje terapię dokanałową, leczenie cyklofosfamidem, niskimi dawkami cytarabiny, oraz merkaptopuryny. Przejściowa faza podtrzymująca obejmuje terapię dokanałową oraz podanie metotreksatu w czterech wysokich dawkach (zwykle 5g/m²) i leukoworyny w ramach terapii ratującej; reindukcja (opóźniona intensyfikacja) obejmująca zwykle schematy podobne do stosowanych w fazie indukcji i wczesnej konsolidacji; faza podtrzymująca na którą składa się zwykle codzienne podawanie merkaptopuryny oraz cotygodniowe podawanie metotreksatu w małych dawkach, a czasem przerywane podawanie winkrystyny i kortykosteroidu oraz kontynuacja terapii dokanałowej. <p>Schemat leczenia BFM został przejęty również przez wiele innych organizacji, po zastosowaniu odpowiednich modyfikacji. Inne często stosowane schematy leczenia oparte są na protokołach DFCl, NOPHO oraz SJCRH.</p> <p>Wytyczne wymieniają cztery formy L-asparaginazy stosowane obecnie u chorych pediatrycznych na ALL:</p> <ul style="list-style-type: none"> PEG-asparaginazę; kalaspargazę pegol; Erwinia-asparaginazę; natywną <i>E.coli</i>-asparaginazę (nieдоступną w USA, lecz dostępną w innych krajach). <p>Wytyczne wskazują, że według danych z badań pojedyncza dawka PEG-asparaginazy podana w ramach terapii wielolekowej skutkuje aktywnością enzymu w surowicy powyżej 0,1 j.m./ml przez co najmniej 2 do 3 tygodni [poziom dowodów: A1].</p> <p>Dane z randomizowanego badania klinicznego wskazują na podobną skuteczność PEG-asparaginazy i natywnej <i>E.coli</i>-asparaginazy w zakresie osiągnięcia docelowego poziomu terapeutycznego (> 0,1 j.m./ml) oraz punktów końcowych: EFS, OS [poziom dowodów: A3].</p> <p>Według raportu COG stosowanie Erwinia-asparaginazy jest skuteczne po przerwaniu stosowania PEG-asparaginazy z powodu toksyczności. U chorych z grupy wysokiego ryzyka wg. NCI, którzy przegrali leczenie PEG-asparaginazą i otrzymali wszystkie kolejne planowane dawki nie występuje zwiększone ryzyko nawrotu choroby [poziom dowodów: C2].</p> <p>Nadwrażliwość na asparaginazę:</p> <p>Erwinia-asparaginaza stosowana jest zwykle u chorych, u których wystąpiło uczulenie na natywną <i>E.coli</i>-asparaginazę lub PEG-asparaginazę. W analizie COG wykazano, że wczesne przerwanie leczenia PEG-asparaginazą u chorych na B-ALL z alergią i wysoką oceną ryzyka skutkuje niekorzystnym wpływem na DFS. W badaniu stwierdzono, że wpływ ten można odwrócić stosując <i>Erwinia</i>-asparaginazę w celu dokończenia planowanego leczenia [poziom dowodów: C2].</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |
|--|--|
| | <p>W badaniach wykazano, że podawanie <i>Erwinia</i>-asparaginazy (zarówno w postaci i.v. jak i i.m.) chorym z alergią na PEG-asparaginazę skutkowało terapeutycznym poziomem aktywności asparaginazy w surowicy (zdefiniowanym jako $\geq 0,1$ j.m./ml). Dane z badań wskazują również na zbliżony profil bezpieczeństwa <i>Erwinia</i>-asparaginazy do innych form asparaginazy.</p> <p>W badaniu przeprowadzonym przez DFCl u chorych z cichą inaktywacją w czasie leczenia natywną <i>E.coli</i>-asparaginazą, poprawa w zakresie EFS nastąpiła po zmianie leku na inny typ asparaginazy. Wykazano również, że cicha inaktywacja występowała rzadziej u chorych leczonych PEG-asparaginazą niż natywną <i>E.coli</i>-asparaginazą.</p> <p>Wytyczne wskazują również na konieczność zwiększonej częstotliwości dawkowania <i>Erwinia</i>-asparaginazy w celu osiągnięcia docelowego efektu terapeutycznego, najczęściej w schemacie poniedziałek-środa-piątek.</p> |
| <p>PPGLBC 2019 (aktualizacja wytycznych PTOHD)</p> | <p><u>W dokumencie przedstawiono aktualizację rekomendacji odnośnie stosowania L-asparaginazy sformułowanych przez Polską Pediatryczną Grupę ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Zalecenia dotyczą wszystkich dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną i chłoniak limfoblastyczny, które w ramach protokołów terapeutycznych przyjętych przez PPGLBC wymagają stosowania asparaginazy.</u></p> <p>Rekomendacje PPGLBC:</p> <ul style="list-style-type: none"> W czasie leczenia aktywność L-ASP powinna przekraczać wartość 100 j.m./l. Niższe wartości aktywności, zwłaszcza oznaczone jednorazowo, nie zawsze upoważniają do zmiany preparatu. <i>Komentarz: W dokumencie zwrócono uwagę na istnienie rozbieżności w zakresie pożądanej aktywności L-ASP. Większość autorów przyjmuje, że minimalna wartość terapeutyczna asparaginazy wynosi 100 j.m./l., jednak według niektórych publikacji aktywność L-ASP na poziomie ≤ 50 j.m./l również zapewnia eliminację asparaginy.</i> 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 (według CTCAE) rekomenduje się zmianę preparatu L-ASP. W przypadku reakcji alergicznej ocenianej jako 1. stopień według klasyfikacji CTCAE możliwe jest, że obserwowane objawy nie mają podłoża alergicznego i wówczas dopuszcza się kontynuację leczenia tym samym preparatem L-ASP. <i>Komentarz: Leki antyhistaminowe oraz steroidowe łagodzą jedynie objawy kliniczne alergii, lecz nie zapobiegają inaktywacji L-ASP. W wyjątkowych sytuacjach u chorych ze wznową ALL, u których doszło do uczulenia na wszystkie dostępne preparaty L-asparaginazy, a rezygnacja z tego leku w istotny sposób zmniejsza intensywność leczenia, możliwe jest kontynuowanie terapii z zastosowaniem Erwinia-asparaginazy w osłonie leków antyhistaminowych. Stwarza to możliwość desensytyzacji i ponownego uzyskania zadowalającej aktywności leku. W czasie terapii ważne jest stałe monitorowanie chorego i aktywności leku.</i> <p>Pozostałe zalecenia zawarte w dokumencie:</p> <ol style="list-style-type: none"> Istnieje konieczność oceny aktywności asparaginazy i odpowiedzi humoralnej na L-ASP w określonych punktach czasowych w zależności od postaci ASP: |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |
|--------------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • dla natywnych postaci L-ASP <i>E.coli</i>-asparaginazy stosowanych 2-3 razy w tygodniu przez 2-3 tygodnie zaleca się pomiar aktywności asparaginazy przed każdą dawką, a także w 72. godzinie po ostatniej dawce leku; • w przypadku stosowania Erwinia-asparaginazy podawanej w odstępach 2-dniowych zalecany pomiar aktywności to raz w tygodniu po upływie 48. godzin od podania 3. kolejnej dawki. W nowszej publikacji wskazanej przez eksperta klinicznego wskazano, że monitorowanie aktywności Erwinia-ASP zaleca się 2 razy w tygodniu [Czogala 2022]; • w przypadku zastosowania L-ASP o wydłużonym czasie działania (PEG-asparaginazy) zaleca się pomiar w 8. i 15. dniu po podaniu leku; • nie przewiduje się konieczności pomiaru w celu oznaczenia aktywności L-ASP przed 1. dawką leku; <p>2) Według obowiązujących protokołów terapeutycznych w Polsce, lekiem pierwszej linii w terapii ALL jest PEG-sparaginaza. Z kolei w przypadku klinicznie jawnej alergii lub cichej inaktywacji, zaleca się zastąpienie stosowanego leczenia pierwszej linii Erwinia-asparaginazą;</p> <p>3) Zmiana preparatu asparaginazy możliwa jest w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicznie jawnej alergii na zastosowany lek – zmiana preparatu konieczna jest jeśli u chorego wystąpi reakcja nadwrażliwości co najmniej w 2. stopniu według CTCAE. Zaleca się, aby nowy preparat asparaginazy podać po upływie 24 godzin od podaży tej formy leku, która wywołała alergię. W przypadku, gdy stwierdzono reakcję 1. stopnia według CTCAE, dopuszczalna jest kontynuacja leczeniem tym samym preparatem L-ASP z zachowaniem szczególnej ostrożności (reakcja po kolejnej ekspozycji może być o wiele silniejsza) oraz pod warunkiem monitorowania aktywności (inaktywacja L-ASP nie ma związku z nasileniem objawów klinicznych). W przypadku klinicznie jawnej reakcji nadwrażliwości na L-ASP z reguły następuje inaktywacja tego leku. Jeżeli aktywność L-ASP po reakcji 1. stopnia według CTCAE spełnia kryteria inaktywacji, należy zmienić preparat L-ASP. W przypadku reakcji poinfuzyjnej o charakterze niealergicznym zmiana preparatu L-ASP jest nieuzasadniona i niewskazana; • niedostatecznej aktywności asparaginazy, tzw. cichej inaktywacji, która zdefiniowana jest jako aktywność poniżej granicy wykrywalności w dwóch niezależnych pomiarach, w różnych próbkach surowicy dla natywnych postaci asparaginaz podawanych 2-3 razy w tygodniu oraz $< 100 \text{ j.m./l}$ w 8. dniu i/lub poniżej granicy wykrywalności w 15. dniu od podania leku dla PEG-asparaginazy. Zmiana preparatu po wystąpieniu cichej inaktywacji powinna nastąpić bezpośrednio po jej stwierdzeniu. Po zmianie preparatu rekomendowane jest dalsze monitorowanie aktywności L-ASP; <p>Preparat PEG-asparaginaza powinien być podawany dożylnie w formie 2-godzinnej infuzji. Preparat Erwinia-asparaginazy może być stosowany dożylnie, jak i domięśniowo. Podanie domięśniowe Erwinia-asparaginazy jest korzystne ze względu na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia klinicznie jawnej reakcji alergicznej, a także według niektórych autorów pozwala na uzyskanie wyższych wartości aktywności leku. Podanie domięśniowe powinno być preferowane u chorych z alergią w wywiadzie oraz w przypadku, kiedy po podaży dożylniej nie uzyskuje się odpowiednich aktywności leku.</p> |
| EHA 2016 | <p>Ocena aktywności L-asparaginazy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Najlepszym i najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem skuteczności L-asparaginazy jest poziom aktywności L-asparaginazy w surowicy; • Poziom aktywności L-asparaginazy w surowicy $\geq 0,1 \text{ j.m./ml}$ uznawane jest za poziom wystarczający do zapewnienia korzyści terapeutycznej; • Pomiar stężenia przeciwciał przeciwko L-asparaginazie lub stężenie asparaginy nie jest zalecane poza badaniami klinicznymi. <p>Alergia kliniczna na L-asparaginazę</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |
|--------------------------------------|--|
| | <p>Wystąpienie klinicznej nadwrażliwości jest uważane za silny wskaźnik tego, że u chorego powstały przeciwciała przeciwko L-asparaginazie, w związku z czym jej aktywność będzie zmniejszona. Kontynuowanie leczenia tym samym typem L-asparaginazy jest odradzane, nawet jeśli istnieje możliwość zastosowania go z użyciem premedykacji (sterydy, leki przeciwhistaminowe) lub zmniejszenia szybkości infuzji. Metody te będą skuteczne w redukcji objawów alergii, lecz nie zapobiegną inaktywacji L-asparaginazy przez przeciwciała.</p> <p>Kliniczne reakcje nadwrażliwości charakteryzują się szerokim zakresem objawów, od łagodnych reakcji zlokalizowanych w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego do ciężkich reakcji ogólnoustrojowych z cechami takimi jak pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja po podaniu domięśniowym lub dożylnym. Stopień nasilenia reakcji alergicznych powinien być oceniany zgodnie z klasyfikacją CTCAE v4.03.</p> <p>Szczegółowe zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w wyniku wystąpienia reakcji stopnia 1. lub reakcji budzących wątpliwości należy po infuzji dożylnej zalecane jest monitorowanie poziomu aktywności L-asparaginazy w surowicy w czasie rzeczywistym w czasie 7 dni w celu zidentyfikowania inaktywacji; • w przypadku wystąpienia reakcji o stopniu nasilenia 2-4 po infuzji dożylnej lub domięśniowej zalecane jest zmniejszenie typu L-asparaginazy (przy czym nie jest konieczne określanie poziomu aktywności L-asparaginazy); • w wyniku wystąpienia reakcji budzących wątpliwości po podaniu domięśniowym należy określić poziom aktywności L-asparaginazy w surowicy. <p>„Cicha inaktywacja” L-asparaginazy</p> <p>Cicha inaktywacja definiowana jest jako powstanie przeciwciał przeciwko L-asparaginazie i inaktywacja L-asparaginazy bez wystąpienia klinicznych jawnych objawów alergii.</p> <p>Zalecenia dotyczące cichej inaktywacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszyscy chorzy powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia cichej inaktywacji na stosowane leki; • cichą inaktywację można zidentyfikować dokonując oceny pomiaru aktywności asparaginazy w surowicy, w 2 niezależnych próbkach; • należy określić poziom aktywności asparaginazy w surowicy w czasie 7 dni od podania pierwszej dawki PEG-asparaginazy w fazie indukcji i po każdym ponownym podaniu (po przerwaniu podawania). W przypadku natywnej <i>E.coli</i>-asparaginazy należy rozważyć pomiar terapeutycznej aktywności leku po podaniu pierwszej dawki oraz po każdym ponownym podaniu leku; • cicha inaktywacja PEG-asparaginazy (podawanej co drugi tydzień) definiowana jest jako poziom aktywności w 7. dniu < 0,1 j.m./l lub poziom aktywności w 14. dniu poniżej LLQ; • cicha inaktywacja natywnej <i>E.coli</i>-asparaginazy lub <i>Erwinia</i>-asparaginazy definiowana jest jako poziom aktywności poniżej LLQ. Poziomy graniczne należy zawsze interpretować w kontekście dawkowania i częstotliwości dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ dla natywnej <i>E.coli</i>-asparaginazy poziom aktywności poniżej LLQ 72h po podaniu (w przypadku dawkowania dwa razy w tygodniu) lub po 7 dniach (w przypadku dawkowania raz w tygodniu); ○ dla <i>Erwinia</i>-asparaginazy poziom aktywności poniżej LLQ 48h po podaniu (w przypadku dawkowania trzy razy w tygodniu). <p>Zmiana typu L-asparaginazy</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |
|--------------------------------------|---|
| | <p>U chorych przyjmujących natywną <i>E.coli</i>-asparaginazę, u których wystąpiła kliniczna alergja lub cicha inaktywacja, powinno zmienić się typ L-asparaginazy na PEG-asparaginazę lub <i>Erwinia</i>-asparaginazę, przy czym wybór leku drugiej linii zależy od specyfikacji protokołu chemioterapii oraz dostępności produktów. U chorych otrzymujących PEG-asparaginazę zaleca się zmianę preparatu jedynie na <i>Erwinia</i>-asparaginazę (zmiana na natywną <i>E.coli</i>-asparaginazę nie powinna być brana pod uwagę). Po zmianie preparatu na <i>Erwinia</i>-asparaginazę obecnie nie są dostępne dalsze opcje leczenia alternatywnego.</p> <p>Po zmianie na <i>Erwinia</i>-asparaginazę zalecane jest dalsze monitorowanie poziomu aktywności L-asparaginazy w surowicy. Głównym celem monitorowania jest dostosowanie indywidualnie do chorego dawki <i>Erwinia</i>-asparaginazy. Przy interpretacji wyników oznaczenia aktywności leku, należy mieć na uwadze fakt, że niski nadir aktywności <i>Erwinia</i>-asparaginazy może świadczyć o potrzebie częstszego dawkowania (a nie tylko o wystąpieniu cichej inaktywacji). Oznaczenie poziomu aktywności <i>Erwinia</i>-asparaginazy powinno być wykonywane 48h po podaniu oraz dodatkowo 72h po podaniu w przypadku dawkowania w schemacie poniedziałek-środa-piątek. Celem leczenia jest uzyskanie aktywności <i>Erwinia</i>-asparaginazy na poziomie > 0,1 j.m/ml.</p> |

NCCN 2024

Siła rekomendacji:

- 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji
- 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji
- 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji
- 3 – oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN do zasadności stosowania interwencji;

NCI 2024

Poziom dowodów:

- A1 – badania RCT niezaślepienie lub podwójnie zaślepienie, w których oceniano takie punkty końcowe jak OS, zgony ogółem oraz zgony specyficzne dla danej przyczyny;
- A2 – metaanaliza badań RCT, w których oceniano takie punkty końcowe jak OS, zgony ogółem oraz zgony specyficzne dla danej przyczyny;
- A3 – badania RCT niezaślepienie lub podwójnie zaślepienie, w których oceniano klinicznie istotne i szczegółowo ocenione punkty końcowe dotyczące jakości życia;
- B1 – badania RCT niezaślepienie lub podwójnie zaślepienie, w których oceniano punkty końcowe związane z EFS, DFS lub PFS;
- B2 – metaanaliza badań RCT, w których oceniano takie punkty końcowe jak EFS, DFS, PFS lub dokładnie ocenianą jakość życia;
- B3 – badania RCT niezaślepienie lub podwójnie zaślepienie, w których oceniano punkty końcowe dotyczące odsetka odpowiedzi na leczenie nowotworu lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w punkcie A3;
- B4 – nierandomizowane, wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z planowanym porównaniem skuteczności, w tym punkty końcowe dotyczące OS, zgonów ogółem, zgonów specyficznych dla danej przyczyny, dokładnie ocenianej jakości życia, EFS, DFS, PFS lub różnic w odpowiedzi na nowotwór;
- C1 – serie przypadków lub inne badania obserwacyjne, w tym badania z pojedynczymi przypadkami, w których oceniano punkty końcowe dotyczące OS, zgonów całkowitych, zgonów specyficznych dla danej przyczyny lub dokładnie ocenianej jakości życia;

-
- C2 – serie przypadków lub inne badania obserwacyjne, w tym badania z pojedynczymi przypadkami, w których oceniano punkty końcowe dotyczące różnic w EFS, DFS lub PFS;
- C3 – serie przypadków lub inne badania obserwacyjne, w tym badania z pojedynczymi przypadkami, w których oceniano punkty końcowe dotyczące wskaźnika odpowiedzi na nowotwór lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w punkcie A3;
- D – niepotwierdzone doświadczenia lub opinie ekspertów.
-

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



Podejście do leczenia ALL stanowi jeden z najbardziej złożonych i intensywnych programów w terapii nowotworów [NCCN 2024].

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, większość chorych pediatrycznych na ALL leczona jest w ramach protokołu:

- AIEOP-BFM ALL 2017 (chorzy pediatryczni bez chromosomu Filadelfia).

Dodatkowo, w wyjątkowych sytuacjach chorzy leczeni są w ramach protokołu EsPhALL2017/COGAALL1631. Leczenie zgodnie z protokołem EsPhALL2017/COGAALL1631 dotyczy chorych pediatrycznych z chromosomem Filadelfia.

U chorych niemowląt z rearanżacją KMT2A lub białaczką o mieszanym fenotypie możliwe jest zastosowanie protokołów INTERFANT. Jeszcze do niedawna, u niemowląt zdiagnozowanych przed 01.10.2018 r. stosowane było leczenie w ramach protokołu INTERFANT-06. Obecnie dzieci w wieku < 1 r.ż. leczone są zgodnie z protokołem INTERFANT-21. Leczenie w ramach INTERFANT-21 oparte jest na podawaniu blinatumomabu, stanowiącego uzupełnienie standardowej terapii postindukcyjnej stosowanej w protokole INTERFANT-06 [Białaczka 2023, CWBK UMED 2023, Princess Maxima Center 2022].

U chorych pediatrycznych z nawrotem choroby stosuje się leczenie w ramach protokołu IntReALL SR 2010 (chorzy z grupy standardowego ryzyka) oraz IntReALL HR 2010 (chorzy z grupy wysokiego ryzyka) [Przylądek Nadziei 2023].

Leczenie w ramach protokołu IntReALL SR 2010 obejmuje fazy indukcji remisji, konsolidacji, leczenia podtrzymującego remisję oraz profilaktykę OUN. PEG-ASP w dawce 1000 j.m./m² stosowana jest zarówno w fazie indukcji remisji, jak i konsolidacji. Terapia może być stosowana według ramienia SR-A (łącznie z 9 dawkami PEG-ASP) lub według ramienia SR-B (łącznie z 5 dawkami PEG-ASP) [IntReAll-SR-2010, Przylądek Nadziei 2023].

Zgodnie z protokołem IntReALL HR 2010 chorzy leczeni są w ramach fazy indukcji remisji oraz konsolidacji. Terapia protokołem IntReALL HR 2010 możliwa jest według ramienia HR-A (chemioterapia) oraz HR-B (chemioterapia z dodatkiem bortezomibu). W schematach chemioterapii stosowana jest PEG-ASP w dawce 1000 j.m./m², która w przypadku wystąpienia alergii klinicznych może zostać zastąpiona 6 dawkami 20 000 j.m./m² *Erwinia*-asparaginazy. W przypadku braku remisji, progresji lub kolejnego nawrotu ALL możliwe jest zastosowanie blinatumomabu – jako terapii pomostowej przed transplantacją. Wszyscy chorzy z grupy HR, którzy osiągną remisję hematologiczną, powinni być poddani transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych w 14 tygodniu po 4 cyklach chemioterapii [Przylądek Nadziei 2023].

Leczenie ALL ma charakter radykalny i jest prowadzone z intencją wyleczenia chorego. Protokoły dla chorych na ALL bez chromosomu Filadelfia zwykle obejmują intensywną polichemioterapię w oparciu o cztery fazy: przedleczenia, indukcji remisji, konsolidacji, leczenia podtrzymującego [PTOK 2020]. U niektórych chorych może być również konieczne przeprowadzenie przeszczepienia komórek macierzystych, radioterapii lub terapii celowanej [NCCN 2024, PTOK 2020].

Celem leczenia ALL jest uzyskanie CR. Całkowitą remisję ALL można rozpoznać jeśli spełnione są następujące warunki:

- odsetek komórek blastycznych w szpiku poniżej 5% i brak blastów we krwi obwodowej;
- cechy regeneracji krwiotworzenia: liczba płytek powyżej 100 g/l i liczba granulocytów wyższa niż 1 g/l;
- brak cech nacieków narządowych w badaniu przedmiotowym i badaniach obrazowych [PTOK 2020].

Leczenie L-asparaginazą w ramach protokołów chemioterapii

Obecnie, chorzy na ALL w Polsce, mają możliwość leczenia L-asparaginazą głównie w ramach protokołu AIEOP-BFM ALL 2017. Aktualnie, chorzy leczeni są w ramach wymienionego protokołu, wyłącznie pegylowana formą L-asparaginazy [PPGLBC 2019, PTOK 2020].

Zgodnie z protokołem AIEOP-BFM ALL 2017, leczenie PEG-asparaginazą obejmuje podanie leku dożylnie:

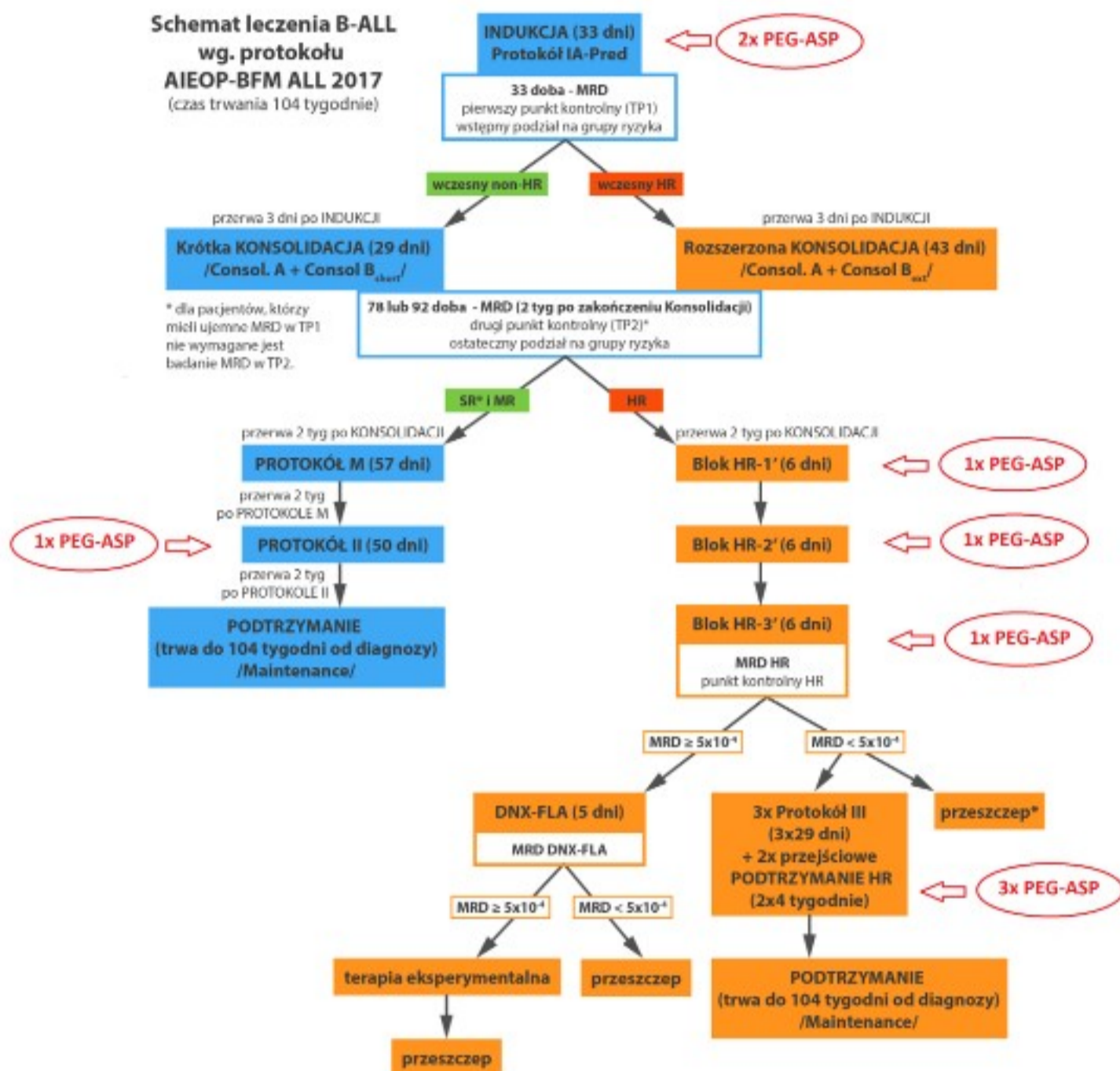
- w fazie Indukcji, w 12. i 26. dobie leczenia⁴;
- w ramach Protokołu II, u chorych z grupy ryzyka SR i MR w 8.dobie leczenia;
- w ramach Bloków HR-1', HR-2', HR-3', u chorych z grupy ryzyka HR (w każdym w 6. dobie leczenia);
- w ramach Protokołu III, u chorych z grupy HR w 1. dobie leczenia (łącznie 3 dawki PEG-asparaginazy ze względu na trzykrotne powtórzenie leczenia w ramach Protokołu III).

Miejsce PEG-asparaginazy w czasie chemioterapii w ramach protokołu AIEOP-BFM ALL 2017 u chorych z B-ALL i T-ALL przedstawiono również na rysunkach poniżej.

⁴

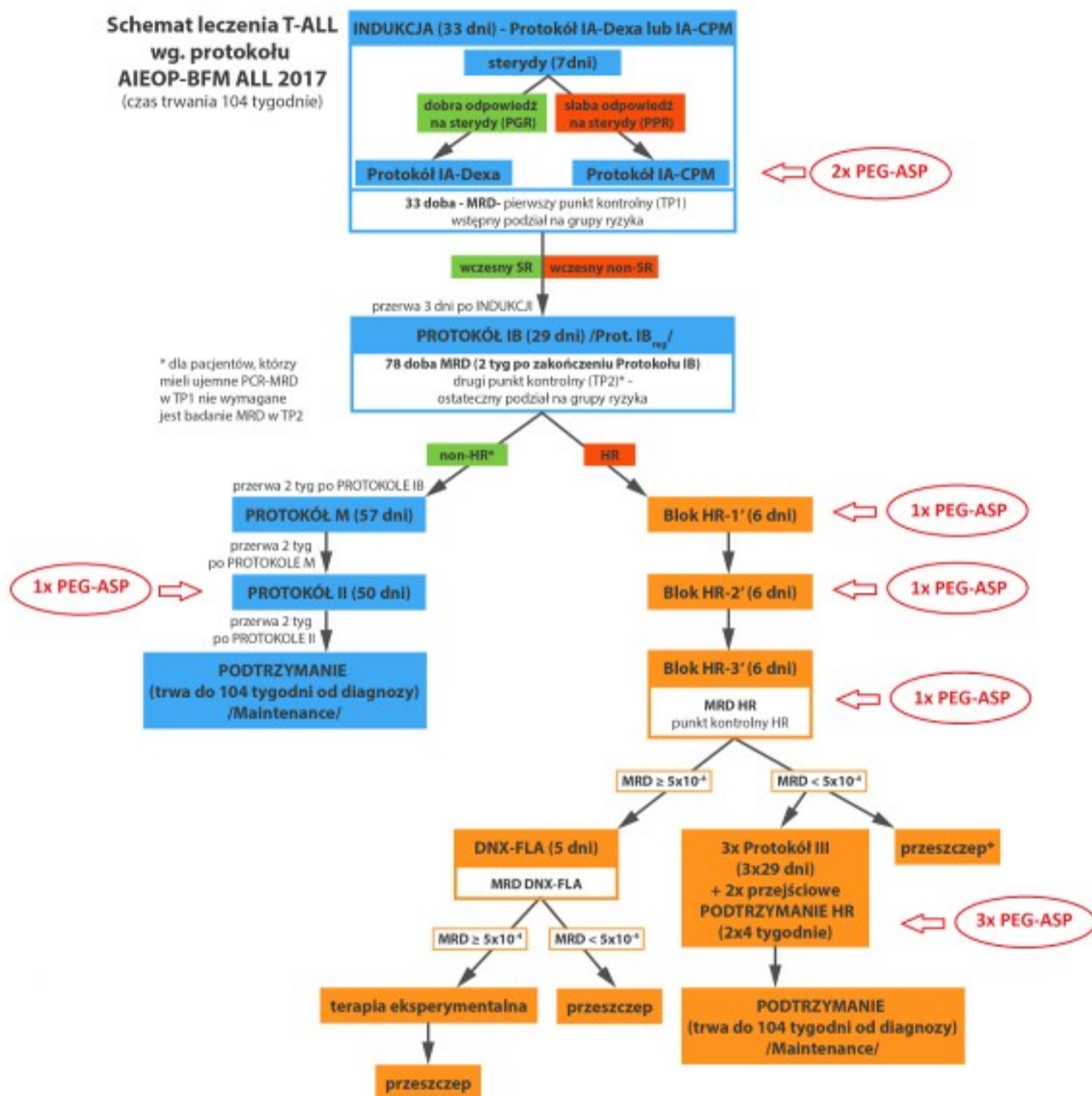
[Redacted content]

Rysunek 2.
Stosowanie PEG-asparaginazy w ramach protokołu chemioterapii AIEOP-BFM ALL 2017 u chorych na B-ALL



Opracowanie własne na podstawie Białaczka B-ALL 2023

Rysunek 3.
Stosowanie PEG-asparaginazy w ramach protokołu chemioterapii AIEOP-BFM ALL 2017 u chorych na T-ALL



Opracowanie własne na podstawie Białaczka T-ALL 2023

W ramach protokołu INTERFANT-06, *E.coli*-asparaginaza stosowana jest w fazie indukcji w dawce 10 000-20 000 j.m./m² (w zależności od dostępnego preparatu⁵) we wlewie dożylnym, trwającym 1 godz. lub i.m. w dniu 15., 18., 22., 25., 29. oraz 30. Leczenie zgodnie z protokołem INTERFANT-06 przewiduje również podanie PEG-asparaginazy w fazie MARMA⁶ oraz OCTADA(D) w dawce 2 500 j.m./m² w postaci wlewu dożylnego, trwającego 1 godz. lub i.m. odpowiednio w 23. oraz 1. dniu leczenia [Protokół Interfant-06].

W protokole INTERFANT-06 znajdują się również informacje, dotyczące wystąpienia u chorych przyjmujących *E.coli*-asparaginazę, ciężkich reakcji anafilaktycznych. W tej grupie chorych zaleca się zastąpienie dotychczasowej terapii PEG-asparaginazą w dawce 2 500 j.m./m² stosowaną dwa razy w tygodniu lub *Erwinia*-asparaginazą w dawce 20 000 j.m./m² trzy razy w tygodniu [Protokół Interfant-06].

Leczenie L-asparaginazą możliwe jest również w ramach protokołu EsPhALL2017/COGAALL1631 w grupie chorych pediatrycznych z chromosomem Filadelfia. Protokół EsPhALL2017/COGAALL1631 został opracowany w ramach badania klinicznego, w którym chorych przydzielono do dwóch ramion: EsPhALL2017 oraz COGAALL1631. Zgodnie z protokołem, chorzy leczeni w ramieniu EsPhALL2017 otrzymują łącznie 5 dawek, natomiast w ramieniu COGAALL1631 – 4 dawki PEG-asparaginazy. Terapia PEG-asparaginazą we wlewie dożylnym, trwającym 1-2 godz. przewidziana jest:

1) w grupie ryzyka SR:

- w fazie Konsolidacji u chorych z ramienia EsPhALL2017 w dawce 2500 j.m./m² (maksymalna dawka 3750 j.m./m²) w Bloku #1 w 5. dniu leczenia oraz w Bloku #2, #3 w 6. dniu leczenia;
- w fazie Opóźnionej Intensyfikacji #1 oraz #2 u chorych z ramienia EsPhALL2017 w dawce 2500 j.m./m² (maksymalna dawka 3750 j.m./m²) w 8. dniu leczenia;

⁵ Preferowane jest zastosowanie *E.coli*-asparaginazy firmy Medac w dawce 10 000 j.m./m², ze względu na przedłużoną deplecję asparaginy. W przypadku dostępności *E.coli*-asparaginazy w postaci produktu leczniczego Elspar®, dawkę należy zwiększyć do 20 000 j.m./m². W przypadku dostępności *Erwinia*-asparaginazy, zaleca się stosowanie dawki 20 000 j.m./m² i zwiększenie częstości dawkowania do 3 razy w tygodniu (łącznie 9 dawek)

⁶ PEG-asparaginaza w fazie MARMA, podawana jest tylko u chorych, u których nie występuje zapalenie błon śluzowych oraz gdy liczba neutrofilów wynosi > 0,5 x 10⁹/l oraz liczba płytek krwi wynosi > 100 x 10⁹/l

- w fazie Opóźnionej Intensyfikacji u chorych z ramienia COGAALL1631 w dawce 2500 j.m./m² (maksymalna dawka 3750 j.m./m²) w części 1 w 4. dniu leczenia oraz w części 2 w 43. dniu leczenia;
 - w fazie „Capizzi MTX” tymczasowego podtrzymania u chorych z ramienia COGAALL1631 w dawce 2500 j.m./m² w 2. i 22. dniu leczenia;
- 2) w grupie ryzyka HR:
- w fazie Konsolidacji w dawce 2500 j.m./m² w Bloku #1 w 5. dniu leczenia oraz w Bloku #2, #3 w 6. dniu leczenia;
 - w fazie Opóźnionej Intensyfikacji #1 oraz #2 w dawce 2500 j.m./m² w 8. dniu leczenia [EsPhALL2017].

W przypadku chorych z alergią na PEG-asparaginazę w wywiadzie, leczenie powinno zostać zastąpione *Erwinia*-asparaginazą podawaną domięśniowo lub dożylnie zgodnie z informacjami zawartymi w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Zastępczy schemat leczenia *Erwinia*-asparaginazą w przypadku wystąpienia u chorych reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę według protokołu EsPhALL2017/COGAALL1631

| Fazy leczenia | Lek | Zastępczy schemat leczenia z użyciem <i>Erwinia</i> -asparaginazy |
|---|--|--|
| Konsolidacja; Bloki #1,#2 i #3; Tymczasowe Podtrzymanie; Opóźniona Intensyfikacja. | ≥ 1 dawka PEG-asparaginazy (2500 j.m./m ²) | 25 000 j.m./m ² /dawkę i.m. w schemacie poniedziałek/środa/piątek w ilości 6 dawek na każdą dawkę PEG-asparaginazy lub 25 000 j.m./m ² /dawkę i.v. co 48 godzin w ilości 7 dawek na każdą dawkę PEG-asparaginazy |

Zgodnie z protokołem EsPhALL2017/COGAALL1631, w przypadku przerwania podawania PEG-asparaginazy z powodu wystąpienia reakcji alergicznej, niezależnie od otrzymanej ilości leku, należy rozpocząć zastępcze leczenie *Erwinia*-asparaginazą około 48 godzin po przerwaniu podawania PEG-asparaginazy (zalecane jest dawkowanie zbiegłe ze schematem poniedziałek/środa/piątek u chorych stabilnych klinicznie) [EsPhALL2017].

W przypadku wystąpienia u chorych cichej inaktywacji zaleca się przeprowadzenie TDM. Zaprzeszanie podawania natywnej *E.coli*-asparaginazy lub PEG-asparaginazy i przejście na *Erwinia*-asparaginazę może być oparte na podstawie laboratoryjnych dowodów wystąpienia cichej inaktywacji przy braku klinicznych objawów alergii, według uznania ośrodka leczniczego [EsPhALL2017].

Szczegółowe informacje odnośnie leczenia w ramach stosowanych w Polsce protokołów chemioterapii znajdują się w załączniku 8.1.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Ostra białaczka limfoblastyczna charakteryzuje się nagłym początkiem oraz szybkim przebiegiem choroby. Jeśli nie jest leczona, może prowadzić do zgonu nawet w czasie kilku dni lub kilku/kilkunastu tygodni [PTOK 2020, Derwich 2021]. W zaawansowanych stadiach choroby, głównym objawem klinicznym może być występowanie powikłań zakażeń (w tym sepsy), powikłań krwotocznych oraz neurologicznych [Krawczyk 2017].

Ostra białaczka limfoblastyczna jest uznawana za nowotwór wieku dziecięcego [PTOK 2020]. Chorzy na ALL doświadczają długotrwałego wpływu na ich funkcjonowanie społeczne i są gorzej przystosowani do życia w społeczeństwie [Cho 2022]. Zmagają się również z depresją, myślami samobójczymi oraz towarzyszy im lęk, często wynikający z obciążenia chorobami współistniejącymi [Anestin 2018, Sung 2011].

Z uwagi na gwałtowny przebieg choroby, która nieleczona w szybkim czasie prowadzi poważnych powikłań i zgonu, dostęp do skutecznej terapii u chorych na ALL jest niezwykle istotny. Warto zaznaczyć, że w ostatnich trzech dekadach nastąpiła znaczna poprawa wyników leczenia, spowodowana w dużej mierze dodaniem asparaginazy do schematów chemioterapii [Derwich 2021, Dos Santos 2021].

Mimo poprawy skuteczności leczenia, w tym wskaźników przeżycia, chorzy na ALL wciąż napotykać przeszkody utrudniające skuteczną terapię. Najczęstszą przyczyną ograniczającą leczenie L-asparaginazą jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Problem ten, dotyczy około 30% chorych leczonych *E.coli*-asparaginazą, jednak niektóre źródła podają występowanie reakcji alergicznych nawet u 70% chorych [EHA 2016]. Częstość występowania reakcji alergicznych w przypadku PEG-asparaginazy wynosi około 13,2% [Henriksen 2014], natomiast cichej inaktywacji jest różna w zależności od badań i wynosi między 8-44% [Burke 2022].

Kliniczne objawy alergii mogą obejmować zarówno łagodne reakcje, takie jak rumień, obrzęk, świąd w miejscu wstrzyknięcia, jak i objawy ogólne w postaci duszności, wysypki czy anafilaksji o ciężkim stopniu nasilenia. Objawy te najczęściej pojawiają się podczas kolejnej ekspozycji na lek, po dłuższej przerwie w jego stosowaniu [Walenciak 2014].

Wystąpienie reakcji nadwrażliwości wiąże się ze zmniejszeniem odpowiedzi chorych na leczenie, co może mieć szkodliwy wpływ na wyniki terapii. Przedwczesne przerwanie leczenia L-asparaginazą z powodu nietolerancji wiąże się z gorszym EFS i OS u tych chorych [Dos Santos 2021, Tong 2014, Burke 2022]. Powstające w wyniku reakcji nadwrażliwości przeciwciała mają charakter inaktywujący, co powoduje, że u chorych dochodzi do znacznego obniżenia aktywności L-asparaginazy. Kontynuacja leczenia dotychczasowym preparatem L-asparaginazy, nawet mimo skutecznego wygaszenia objawów nadwrażliwości za pomocą leków przeciwalergicznych jest bezcelowa. Uzasadniona jest natomiast zmiana preparatu L-asparaginazy na inny z dostępnych [Walenciak 2014].

W związku z powyższym, kluczowe znaczenie ma zapewnienie chorym możliwości otrzymania pełnego cyklu leczenia L-asparaginazą. Biorąc pod uwagę zmniejszenie EFS i OS wśród chorych, którzy przedwcześnie przerywają terapię L-asparaginazą istnieje niezaspokojona potrzeba w dostępie do alternatywnego leczenia u chorych z nadwrażliwością lub cichą inaktywacją na L-asparaginazę.

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych może być zmiana preparatu na *Erwinia*-asparaginazę. Asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysantemi* jest obecnie jedyną formą L-asparaginazy cechującą się mniejszą immunogennością oraz brakiem reakcji krzyżowych z L-asparaginazą pochodzącą z *E.coli* [Walenciak 2014]. Według badania z 2014 roku, 97% chorych na ALL, którzy z powodu wystąpienia reakcji alergicznych zmienili leczenie z PEG-asparaginazy na *Erwinia*-asparaginazę, było w stanie ukończyć pełny planowany kurs leczenia [EHA 2016].

W świetle tych informacji *Erwinia*-asparaginaza stanowi jedyną dostępną u UE opcję terapeutyczną dla chorych z reakcjami alergicznymi na L-asparaginazę, umożliwiającą dokończenie leczenia, bez niekorzystnego w skutkach przerwania terapii.

Produkt leczniczy Erwinase® był dostępny w docelowej populacji chorych w ramach regularnej refundacji w katalogu chemioterapii do sierpnia 2021 roku. Od września 2021 r. lek nie jest już dostępny w ramach listy chemioterapeutycznej, a powodem braku dalszej refundacji Erwinase® jest skrócenie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu w Polsce. Od tego czasu lek jest refundowany wyłącznie w trybie ratunkowego dostępu do leku.

Ponieważ jest to terapia ratująca życie, kluczowe jest, aby powróciła do regularnej refundacji, co zapewnia chorym łatwiejszy i bezpieczny dostęp.

4. Interwencja – kryzantaspaza

Produkt leczniczy Erwinase® został dopuszczony do obrotu 01.12.2021 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Porton Biopharma Limited. Produkt leczniczy Erwinase® dostępny jest w postaci białego, liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, w dawce 10 000 j.m. kryzantaspazy (L-asparaginazy pochodzącej z *Erwinia chrysanthemi*). Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Wnioskodawcy produkty lecznicze Erwinase® i Crisantaspase Porton Biopharma® są tym samym lekiem występującym pod dwoma nazwami handlowymi [Clinigen 2022]

Jedną jednostkę aktywności asparaginazy definiuje się jako ilość enzymu, która katalizuje hydrolizę jednego mikromola L-asparaginy na minutę przy pH wynoszącym 8,6 i temperaturze 37°C.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

| | |
|----------------------------|--|
| Kod ATC⁷ | Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe; Kod ATC: L01XX02 |
| Działanie leku | <p>L-asparaginaza katalizuje deaminację asparaginy do kwasu asparaginowego, która przebiega z uwolnieniem amoniaku. Poniżej przedstawiono schematycznie reakcję biochemiczną:</p> $\text{Asparagina} \xrightarrow{\text{L-asparaginaza}} \text{Asparaginian} + \text{NH}_3$ <p>Asparagina występuje w większości białek, a w przypadku jej braku synteza białek zostaje wstrzymana, co hamuje syntezę RNA i DNA, powodując wstrzymanie proliferacji komórek.</p> <p>Komórki limfoblastyczne nie wykazują aktywności syntetazy oraz są zależne od egzogennej asparaginy. Przeciwnowotworowe działanie L-asparaginazy wynika z ciągłego obniżania stężenia egzogennej asparaginy.</p> <p>Zaobserwowano również, że L-asparaginaza, oprócz działania charakterystycznego dla L-asparaginazy, posiada również istotne działanie charakterystyczne dla glutaminazy. Katalizuje ona deaminację glutaminy do kwasu glutaminowego z wydzielaniem amoniaku według następującego wzoru:</p> $\text{Glutamina} \xrightarrow{\text{L-asparaginaza}} \text{Glutaminian} + \text{NH}_3$ <p>Glutamina może wywoływać alternatywną syntezę asparaginy, dlatego obniżeniu stężenia asparaginy może towarzyszyć obniżenie stężenia glutaminy. Aczkolwiek dokładny potencjał tego działania charakterystycznego dla glutaminazy pozostaje nieznany.</p> |

⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

| | |
|--|---|
| <p>Zarejestrowane wskazanie</p> | <p>Produkt leczniczy Erwinase® stosuje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu chorych (głównie dzieci) na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> albo pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z <i>E. coli</i>.</p> |
| <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p> | <p>Zalecana dawka wynosi 25 000 j.m./m² p.c. podawanych domięśniowo albo dożylnie trzy razy w tygodniu (poniedziałek, środa, piątek) przez dwa tygodnie w celu zastąpienia każdej dawki pegaspargazy albo każdego cyklu leczenia asparaginazą.</p> <p>Leczenie można dodatkowo dostosować do protokołu lokalnego.⁶</p> <p>Ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy obserwowane u dzieci optymalna dawka kryzantaspazy może się różnić w zależności od chorego. Zaleca się więc monitorowanie aktywności asparaginazy w celu indywidualnego dostosowania dawki.</p> <p>Dawkowanie jest takie samo u dzieci i u dorosłych.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Roztwór produktu leczniczego Erwinase® można podawać dożylnie albo we wstrzyknięciu domięśniowym.</p> <p>W przypadku infuzji dożylniej sporządzony roztwór produktu leczniczego Erwinase® zaleca się dodatkowo rozcieńczyć w 100 ml roztworu soli fizjologicznej i podawać przez 1–2 godziny.</p> |
| <p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p> | <p>Lek Erwinase® (kryzantaspaza) ma być finansowany ramach katalogu chemioterapii.</p> |
| <p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p> | <p>Produkt leczniczy Erwinase® powinni podawać wyłącznie lekarze specjalizujący się w leczeniu nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego.</p> |
| <p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p> | <p><u>Przeciwwskazania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzona w wywiadzie ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • ciężkie zaburzenia czynności wątroby; • występujące w przeszłości lub obecnie ciężkie zapalenie trzustki związane z leczeniem L-asparaginazą; • występujące obecnie zapalenie trzustki niezwiązane z leczeniem L-asparaginazą. <p><u>Reakcje nadwrażliwości</u></p> <p>Leczenie może powodować reakcje nadwrażliwości (reakcje na infuzję/wstrzyknięcie), w tym reakcje w postaci anafilaksji. Ciężkie reakcje są częste. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy przerwać leczenie produktem leczniczym Erwinase®.</p> <p><u>Zapalenie trzustki</u></p> <p>Leczenie kryzantaspazą, może powodować zapalenie trzustki. W przypadku wystąpienia ciężkiego zapalenia trzustki należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Erwinase®.</p> <p><u>Zaburzenia krzepnięcia</u></p> <p>Podawanie kryzantaspazy, prowadzi do obniżonej syntezy białek koagulacyjnych, antykoagulacyjnych i fibrynolitycznych, nieprawidłowych czasów krzepnięcia oraz klinicznych objawów zaburzeń krzepnięcia krwi, co może spowodować poważne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i krwawienia. W przypadku wystąpienia istotnych objawów koagulopatii, oprócz innych</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>interwencji wskazanych z przyczyn klinicznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Erwinase® do czasu ustąpienia objawów. Leczenie można następnie wznowić zgodnie z protokołem lokalnym, jeśli korzyści dalszego podawania produktu leczniczego przewyższają ryzyko ponownego narażenia.</p> <p>Działanie na wątrobę</p> <p>Kryzantaspaza może powodować lub pogarszać uszkodzenie/zaburzenia czynności wątroby. W przypadku ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Erwinase® do całkowitego bądź prawie całkowitego ustąpienia działań niepożądanych. Leczenie można wznowić wyłącznie przy bardzo ścisłym monitorowaniu.</p> <p>Przed podaniem asparaginazy nie należy mieszać jej z innymi produktami leczniczymi.</p> <p>Jednoczesne stosowanie kryzantaspazy i produktów leczniczych wpływających na czynność wątroby może dodatkowo zwiększyć ryzyko wystąpienia zmian w parametrach czynności wątroby (np. zwiększenia aktywności AspAT i ALAT i zwiększenia stężenia bilirubiny).</p> <p>Kryzantaspaza może wpływać na interpretację badań czynności tarczycy ze względu na istotne zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę w surowicy.</p> <p>Podczas podawania L-asparaginazy, w tym kryzantaspazy, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z produktami leczniczymi, na których parametry farmakokinetyczne wpływają zmiany w czynności wątroby albo stężeniu białek w osoczu wywołane przez L-asparaginazę.</p> <p>W przypadku wystąpienia nefropatii moczanowej zaleca się podanie allopurynolu, aby zredukować hiperurykemię.</p> <p>Produktu leczniczego Erwinase® nie zaleca się stosować podczas karmienia piersią oraz ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym oraz u mężczyzn, którzy chcą spłodzić dziecko i nie stosują metod antykoncepcji, chyba że leczenie jest wyraźnie wskazane.</p> <p>W przypadku prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę potencjalną depresję OUN, nudności i wymioty.</p> |
| <p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p> | <p>Chorych należy dokładnie monitorować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów toksyczności trzustkowej oraz poinstruować ich, aby natychmiast zgłaszali potencjalne objawy podmiotowe zapalenia trzustki.</p> <p>U chorych można przeprowadzić, przed rozpoczęciem leczenia, rutynowe badanie parametrów krzepnięcia, w tym czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny, stężenia fibrynogenu i stężenia antytrombiny III, parametry te należy regularnie monitorować w trakcie leczenia.</p> <p>Ze względu na to, że ewentualne wystąpienie hiperamonemii może powodować lub przyczyniać się do wystąpienia toksycznego wpływu na OUN, zaleca się badanie stężenia amoniaku w surowicy u chorych, u których wystąpił toksyczny wpływ na OUN.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.</p> <p>Chorych, u których przypadkowo przedawkowano L-asparaginazę, należy ściśle monitorować oraz zapewniać odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające.</p> |
| <p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p> | <p>Produkt leczniczy Erwinase® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p> |

Opracowano na podstawie: ChPL Erwinase® i Obwieszczenie MZ

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania kryzantaspazy

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁹ wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH¹⁰ (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS¹¹ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- PTAC (agencja oceny technologii medycznych Nowej Zelandii) – <https://pharmac.govt.nz/>.

⁹ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁰ CADTH zmieniła nazwę instytucji na CDA-AMC (ang.-fr. *Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada*)

¹¹ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

Łącznie odnaleziono 3 zagraniczne rekomendacje (HAS 2015 oraz PTAC 2016 i PTAC 2013). Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne. Rekomendacje te dotyczyły oceny kryzantaspazy w populacji chorych na ALL, u których rozwinęła się nadwrażliwość na L-asparaginazę lub PEG-asparaginazę pochodzącą z *E.coli*.

W odnalezionych dokumentach stwierdzono, iż rzeczywista korzyść ze stosowania kryzantaspazy jest znaczna, a jej stosowanie zapewni podobne wskaźniki wyleczenia i 5-letniego przeżycia jak protokoły leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy lub pegaspargazy pochodzącej z *E.coli*.

Charakterystyką rekomendacji zagranicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

| Terapia | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|------------------------------|---------------------------------------|---------------------|--|--|
| Erwinase® (kryzantaspaza) | PTAC 2016 | Pozytywna | Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) lub nawrotem choroby, u których rozwinęła się nadwrażliwość na L-asparaginazę lub PEG-asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) | <p>Zaleca się, finansowanie kryzantaspazy z wysokim priorytetem w leczeniu chorych na ALL lub nawrotem choroby, u których wystąpiła nadwrażliwość na asparaginazę i/lub PEG-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>. Wysoki odsetek chorych na ALL osiąga całkowitą remisję, konieczne jest jednak zastosowanie odpowiedniej terapii obejmującej asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> lub <i>Erwinia chrysanthemi</i>. Jednocześnie zwrócono uwagę na wysoką cenę leczenia kryzantaspazą.</p> <p>Kryzantaspaza jest stosowana we wszystkich protokołach leczenia nawrotów choroby, których celem jest uzyskanie całkowitej remisji, a chorzy wykazują reakcje alergiczne na L-asparaginazę lub PEG-asparaginazę na dowolnym etapie leczenia. Zauważono, że reakcja alergiczna na kryzantaspazę jest mniejsza niż w przypadku obecnie finansowanych terapii.</p> <p>Uznano, że stosowanie kryzantaspazy może zmniejszyć liczbę przeszczepień szpiku kostnego lub komórek macierzystych u chorych na ALL.</p> <p>Zauważono, że kryzantaspaza prawdopodobnie zapewni podobne wskaźniki wyleczenia oraz 5-letniego przeżycia jak protokoły leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy lub peg-asparaginaz pochodzących z <i>E.coli</i>.</p> |
| | HAS 2015 | Pozytywna | Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL), u których rozwinęła się nadwrażliwość na L-asparaginazę lub PEG-asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) | <p>Od ponad dekady produkt leczniczy Erwinase® jest używany na mocy tymczasowych zezwoleń na użytkowanie. Produkt ten zatwierdzony jest do stosowania u chorych, u których rozwinęła się nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • natywną asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>, która jest zalecana jako leczenie I linii we Francji lub • pegylowaną asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>. <p>Zaleca się włączenie leku Erwinase® na listę produktów refundowanych do użytku szpitalnego ze względu na fakt iż stanowi opcje terapeutyczną dla chorych z nadwrażliwością na asparaginazę otrzymywaną z <i>E. coli</i>. Ponadto rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Erwinase® jest znaczna. Natomiast w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi Erwinase® zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w strategii terapeutycznej ALL u chorych z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na natywną lub pegylowaną asparaginazę <i>E. coli</i>.</p> |

| Terapia | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|---------|---------------------------------------|---------------------|---|---|
| | PTAC 2013 | Pozytywna | Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL), u których rozwinęła się nadwrażliwość na L-asparaginazę lub PEG-asparaginazę lub chorzy, u których wystąpił nawrót ALL | <p>Zalecono włączenie kryzantaspazy na listę produktów refundowanych do użytku szpitalnego w populacji chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na ALL uczulonych na L-asparaginazę lub PEG-asparaginazę lub • w przypadku wystąpienia nawrotu ALL. <p>Uznano, iż istnieją solidne dowody kliniczne przemawiające za stosowaniem kryzantaspazy w leczeniu II linii u chorych uczulonych na L-asparaginazę i PEG-asparaginazę. Zauważono również, że kryzantaspaza jest stosowana we wszystkich protokołach leczenia nawrotów choroby, których celem jest uzyskanie całkowitej remisji. Chociaż u 10-20% chorych następuje nawrót ALL bardzo niewielu z nich otrzymuje dalsze leczenie mające na celu osiągnięcie całkowitej remisji. Zauważono, że kryzantaspaza będzie stosowana zarówno u chorych dorosłych, jak i u dzieci.</p> |

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹² wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania kryzantaspazy (*Erwinia L-asparaginasum*) w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 4 dokumenty będące Rekomendacjami Prezesa AOTMiT.

Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne, rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2018 r., dotyczyła usunięcia Erwinia L-asparaginasum z „Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne”, we wskazaniach pokrywających się z tymi, które ujęto w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Jak wskazano w odnalezionych dokumentach, z uwagi na dużą częstość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy pochodzącą z *E.coli*, Erwinia L-asparaginaza stanowi jedyną opcją terapeutyczną dla chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu oraz jest niezbędnym składnikiem schematów wielolekowych stosowanych w leczeniu ALL, który umożliwia kontynuację zaplanowanej terapii z zastosowaniem L-asparaginazy. Ponadto, jak wskazał ekspert kliniczny, brak dostępności Erwinia L-asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

¹² W tym również opinii oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|------------------------------|--|---------------------|--|---|
| Erwinase® (kryzantaspaza) | Rekomendacja Prezesa 2018 | Pozytywna | Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z nadwrażliwością na L-asparaginazę lub PEG-asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) | <p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego, substancji czynnej: <i>Erwinia L-asparaginasum</i> z „Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne”, stanowiącego załącznik do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, we wskazaniach pokrywających się z ujętymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W obowiązujących przepisach prawa ww. substancja czynna znajduje się jednocześnie w dwóch wykazach. Załącznik nr 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego zawiera „Wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.) z rozpoznaniami wg ICD-10”, czyli substancji, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP. Natomiast w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 13), widnieje jako substancja zarejestrowana i dostępna (część C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).</p> <p>W celu uregulowania sposobu refundacji leków zawierających przedmiotową substancję czynną, zasadnym jest usunięcie jej z załącznika do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, w tym wskazaniu, które występuje jednocześnie w obwieszczeniu refundacyjnym.</p> <p>Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną terapia <i>Erwinia L-asparaginasum</i> stosowana jest w Polsce wyłącznie jako opcja terapeutyczna po nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez <i>E.coli</i> (definiowaną jako alergia kliniczna lub</p> |

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMIT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|---------|--|---------------------|-----------|--|
| | | | | <p>„cicha inaktywacja”). Wskazanie to jest zgodne z aktualnie obowiązującym w ramach obwieszczenia Ministra Zdrowia. Dlatego też, usunięcie <i>Erwinia L-asparaginasum</i> z załącznika do rozporządzenia koszykowego nie będzie wiązało się z ograniczeniem dostępności do świadczeń.</p> <p>Usunięcie substancji czynnej <i>Erwinia L-asparaginasum</i> z załącznika nr 2 „Wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r. poz. 2142, z późn. zm.) z rozpoznaniem według ICD-10”, do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, spowoduje ograniczenie wydatków płatnika w związku z refundacją przedmiotowej substancji czynnej z dwóch katalogów świadczeń.</p> |
| | Rekomendacja Prezesa 2016 | Pozytywna | | <p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase®, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302 w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu chorych (głównie pediatrycznych) na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> i wydawanie go chorym bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinase® we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Brak jest randomizowanych badań na identycznej populacji co wnioskowana. Jednakże odnalezione badania jednoramienne wskazują, że mediana nadiru aktywności L-asparaginazy wynosi powyżej 0,1 IU/ml, a wartość ta zapewnia pożądane obniżenie stężenia asparaginy.</p> <p>Zgodnie w pierwotnych wyliczeniach analizy wpływu na budżet wnioskowana technologia spowoduje zmniejszenie wydatków przez płatnika publicznego. Jednakże, przy uwzględnieniu kosztów badania oceniającego aktywność L-asparaginazy (postaci natywnej lub pegylowanej) oraz możliwego wzrostu populacji związanego z wykryciem „cichej inaktywacji”, oszacowania wskazują na</p> |

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMIT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|---------|--|---------------------|-----------|--|
| | | | | <p>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> |
| | Rekomendacja Prezesa 2014 | Pozytywna | | <p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u chorych, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego <i>Erwinia L-asparaginaza</i> w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Ze względu na znacznie wyższy koszt terapii w porównaniu do technologii obecnie stosowanych, zastosowanie omawianej terapii powinno być ograniczone do chorych u których wystąpiła nadwrażliwość na L-asparaginazę, oraz kiedy inne metody terapeutyczne zostaną wyczerpane.</p> <p>L-asparaginaza jest niezbędnym składnikiem schematów wielolekowych stosowanych w leczeniu ALL. U chorych, u których wystąpi nadwrażliwość na natywną postać asparaginazy otrzymywaną z <i>E. coli</i> oraz jej pegylowaną formę, jest ona jedyną opcją terapeutyczną umożliwiającą kontynuację zaplanowanej terapii z zastosowaniem L-asparaginazy, ze względu na ich immunologiczną odrębność. Ponadto zdaniem eksperta klinicznego brak dostępności <i>Erwinia L-asparaginazy</i> spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej.</p> |
| | Rekomendacja Prezesa 2013 | Pozytywna | | <p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej polegającego na podaniu produktu leczniczego Erwinase® (<i>Erwinia asparaginaza</i>) 10 000</p> |

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMIT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|---------|--|---------------------|-----------|--|
| | | | | <p>jednostek/fiolkę, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C.91.0).</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji, jak i w dalszych fazach leczenia. Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>E.coli</i>, Erwinia L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Dostępne rekomendacje kliniczne również zalecają stosowanie Erwinase® w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości z uwagi na jego odrębność immunologiczną. Dodatkowo produkt leczniczy ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z asparaginazą pochodzącą z <i>E.coli</i>.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji zauważa, że obecny mechanizm finansowania uniemożliwia negocjowanie stosunkowo wysokiej ceny leku. Produkt leczniczy Erwinase® (Erwinia L-asparaginaza) jest aktualnie finansowany w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.), mimo iż nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.</p> |

5. Komparatory

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (rozdział 3.7) stwierdzono, że aktualnie nie istnieje żadna inna alternatywna opcja leczenia ALL u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę pochodzącą z *E.coli*. niż terapia *Erwinia*-asparaginazą, która stanowi przedmiot wniosku refundacyjnego.

W polskich wytycznych PPGLBC z 2019 roku, zawarto informację, że w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, nie zaleca się kontynuowania leczenia tym samym preparatem L-ASP w osłonie leków przeciwhistaminowych, lecz właściwa jest zmiana na inny preparat L-ASP. [PPGLBC 2019]. Według aktualnych wytycznych klinicznych *Erwinia*-asparaginaza jest jedyną opcją terapeutyczną w przypadku wystąpienia u chorych na ALL reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę [NCCN 2024, NCI 2024, PPGLBC 2019, EHA 2016].

Zgodnie z wnioskiem AOTMiT dotyczącym objęcia refundacją produktu leczniczego Erwinase® w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość na PEG-asparaginazę pochodzącą

z *E.coli*, komparatorem dla ocenianego produktu, jest brak kontynuacji terapii L-asparaginazą w polichemioterapii [AOTMiT AWA 2016].

W dokumencie tym, zwrócono uwagę na opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Eksperci wskazali, że *Erwinia*-asparaginaza stosowana jest po wystąpieniu alergii na natywną, a następnie pegylowaną L-asparaginazę (III linia leczenia) oraz w przypadku cichej inaktywacji na natywną L-asparaginazę (II linia leczenia)¹³. Według jednego z ekspertów, *Erwinia*-asparaginaza powinna być stosowana po wystąpieniu reakcji alergicznej na natywną L-asparaginazę, gdyż stanowi to najskuteczniejsze postępowanie terapeutyczne w tej grupie chorych. Co istotne, eksperci podkreślili, że w przypadku braku dostępu do produktów leczniczych zawierających L-asparaginazę nie ma możliwości ich zastąpienia i dokończenia pełnego leczenia chorych. Obecny brak alternatywy terapeutycznej dla dzieci z nadwrażliwością na *E.coli*-asparaginazę potwierdził również Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej – prof. J. Kowalczyk. Według opinii prof. J. Kowalczyka „**Brak dostępności *Erwinia*-asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej**”. Opinia ta jest zbieżna ze słowami prof. nadzw. dr hab. Elżbiety Adamkiewicz-Drożyńskiej: „*Na obecnym etapie wiedzy medycznej w przypadku wystąpienia niemej inaktywacji lub alergii na L-asparaginazę pochodzącą z *E.coli* zamiana na preparat pochodzenia roślinnego jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną*” [AOTMiT AWA 2016].

Dane z badań klinicznych potwierdzają, że zmiana preparatu na *Erwinia*-asparaginazę, u chorych na ALL z nadwrażliwością na *E.coli*-asparaginazę skutkuje uzyskaniem równoważnych korzyści klinicznych w porównaniu z chorymi na ALL, u których nigdy nie wystąpiły reakcje nadwrażliwości [Egler 2016]. W porównaniu z chorymi z nadwrażliwością na L-ASP, którzy nie otrzymali wszystkich zalecanych dawek leku, leczenie *Erwinia*-asparaginazą wiąże się z istotnie lepszymi wynikami klinicznymi. Autorzy badań podkreślają, że dostęp do terapii *Erwinia*-asparaginazą jest kluczowy, w celu możliwości zapewnienia chorym utrzymania skuteczności dotychczasowej terapii, przed rozwinięciem u nich reakcji nadwrażliwości [Gupta 2020].

¹³ Obecnie w Polsce w schematach dla chorych pediatrycznych zalecane jest stosowanie wyłącznie PEG-asparaginazy [PPGLBC 2019]

Podsumowując, biorąc pod uwagę informacje przedstawione w najnowszych wytycznych klinicznych, opinie ekspertów klinicznych oraz dane z badań klinicznych obecnie nie istnieje alternatywna dla *Erwinia*-asparaginazy opcja leczenia chorych w analizowanej populacji. Określono, że komparatorem dla ocenianej interwencji jest brak kontynuacji leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy.

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Do powszechnie stosowanych w chorobach onkologicznych punktów końcowych należą m.in. przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), przeżycie wolne od choroby (DFS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), ogólny odsetek odpowiedzi (ORR, ang. *overall response rate*), odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*), czas do progresji choroby (TTP, ang. *time to progression*) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) [FDA 2018].

Do jednych z najbardziej istotnych klinicznie punktów końcowych w chorobach nowotworowych należy OS. Jest on uważany za najbardziej preferowany w ocenie onkologicznej punkt końcowy i jest często wykorzystywany w randomizowanych badaniach klinicznych [FDA 2018].

Wiarygodna ocena OS wymaga dużej populacji chorych, a także długiego okresu obserwacji. W związku z powyższym, często wykorzystywane w ocenie klinicznej są również zastępcze punkty końcowe (tzw. surogaty) takie jak DFS, EFS czy PFS [Władysiuk 2014, Korn 2020, FDA 2018]. DFS może być również ważnym punktem końcowym w przypadku osiągnięcia przez duży odsetek chorych CR dzięki chemioterapii. DFS jest przydatnym punktem końcowym, gdy przeżycie chorych wydłuża się, co sprawia, że punkt końcowy w postaci OS staje się niepraktyczny [FDA 2018].

Według *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych* opublikowanych przez EMA w 2017 roku w przypadku badań dotyczących leczenia onkologicznego akceptowalne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmują OS, DFS, PFS oraz wskaźnik wyleczeń. W wytycznych zawarto informację, że wybór pierwszorzędowego punktu końcowego zależy od toksyczności ocenianego leczenia tj. oczekiwanej długości przeżycia chorych po progresji, dostępnej terapii w kolejnej linii leczenia, częstości występowania ocenianej jednostki chorobowej. Jeśli jako pierwszorzędowy punkt końcowy wskazano DFS, to OS powinien być oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy i odwrotnie [EMA 2017].

Ponadto u chorych leczonych L-asparaginazą konieczne jest monitorowanie jej aktywności w surowicy [PPGLBC 2019]. Za cel terapii z udziałem L-ASP uznaje się trwałe obniżenie stężenia asparaginy w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym chorego. Aby spełnić ten warunek, konieczne jest osiągnięcie odpowiedniej aktywności enzymu w surowicy. Obecnie, często ocenianym w badaniach klinicznych punktem końcowym jest nadir aktywności asparaginazy w surowicy (NSAA) – surogatywny punkt końcowy. Przyjmuje się, że aktywność L-ASP $\geq 0,10$ j.m./ml jest potrzebna do uzyskania pożądanego obniżenia stężenia asparaginy zarówno w surowicy, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym [Vrooman 2016, Walenciak 2014, PPGLBC 2019].

Reasumując, w ramach *Analizy klinicznej* dla leku Erwinase® (kryzantaspaza) stosowanego w ramach chemioterapii w populacji docelowej, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie całkowite chorych;
- czas przeżycia wolnego od choroby;
- nawrót choroby;
- punkty końcowe związane z jakością życia chorych;
- punkty końcowe związane z aktywnością asparaginazy;
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], W *Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Erwinase®, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 9.
Schemat PICOS

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--------------------------------|---|--|
| Podetap I – bazy główne | | |
| Populacja | Dzieci chore na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL), u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> . | <ul style="list-style-type: none"> • zdrowi ochotnicy; • choroba inna niż ALL. |
| Interwencja | Kryzantaspaza stosowana zgodnie z zapisami ChPL Erwinase® i aktualną praktyką kliniczną w Polsce, tj. w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> • 25 000 j.m./m² p.c.; • 20 000 j.m./m² p.c.¹⁴. | <ul style="list-style-type: none"> • interwencje nefarmakologiczne; • interwencje niezgodne z kryteriami włączenia |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> • Placebo; • BSC; • Dowolna farmakologiczna interwencja | Brak kryteriów wykluczenia w odniesieniu do komparatorów |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie wolne od choroby (DFS); • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); • Punkty końcowe związane z oceną aktywności asparaginazy i stężeniem asparaginy (NSSA, PAA, PAC); • Nawrót choroby; • Remisja choroby; • Jakość życia; • Profil bezpieczeństwa. | <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki/farmakodynamiki; • ekonomiczne punkty końcowe. |
| Metodyka | Randomizowane kontrolowane badania kliniczne Nierandomizowane kontrolowane badania kliniczne | <ul style="list-style-type: none"> • Badania przedkliniczne; • Komentarze, listy, artykuły redakcyjne; |

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|--|---|
| | Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁶). | <ul style="list-style-type: none"> Opisy przypadków, serie przypadków¹⁵; Przeglądy niesystematyczne; Abstrakty konferencyjne. |
| | Badania obserwacyjne (prospektywne/retrospektywne) | |
| | Badania RCT z długoterminowym okresem obserwacji | |
| | Przeglądy systematyczne | |
| | Publikacje pełnotekstowe | Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście |
| | Publikacje w języku angielskim | Publikacje w języku innym niż angielski. |
| Podetap IIa – strona EMA | | |
| Populacja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Interwencja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Komparator | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Punkty końcowe | Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji. | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki |
| Metodyka | Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. |
| Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa) | | |
| Populacja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Interwencja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Komparator | n/d | n/d |
| Punkty końcowe | Profil bezpieczeństwa. | Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. |
| Metodyka | Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. | Inne niż wymienione. |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim. | Publikacje w językach innych niż polski i angielski. |

¹⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora;

¹⁵ włączano badania z udziałem > 10 chorych z populacji docelowej w danej grupie;

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 10.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

| Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań | | |
|---|--|--|
| Nr | Zadanie | Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1. | Opis problemu zdrowotnego | Tak, rozdział 3 |
| 2. | Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji | Tak, podrozdział 3.6 |
| 3. | Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania | Tak, rozdział 3.7.1 i 5 |

8. Załączniki

8.1. Protokoły stosowane u chorych pediatrycznych (AIEOP-BFM ALL 2017, EsPhALL2017/COGAALL1631)

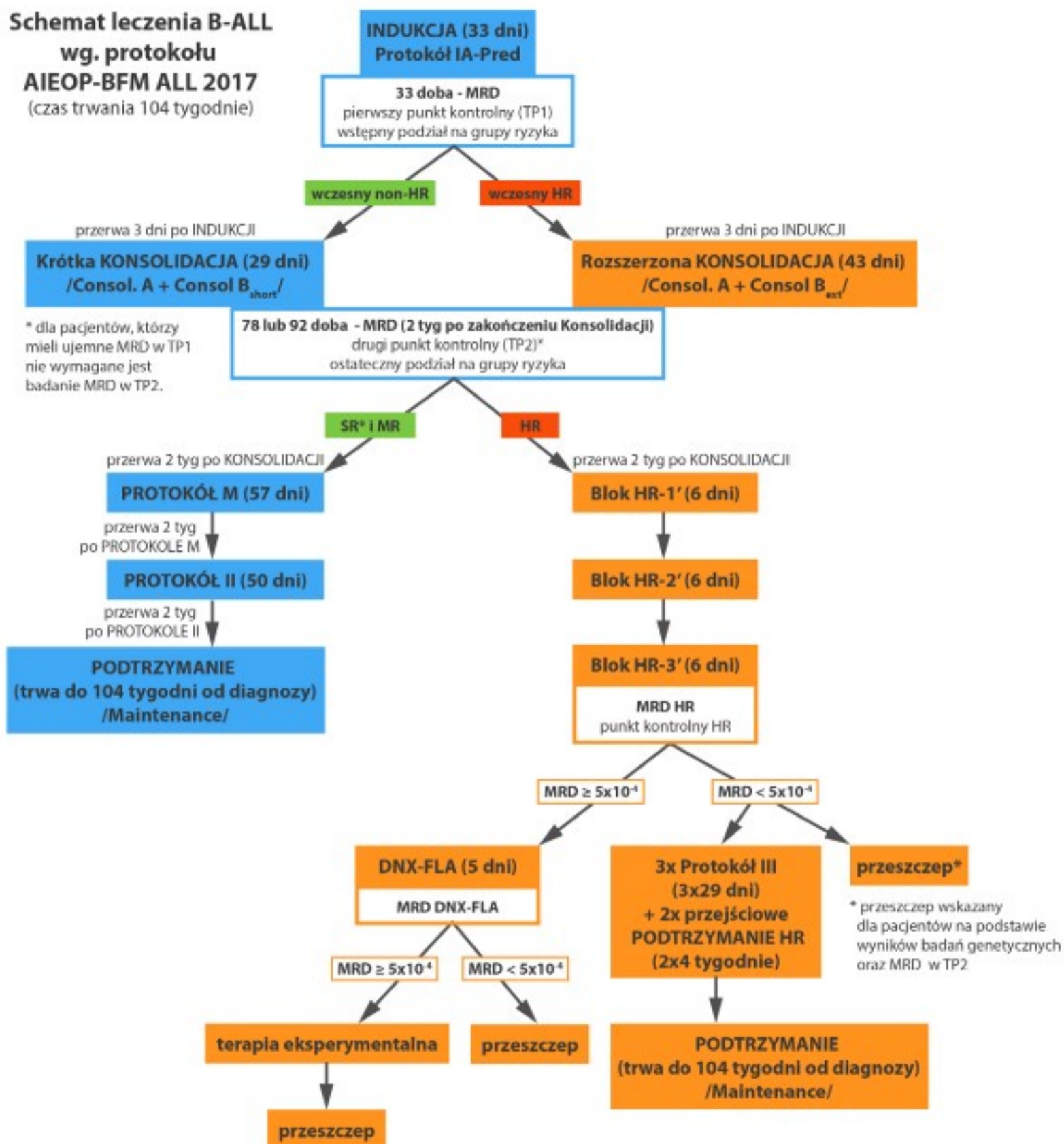
Protokół AIEOP-BFM ALL 2017

Leczenie dzieci chorych na ALL w Polsce przebiega w oparciu o protokół AIEOP-BFM ALL 2017. Schematy leczenia różnią się w zależności od typu ALL (B-ALL/T-ALL).

Chorzy na B-ALL

Poniżej znajduje się całościowy schemat leczenia B-ALL u chorych pediatrycznych według AIEOP-BFM ALL 2017.

Rysunek 4.
Schemat leczenia B-ALL wg. protokołu AIEOP-BFM ALL 2017



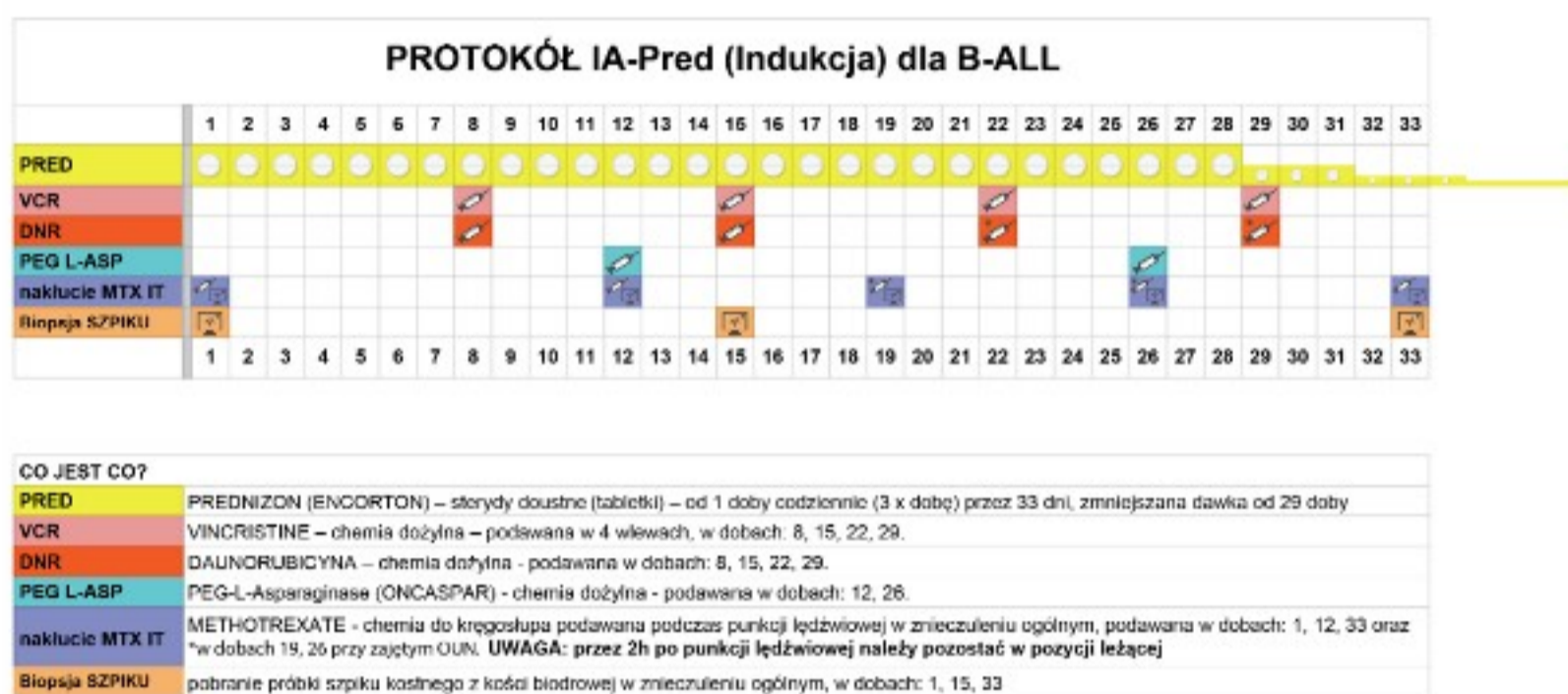
Źródło: https://www.bialaczka.org/leczenie_b-all_2017/

Szczegółowe etapy leczenia omówiono poniżej.

Faza indukcji

Faza indukcji przebiega według protokołu IA-Pred i trwa planowo 33 dni. W tej fazie chorzy stosują leczenie oparte na prednizonie, winkrystynie, daunorubicynie, PEG-asparaginazie oraz metotreksacie. Szczegółowe informacje odnośnie sposobu dawkowania znajdują się na schemacie poniżej.

Rysunek 5.
Schemat leczenia B-ALL wg. protokołu IA-Pred



Źródło: https://www.bialaczka.org/leczenie_b-all_2017/#INDUKCJA

Faza konsolidacji

W ramach międzynarodowego protokołu AIEOP-BFM ALL 2017, po zakończeniu indukcji w 33 dobie leczenia, następuje wstępna kwalifikacja (tzw. stratyfikacja) chorych do grup ryzyka. Wśród czynników decydujących o przypisaniu chorego do danej grupy ryzyka wymienić można m.in. wiek dziecka, poziom WBC w dniu rozpoznania choroby, mutacje genetyczne, odpowiedź na sterydy w 8 dobie, MRD w 15. dobie leczenia, MRD w 33. dobie leczenia. W ramach wstępnej kwalifikacji, chory może zostać przypisany do grup ryzyka: wczesnej non-HR oraz wczesnej HR, od którego zależy rodzaj leczenia w fazie konsolidacji (odpowiednio za pomocą krótkiej konsolidacji trwającej 29 dni oraz rozszerzonej konsolidacji trwającej 43 dni). Leczenie w ramach fazy konsolidacji następuje w 36. dobie i dodatkowo dzieli się na dwie części: konsolidację A oraz konsolidację B. Wszyscy chorzy otrzymują leczenie w ramach konsolidacji A oraz w zależności od przydziału do grupy ryzyka dwa różne

warianty leczenia w ramach konsolidacji B (krótka konsolidacja B/rozszerzona konsolidacja B). Warunkiem przystąpienia do fazy konsolidacji leczenia są:

- dobry ogólny stan chorego, bez objawów zakażenia;
- odpowiednie parametry krwi, tzn. widoczna tendencja wzrostowa WBC (leukocyty/krwinki białe), granulocyty $\geq 500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

W ramach fazy krótkiej konsolidacji stosowane są głównie 6-merkaptopuryna, cytarabina, metotreksat, cyklofosfamid (w skojarzeniu z mesną, w celu zmniejszenia nefrotoksyczności cyklofosfamid). W ramach fazy rozszerzonej konsolidacji dodatkowo stosowane są deksametazon, winkrystyna oraz PEG-asparaginaza.

Szczegółowe informacje odnośnie leczenia w ramach krótkiej oraz rozszerzonej konsolidacji w ramach międzynarodowego protokołu AIEOP-BFM ALL 2017 znajdują się na rysunkach poniżej.

- MR (pośrednie ryzyko);
- HR (wysokie ryzyko).

W zależności od oceny ryzyka, chorzy poddawani się leczeniu według różnych protokołów leczenia, które szczegółowo omówiono w rozdziałach poniżej.

Chorzy z grupy ryzyka SR i MR

Protokół M

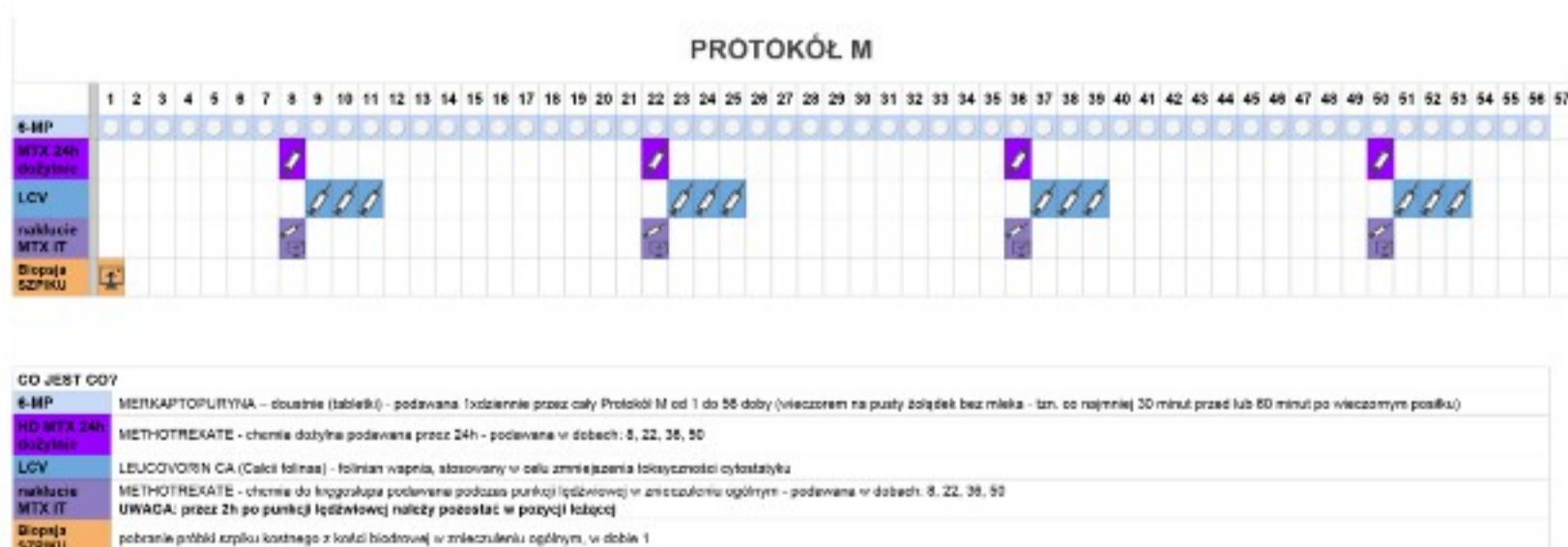
Leczenie w ramach protokołu M trwa 57 dni. Chorzy mogą przystąpić do leczenia w ramach protokołu M, jeśli spełniają poniższe warunki:

- dobry ogólny stan chorego, bez objawów zakażenia;
- prawidłowa funkcja nerek + badanie moczu w normie;
- stężenie kreatyniny w normie;
- rosnąca liczba krwinek oraz granulocyty $\geq 500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, AIAT/AspT $< 10 \times \text{GGN}$, bilirubina $< 3 \times \text{GGN}$.

Do stosowanych w ramach protokołu M leków należą 6-merkaptopuryna, metotreksat (podawany dokanałowo oraz dożylnie w wysokich dawkach) oraz leukoworyna.

Szczegółowe schematy dawkowania w ramach protokołu M znajdują się na rysunku poniżej.

Rysunek 7. Schemat leczenia B-ALL wg. Protokołu M



Źródło: <https://www.bialaczka.org/protokol-m/>

Protokół II

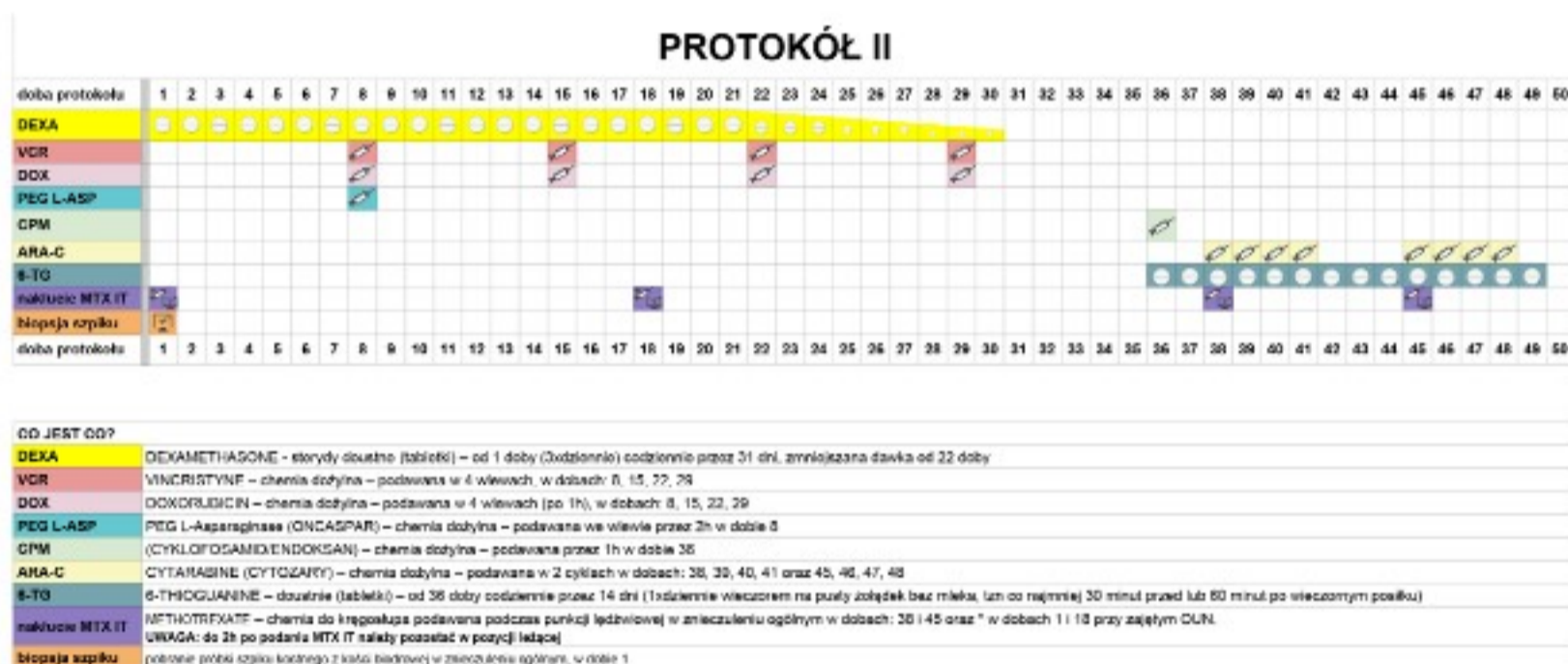
Po 2 tygodniach od zakończenia Protokołu M, chorzy przystępują do leczenia według Protokołu II, które trwa 50 dni. Przed przystąpieniem do leczenia w ramach Protokołu II, chorzy muszą spełnić następujące warunki:

- stan ogólny dobry, bez objawów zakażenia;
- rosnąca liczba krwinek oraz granulocyty $\geq 500/\mu\text{l}$ i płytki krwi $\geq 50,000/\mu\text{l}$.

Do stosowanych w ramach protokołu II leków należą deksametazon, winkrystyna, doksorubicyna, PEG-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, 6-tioguanina, metotreksat.

Szczegółowe schematy dawkowania w ramach protokołu II znajdują się na rysunku poniżej.

Rysunek 8.
Schemat leczenia B-ALL wg. Protokołu II



Źródło: <https://www.bialaczka.org/protokol-ii/>

Faza podtrzymująca

Po 2 tygodniach od zakończenia Protokołu II rozpoczyna się faza leczenia podtrzymującego. Do rozpoczęcia tego etapu leczenia, wymagane jest aby chory spełniał następujące warunki:

- ogólny dobry stan, bez objawów zakażenia;
- rosnąca liczba krwinek oraz granulocyty $\geq 500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, AIAT/AspT $< 10 \times \text{GGN}$, bilirubina $< 3 \times \text{GGN}$.

W ramach leczenia w tej fazie obowiązkowe doustne leczenie podtrzymujące obejmuje stosowanie:

- 6-merkaptopuryny codziennie, w dawce 50 mg/m²;
- metotreksatu raz w tygodniu w dawce 20 mg/m² (dawka może być zredukowana w przypadku zapalenia błony śluzowej).

Zwykle stosunek 6-merkaptopuryna:metotreksat powinien wynosić 2,5:1, a dawka powinna być tak dobrana, aby utrzymać stężenia białych krwinek < 3 000/μl. Odstawienie lub redukcja stosowanej chemioterapii może mieć miejsce w przypadku, gdy parametry krwi spadną następująco:

- WBC < 1 500/μl,
- neutrofile < 500/μl
- limfocyty < 300/μl
- płytki krwi < 50 000/μl.

lub parametry wątroby wzrosną:

- ALAT/AspT > 10-20 x GGN i mają tendencję wzrostową (wysokie poziomy ALT/AST utrzymujące się bez wzrostów mogą być dopuszczalne);
- bilirubina > 3 x GGN.

Dodatkowo część chorych może wymagać dokanałowego (w czasie wykonywania punkcji lędźwiowej) podania metotreksatu. Schemat dawkowania obejmuje podanie leku 6 razy w odstępach co 6 tygodni (na początku tygodnia 6., 12., 18. itd.). Do dokanałowego podania metotreksatu kwalifikują się chorzy z początkową chorobą OUN (tj. status zajęcia OUN: 3) i w wieku <4 lat.

Niektórzy chorzy na tym etapie leczenia mogą mieć zalecane wykonanie radioterapii czaszki, mającą zredukować ryzyko wznowy w OUN. Radioterapia czaszki zalecana jest tylko dla wybranych grup chorych w pierwszych tygodniach leczenia podtrzymującego.

Leczenie w ramach fazy podtrzymującej trwa do 104. tygodnia (do 24 miesięcy) od rozpoczęcia indukcji. Celem leczenia fazy podtrzymującej jest utrzymanie stężenia leukocytów pomiędzy 2 000/μl a 3 000/μl, co zapewnia najlepszą ochronę przed wznową choroby

i akceptowalną ochronę przed infekcjami. Ważne jest również utrzymanie stężenia AIAT/AspT <10-20 x GGN oraz bilirubiny <3x GGN.

Chorzy z grupy ryzyka HR

Bloki HR

2 tygodnie po zakończeniu rozszerzonej konsolidacji, chorzy z grupy ryzyka HR rozpoczynają leczenie w ramach bloków HR (HR-1', HR-2', HR-3'). Planowo każdy blok trwa 6 dni i chory może przystąpić do niego gdy spełni następujące warunki:

- stan ogólny dobry, bez objawów zakażenia;
- odpowiednie parametry moczu;
- dobry stan błon śluzowych;
- odpowiednie parametry dla organów (kreatynina, AIAT/AspT, bilirubina);
- rosnąca liczba krwinek oraz granulocyty $\geq 500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, AIAT/AspT < 10 x GGN, bilirubina < 3x GGN.

Szczegółowe informacje odnośnie leczenia chorych w ramach bloków HR-1', HR-2', HR-3' zostały przedstawione na rysunkach poniżej.

Rysunek 9.
Schemat leczenia B-ALL wg. Bloku HR-1'

| BLOK HR-1' | | | | | | |
|---------------------|---|---------|-----|---|-----|---|
| doba | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| DEXA | ● | ● | ● | ● | ● | |
| VCR | ↻ | | | | | ↻ |
| HD ARA-C | | | | | ↻ ↻ | |
| HD MTX 24h dożylnie | ↻ | | | | | |
| LCV | | ↻ ↻ ↻ | | | | |
| CPM | | ↻ ↻ ↻ ↻ | ↻ ↻ | | | |
| PEG L-ASP | | | | | | ↻ |
| nakłucie MTX IT | ↻ | | | | | |
| Biopsja SZPKU | ↻ | | | | | |
| doba | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

CO JEST CO?

| | |
|----------------------------|---|
| DEXA | DEXAMETHASONE – sterydy doustne (tabletki) – podawana 3x dziennie przez 5 dni w dobach 1-5 |
| VCR | VINCRISTYNE – chemia dożylna – podawana w 2 wlewach, w dobach: 1 i 6 |
| HD ARA-C | CYTARABINE (CYTOZARY) – chemia dożylna – podawana w 2 wlewach (po 3h) w odstępie 12h w dobie 5 |
| HD MTX 24h dożylnie | METHOTREXATE - chemia dożylna podawana przez 24h w dobie 1 |
| LCV | LEUCOVORIN CA (Calcil folinas) - folian wapnia, w celu zmniejszenia toksyczności cytotekstyku, podawany w 3 dawkach w 42h, 48h, 54h od startu HD MTX |
| CPM | CYKLOFOSAMID (ENDOKSAN) – podawana w 5 wlewach (po 1h) co 12h w dobach: 2,3,4 |
| PEG L-ASP | PEG L-ASPARAGINAZA (ONCASPAR) – chemia dożylna – podawana (przez 2h) w dobie 6 |
| nakłucie MTX IT | METHOTREXATE IT - chemia do kręgosłupa podawana podczas punkcji kręgosłupowej w znieczuleniu ogólnym w dobie 1 UWAGA: przez 2h po punkcji kręgosłupowej należy pozostać w pozycji leżącej |
| Biopsja SZPKU* | pobranie próbki szpiku kostnego z kości biodrowej w znieczuleniu ogólnym w dobie 1 |

Źródło: <https://www.bialaczka.org/bloki-hr/>

Chory powinien przystąpić do leczenia w bloku HR-2' i HR-3' najszybciej jak to możliwe, po zakończeniu poprzedniego bloku.

Rysunek 10.
Schemat leczenia B-ALL wg. Bloku HR-2' i HR-3'

| BLOK HR-2' | | | | | | |
|---------------------|---|-------------|---|---|---|---|
| dobę | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| DEXA | • | • | • | • | • | |
| VDS | ↗ | | | | | ↗ |
| DNR | | | | | ↗ | |
| HD MTX 24h dożylnie | ↗ | | | | | |
| LCV | | ↗ ↘ ↗ ↘ ↗ ↘ | | | | |
| IFO | | ↗ ↘ ↗ ↘ ↗ ↘ | | | | |
| PEG L-ASP | | | | | | ↗ |
| nakłucie MTX IT | ↗ | | | | ↗ | |
| Biopsja SZPIKU | ↗ | | | | | |
| dobę | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

CO JEST CO?

| | |
|---------------------|---|
| DEXA | DEXAMETHASONE – sterydy doustne (tabletki) – podawane 3x dziennie w dobach 1-5 |
| VDS | VINDESINE – chemia dożylna – podawana w 2 wlewach, w dobach: 1 i 6 |
| DNR | DAUNORUBICIN – chemia dożylna – podawana przez 24h w dobie 5 |
| HD MTX 24h dożylnie | METHOTREXATE – chemia dożylna podawana przez 24h w dobie 1 |
| LCV | LEUCOVORIN CA (Calcil folinas) – folinian wapnia, w celu zmniejszenia toksyczności cytostatyku, podawany w 3 dawkach w 42h, 48h, 54h od startu HD MTX |
| IFO | IFOSFAMIDE – chemia dożylna – podawana w 5 wlewach (po 1h) co 12h w dobach: 2, 3, 4 |
| PEG L-ASP | PEG L-ASPARAGINAZA (ONCASPAN) – chemia dożylna – podawana (przez 2h) w dobie 6 |
| nakłucie MTX IT | METHOTREXATE IT – chemia do kręgosłupa podawana podczas punkcji lędźwiowej w znieczuleniu ogólnym w dobie 1 *oraz w dobie 5, tylko jeśli zajęty OUN. UWAGA: do 2h po punkcji lędźwiowej należy pozostać w pozycji leżącej |
| Biopsja SZPIKU | pobranie próbki szpiku kostnego z kości biodrowej w znieczuleniu ogólnym w dobie 1 |

| BLOK HR-3' | | | | | | |
|-----------------|---------|-----|-------------|---|---|---|
| dobę | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| DEXA | • | • | • | • | • | |
| HD ARA-C | ↗ ↘ ↗ ↘ | ↗ ↘ | | | | |
| VP-16 | | | ↗ ↘ ↗ ↘ ↗ ↘ | | | |
| PEG L-ASP | | | | | | ↗ |
| nakłucie MTX IT | ↗ | | | | | |
| Biopsja SZPIKU | ↗ | | | | | |
| dobę | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

CO JEST CO?

| | |
|-----------------|--|
| DEXA | DEXAMETHASONE – sterydy doustne (tabletki) – podawane 3x dziennie w dobach 1-5 |
| HD ARA-C | CYTARABINE (CYTOZARY) – chemia dożylna – podawana w 4 wlewach (po 3h) w odstępie 12h w dobach 1 i 2 |
| VP-16 | FTOPOSIDF – chemia dożylna – podawana w 5 wlewach (po 1h) w odstępie 12h w dobach: 3, 4, 5 |
| PEG L-ASP | PEG L-ASPARAGINAZA (ONCASPAN) – chemia dożylna – podawana (przez 2h) w dobie 6 |
| nakłucie MTX IT | METHOTREXATE IT – chemia do kręgosłupa podawana podczas punkcji lędźwiowej w znieczuleniu ogólnym w dobie 1 UWAGA: do 2h po punkcji lędźwiowej należy pozostać w pozycji leżącej |

Źródło: <https://www.bialaczka.org/bloki-hr/>

Protokół III + przejściowe podtrzymywanie HR

Po zakończeniu bloku HR-3', chorzy, którzy nie są kwalifikowani do allo-HSCT, wchodzi w etap reintensyfikacji leczenia, rozpoczynający się od Protokołu III, najszybciej jak to możliwe, gdy spełnią następujące warunki:

- stan ogólny dobry, bez objawów zakażenia;
- rosnąca liczba krwinek oraz granulocyty $\geq 500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

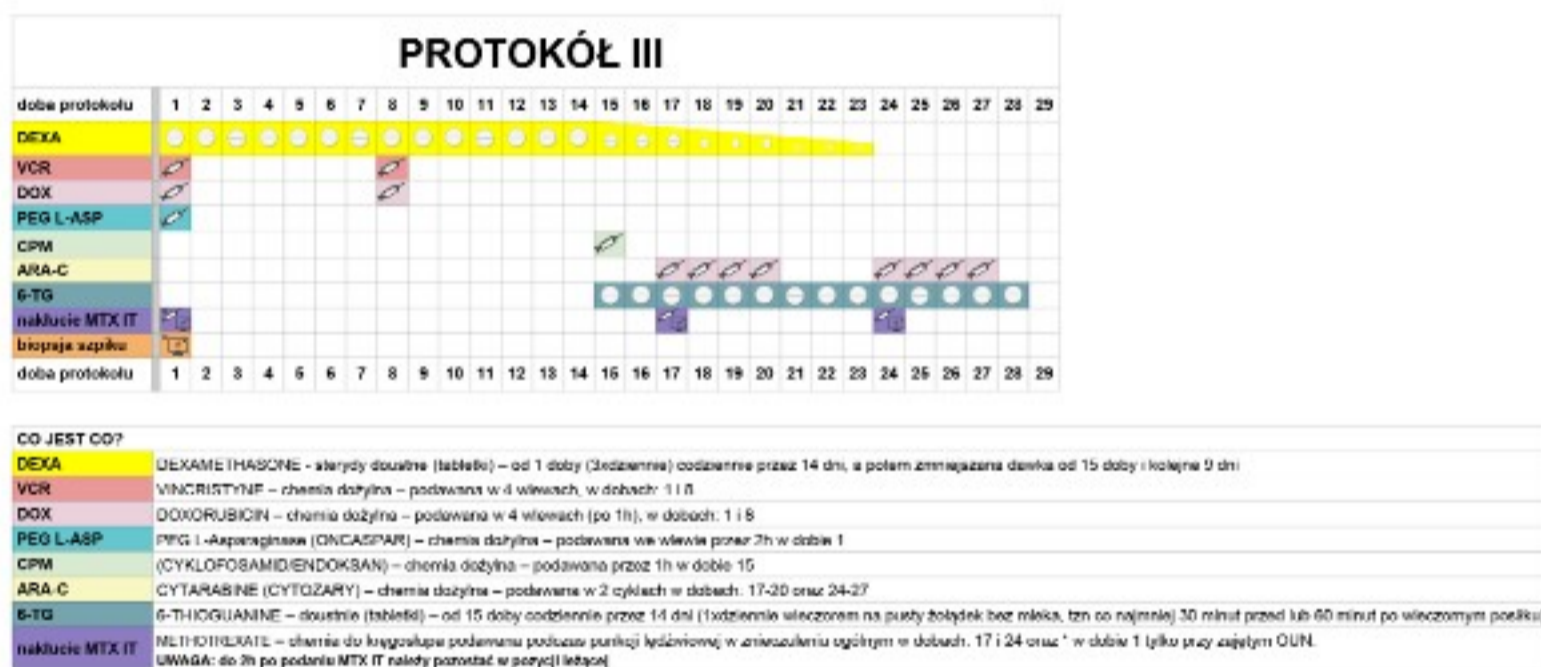
Ten etap leczenia składa się z trzykrotnego powtórzenia terapii w ramach Protokołu III (trwającego 29 dni) oraz dwukrotnego powtórzenia terapii w ramach Przejściowego Podtrzymania (trwającego 4 tygodnie), według następującej kolejności:

- 1-wszy Protokół III;
- 1-wsze Przejściowe Podtrzymanie;
- 2-gi Protokół III;
- 2-gie Przejściowe Podtrzymanie;
- 3-ci Protokół III.

Przerwy pomiędzy wymienionymi etapami powinny trwać 7 dni.

Szczegółowy schemat leczenia w ramach Protokołu III znajduje się na rysunku poniżej.

Rysunek 11.
Schemat leczenia B-ALL wg. Protokołu III



Wymogiem do podania choremu cyklofosfamidu w 15. dobie jest stan ogólny dobry, bez objawów zakażenia, rosnąca liczba krwinek oraz granulocyty $\geq 500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

Źródło: <https://www.bialaczka.org/protokol-iii/>

Do rozpoczęcia leczenia w ramach Przejściowego Podtrzymania, wymagane jest aby chory spełniał następujące warunki:

- stan ogólny dobry, bez objawów zakażenia;
- rosnąca liczba krwinek oraz granulocyty $\geq 500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, AIAT/AspT $< 10 \times \text{GGN}$, bilirubina $< 3 \times \text{GGN}$.

Szczegóły dotyczące leczenia w ramach Przejściowego Podtrzymania przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 12.
Schemat leczenia B-ALL wg. fazy przejściowego podtrzymania HR



Źródło: <https://www.bialaczka.org/protokol-iii/>

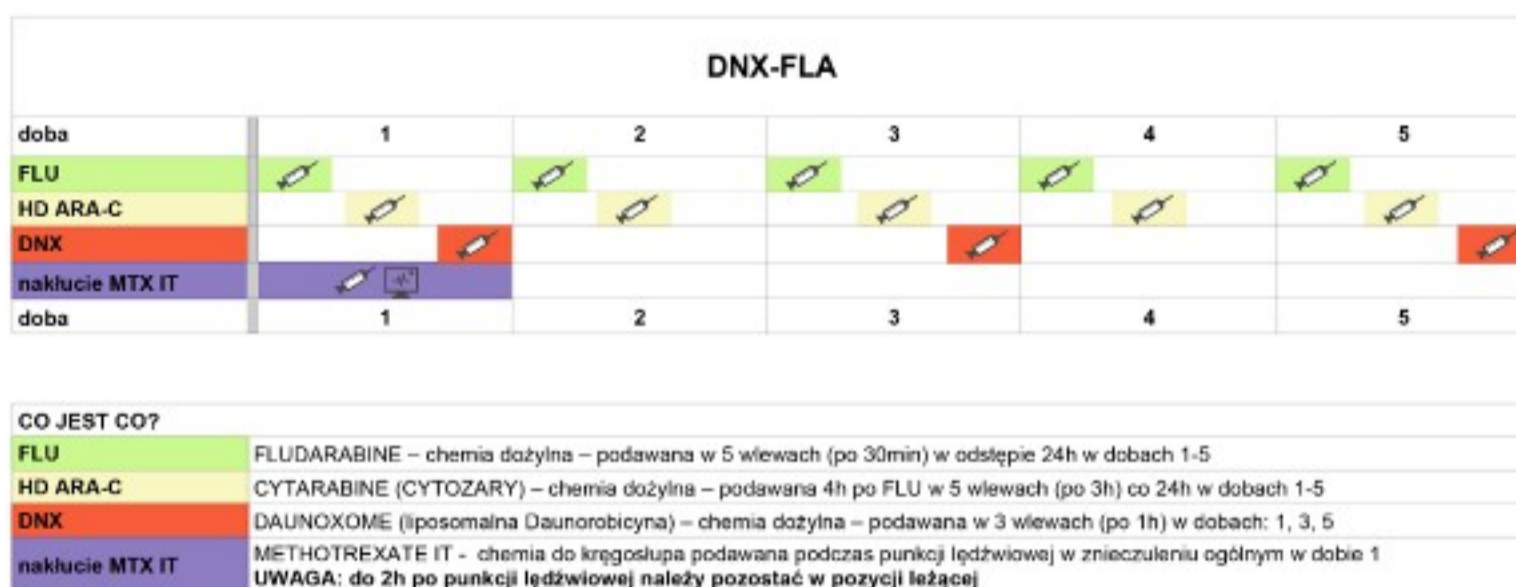
DNX-FLA

Dla chorych, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź po leczeniu w ramach bloków HR, tj. MRD HR $\geq 5 \times 10^{-4}$ przeznaczony jest dodatkowy protokół DNX-FLA przed przystąpieniem do przeszczepienia. Etap ten, rozpoczyna się jak najszybciej jak to możliwe, gdy tylko spełnione są poniższe warunki:

- ogólny dobry stan, bez objawów zakażenia;
- rosnąca liczba krwinek oraz granulocyty $\geq 500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, AlAT/AspT $< 10 \times \text{GGN}$, bilirubina $< 3 \times \text{GGN}$.

Szczegółowe informacje odnośnie leczenia w fazie DNX-FLA znajdują się na rysunku poniżej.

Rysunek 13.
Schemat leczenia B-ALL wg. DNX-FLA



Źródło: <https://www.bialaczka.org/dnx-fla/>

Faza podtrzymująca

Leczenie w ramach fazy podtrzymującej, po zakończeniu protokołu III przebiega analogicznie jak dla chorych z grupy ryzyka SR i MR.

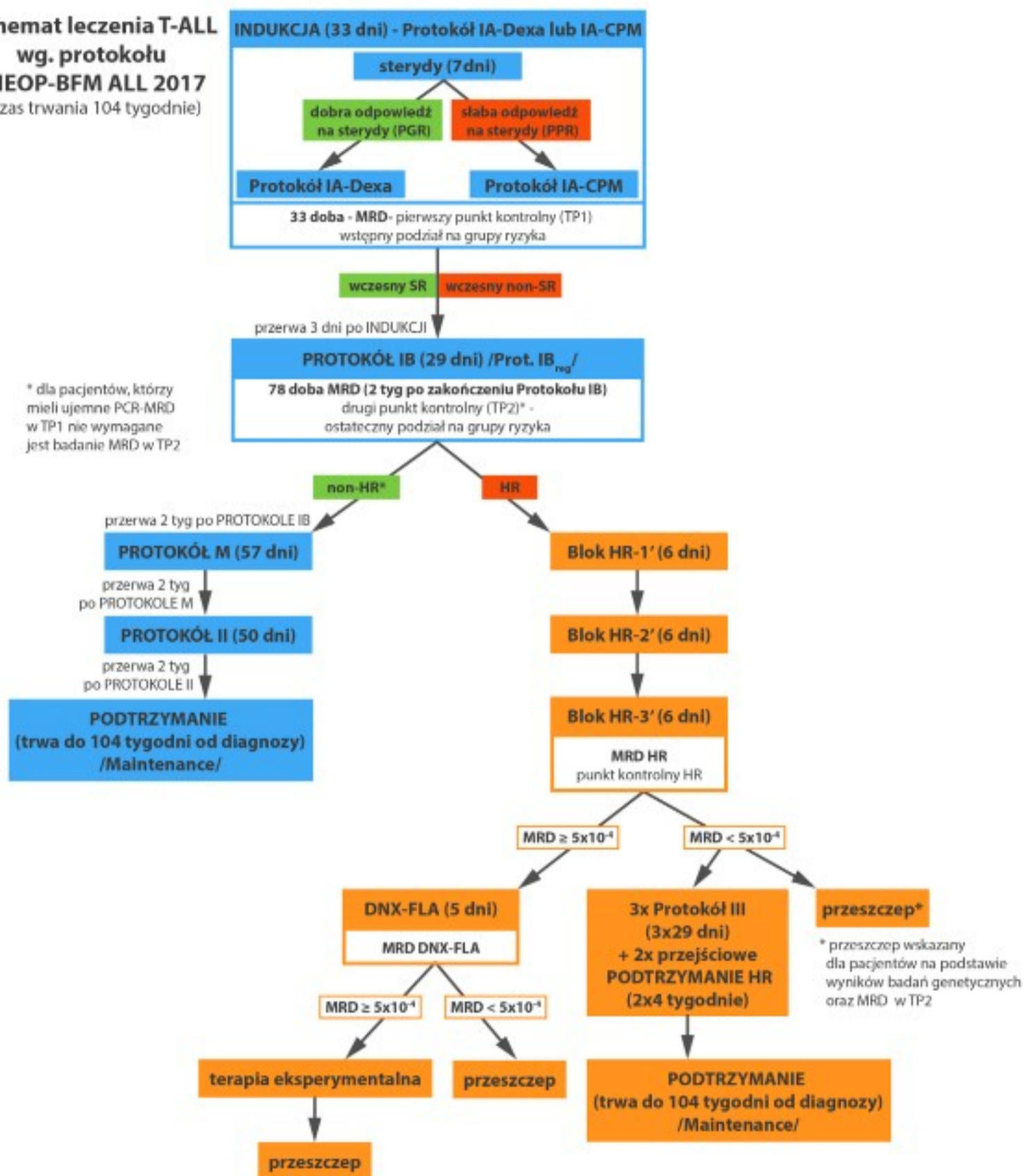
Dodatkowo, do leczenia metotreksatem podawanym dokanałowo kwalifikują się wszyscy chorzy w tej grupie, nawet mimo braku początkowej choroby OUN (status zajęcia OUN: 1 lub 2).

Chorzy na T-ALL

Poniżej znajduje się całościowy schemat leczenia T-ALL u chorych pediatrycznych według AIEOP-BFM ALL 2017.

Rysunek 14.
Schemat leczenia T-ALL wg. protokołu AIEOP-BFM ALL 2017

Schemat leczenia T-ALL
wg. protokołu
AIEOP-BFM ALL 2017
(czas trwania 104 tygodnie)



Źródło: <https://www.bialaczka.org/leczenie-t-all-2017/>

Faza indukcji

Leczenie chorych na T-ALL rozpoczyna się od leczenia przez 7 dni sterydami. W 8 dobie sprawdzana jest odpowiedź na leczenie i w zależności od niej chorzy poddawani są terapii w ramach:

- Protokołu IA-Dexa – chorzy z dobrą odpowiedzią na sterydy (PGR, ang. *Prednisone Good Response*);
- Protokołu IA-CMP – chorzy ze złą odpowiedzią na sterydy (PPR, ang. *Prednisone Poor Response*).

Leczenie chorych w ramach fazy indukcji trwa planowo 33 dni. Stosowane w tej fazie leki obejmują prednizon, deksametazon (tylko u chorych z dobrą odpowiedzią na sterydy w 8. dobie), winkrystynę, daunorubicynę, PEG-asparaginazę, metotreksat, cyklofosfamid (tylko u chorych ze złą odpowiedzią na sterydy w 8. dobie).

Szczegółowe informacje odnośnie leczenia w ramach poszczególnych protokołów znajdują się na schematach poniżej.

- dobry ogólny stan chorego, bez objawów zakażenia;
- odpowiednie parametry krwi, tzn. widoczna tendencja wzrostowa WBC (leukocyty/krwinki białe), granulocyty $\geq 500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

W ramach leczenia w tej fazie stosowane są leki analogiczne dla chorych na B-ALL w fazie krótkiej konsolidacji. Szczegółowe schematy dawkowania przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 16.
Schemat leczenia T-ALL wg. protokołu IB

| PROTOKÓŁ IB dla T-ALL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | IB/1 | | | | | | | | | | | | | | IB/2 _{reg} | | | | | | | | | | | | | | |
| dobę leczenia | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 64 |
| CPM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ARA-C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6-MP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| nakłucie MTX IT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| biopsja szpiku | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| dobę protokołu | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 |

| CO JEST CO? | |
|-----------------|--|
| CPM | (CYKLOFOSAMID / ENDOKSAN) - chemia dożylna - podawana w dobach: 50 i 64. |
| ARA-C | (CYTARABINE / CYTOZARY) - chemia dożylna - podawana w 4 cyklach w dobach: 38-41 oraz 45-48 oraz 52-55 oraz 59-62 |
| 6-MP | (MERKAPTOPURYNA) - chemia doustna (tabletki) - od 1 doby codziennie przez 28 dni. |
| nakłucie MTX IT | METHOTREXATE - chemia do kręgosłupa podawana podczas punkcji lędźwiowej w znieczuleniu ogólnym - w dobach 45 i 57 UWAGA: do 2h po podaniu MTX IT należy pozostać w pozycji leżącej |

Źródło: <https://www.bialaczka.org/protokol-ib-dla-t-all/>

Chorzy z grupy ryzyka non-HR

Protokół M

Po zakończeniu leczenia w ramach Protokołu IB chorzy przystępują do terapii zgodnie z Protokołem M. Warunki jakie muszą spełnić chorzy przed przystąpieniem do leczenia Protokołem M oraz stosowane leki i schematy dawkowania są analogiczne do stosowanych u chorych na B-ALL w grupie ryzyka SR i MR w ramach tego protokołu.

Protokół II

Po 2 tygodniach od zakończenia Protokołu M, chorzy przystępują do leczenia w ramach Protokołu II. Warunki jakie muszą spełnić chorzy przed przystąpieniem do leczenia Protokołem

II oraz stosowane leki i schematy dawkowania są analogiczne do stosowanych u chorych na B-ALL w grupie ryzyka SR i MR w ramach tego protokołu.

Faza podtrzymująca

Po 2 tygodniach od zakończenia Protokołu II chorzy przystępują do leczenia w ramach fazy podtrzymującej. Warunki jakie muszą spełnić chorzy przed przystąpieniem do leczenia w fazie podtrzymującej raz stosowane leki i schematy dawkowania są analogiczne do stosowanych u chorych na B-ALL w grupie ryzyka SR i MR w ramach tego protokołu. Dodatkowo, do leczenia metotreksatem podawanym dokanałowo kwalifikują się chorzy bez początkowej choroby OUN (status zajęcia OUN: 1 lub 2) w wieku <4 lat oraz chorzy z początkową wartością WBC < 100 000/ μ l w wieku \geq 4 lata.

Chorzy z grupy ryzyka HR

Leczenie chorych z grupy ryzyka HR w ramach bloków HR, Protokołu III + przejściowego podtrzymywania HR, DNX-FLA oraz fazy podtrzymującej jest analogiczne jak u chorych na B-ALL w grupie ryzyka HR w ramach wymienionych protokołów. Dodatkowo, do leczenia metotreksatem podawanym dokanałowo kwalifikują się chorzy bez początkowej choroby OUN (status zajęcia OUN: 1 lub 2) w wieku <4 lat.

Protokół EsPhALL2017/COGAALL1631

Leczenie chorych na ALL dzieci, u których wykryto mutację BCR-ALL (chorzy z chromosomem Filadelfia) odbywa się w ramach protokołu EsPhALL2017/COGAALL1631 [cALL POL 2023].

W schemacie tym, zastosowano terapię celowaną za pomocą inhibitora kinaz tyrozynowych – imatynibu. W fazie indukcji remisji, trwającej 8 tygodni, imatynib podaje się razem ze standardową chemioterapią. Po zakończeniu fazy indukcji chorzy zostają przydzieleni do grupy ryzyka SR lub HR. Kwalifikacja do odpowiednich grup odbywa się w oparciu o ocenę MRD (niskie MRD kwalifikuje chorych do grupy SR). Chorzy w grupie SR zostają następnie przydzieleni do jednego z dwóch ramion terapeutycznych – ramię A (schemat EsPhALL), ramię B (schemat COG). Ramiona różnią się między sobą schematami chemioterapii oraz dawkowaniem poszczególnych leków [cALL POL 2023].

Chorzy przydzieleni do grupy HR (wysokie MRD $\geq 5 \times 10^{-4}$) po fazie indukcji remisji przystępują do etapu konsolidacji według schematu EsPhALL oraz przeszczepieniu komórek

krwiotwórczych. U chorych poddanych przeszczepieniu, imatynib podawany jest w okresie od 56. do 365. doby po zabiegu [cALL POL 2023].

9. Spis tabel

| | |
|---|-----------|
| Tabela 1. Podział immunologiczny ALL | 15 |
| Tabela 2. Badania diagnostyczne niezbędne do rozpoznania ALL/LBL oraz oceny zajęcia narządów limfatycznych i pozalimfatycznych | 18 |
| Tabela 3. Badania cytogenetyczne i molekularne niezbędne do ustalenia podtypu ALL z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi..... | 19 |
| Tabela 4. Objawy kliniczne ALL..... | 20 |
| Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących chorych, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na L-asparaginazę | 32 |
| Tabela 6. Zastępczy schemat leczenia <i>Erwinia</i>-asparaginazą w przypadku wystąpienia u chorych reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę według protokołu EsPhALL2017/COGAALL1631 | 50 |
| Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje..... | 58 |
| Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT | 61 |
| Tabela 9. Schemat PICOS | 72 |
| Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 74 |

10. Spis rysunków

| | |
|--|----|
| Rysunek 1. Przebieg hematopoezy | 13 |
| Rysunek 2. Stosowanie PEG-asparaginazy w ramach protokołu chemioterapii AIEOP-BFM ALL 2017 u chorych na B-ALL..... | 47 |
| Rysunek 3. Stosowanie PEG-asparaginazy w ramach protokołu chemioterapii AIEOP-BFM ALL 2017 u chorych na T-ALL..... | 48 |
| Rysunek 4. Schemat leczenia B-ALL wg. protokołu AIEOP-BFM ALL 2017 | 76 |
| Rysunek 5. Schemat leczenia B-ALL wg. protokołu IA-Pred..... | 77 |
| Rysunek 6. Schemat leczenia B-ALL (wczesny non-HR) w fazie krótkiej i rozszerzonej konsolidacji | 79 |
| Rysunek 7. Schemat leczenia B-ALL wg. Protokołu M | 80 |
| Rysunek 8. Schemat leczenia B-ALL wg. Protokołu II | 81 |
| Rysunek 9. Schemat leczenia B-ALL wg. Bloku HR-1' | 84 |
| Rysunek 10. Schemat leczenia B-ALL wg. Bloku HR-2' i HR-3' | 85 |
| Rysunek 11. Schemat leczenia B-ALL wg. Protokołu III | 86 |
| Rysunek 12. Schemat leczenia B-ALL wg. fazy przejściowego podtrzymania HR | 87 |
| Rysunek 13. Schemat leczenia B-ALL wg. DNX-FLA | 88 |
| Rysunek 14. Schemat leczenia T-ALL wg. protokołu AIEOP-BFM ALL 2017 | 89 |
| Rysunek 15. Schemat leczenia T-ALL wg. protokołu IA-Dexa oraz IA-CPM..... | 91 |
| Rysunek 16. Schemat leczenia T-ALL wg. protokołu IB | 92 |

11. Bibliografia

| Referencja | Opis bibliograficzny |
|----------------------|--|
| ACS 2018 | American Cancer Society, Acute Lymphocytic Leukemia Early Detection, Diagnosis, and Types, https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging.html (data dostępu: 07.04.2023 r.) |
| AHS 2022 | Alberta Health Services, Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults, Clinical Practice Guideline LYHE-005 – Version 2, Effective Date: June, 2022, https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe005-all.pdf (data dostępu: 06.04.2023 r.) |
| Anestin 2018 | Anestin A. S., Lippé S., Robaey P. i in., Psychological risk in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with functional health status: A PETALE cohort study, <i>Pediatric Blood & Cancer</i> 2018, 65(11), e27356. |
| AOTMIT 2016 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016 |
| AOTMIT AWA 2016 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> , Analiza Weryfikacyjna, 2016 |
| Białaczka 2020 | https://www.bialaczka.org/diagnozowanie-all-i-ocena-postepow-leczenia-co-to-jest-to-mrd/ (data dostępu: 07.04.2023 r.) |
| Białaczka 2023 | https://www.bialaczka.org/leczenia-wg-all-ic-bfm-2009/ (data dostępu: 27.04.2023 r.) |
| Białaczka B-ALL 2023 | https://www.bialaczka.org/leczenie_b-all_2017/ (data dostępu: 27.04.2023 r.) |
| Białaczka T-ALL 2023 | https://www.bialaczka.org/leczenie-t-all-2017/ (data dostępu: 27.04.2023 r.) |
| Burke 2022 | Burke M. J., Zalewska-Szewczyk B., Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: immunology and clinical consequences, <i>Future Oncology</i> 2022, 18(10), 1285-1299. |
| cALL POL 2023 | Childhood acute lymphoblastic leukemia in Poland, https://call-pol.umed.pl/esphall2017-trial-in-poland/ (data dostępu: 07.04.2023 r.) |
| Cho 2022 | Cho, S., Tromburg, C., Forbes, C. i in., Social adjustment across the lifespan in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL): a systematic review. <i>Journal of Cancer Survivorship</i> , 1-17. |
| ChPL Erwinase® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Erwinase® |
| Clinigen 2022 | Clinigen, Product change name, 2022 |
| CWBK UMED 2023 | Centrum Wsparcia Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, https://cwbk.umed.pl/realizowane-projekty/projekt-interfant-21/ (data dostępu: 27.04.2023 r.) |
| Czogala 2022 | Czogala, M., Rogatko, I., Pawińska-Wąsikowska, K. i in., Monitoring of the treatment with L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia – focus on silent inactivation and its influence on the treatment outcome. <i>Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia</i> , 26 (4): 282-288 |
| Derwich 2021 | Derwich K., Szczepański T., Ostra białaczka limfoblastyczna, <i>Podręcznik Pediatrii MP</i> 2021, https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.71.13.20.1 . |
| Dos Santos 2021 | Dos Santos A. C., Dos Santos J. M. B., da Costa Lima E. i in., L-asparaginase doses number as a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia: A survival analysis study, <i>Cancer Reports</i> 2021, 5(8), e1533 |

| Referencja | Opis bibliograficzny |
|---------------------|---|
| Egler 2016 | Egler R. A., Ahuja S. P., Matloub Y., L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics</i> 2016, 7(2), 62-71. |
| EHA 2016 | van der Sluis I. M., Vrooman L. M., Pieters R., Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation, <i>Haematologica</i> 2016, 101(3), 279 |
| EMA 2017 | European Medicines Agency, Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products, 22 September 2017, 1-43 |
| ESMO 2016 | European Society for Medical Oncology, Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 2016 |
| EsPhALL2017 | EsPhALL2017/COGAALL1631, International phase 3 trial in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) testing imatinib in combination with two different cytotoxic chemotherapy backbones https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2020/08/EsPhALL2017.pdf (data dostępu: 11.04.2023 r.) |
| FDA 2018 | U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry (data dostępu: 11.04.2023 r.) |
| Fluchel 2014 | Fluchel M. N., Kirchoff A. C., Bodson J. i in., Geography and the burden of care in pediatric cancers, <i>Pediatric blood & cancer</i> 2014, 61(11), 1918-1924. |
| Giebel 2011 | Giebel S., Piątkowska-Jakubas B., Adamczyk-Cioch M. i in., Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, <i>Hematologia</i> 2011, 2(1). |
| Gupta 2020 | Gupta S., Wang C., Raetz E. A. i in., Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2020, 38(17), 1897. |
| Henriksen 2014 | Henriksen L. T., Harila-Saari A., Ruud E. i in., PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol, <i>Pediatric blood & cancer</i> 2015, 62(3), 427-433. |
| Higgins 2011 | Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 11.04.2023 r.) |
| Hołowiecki 2022 | Hołowiecki J., Ostre białaczki limfoblastyczne, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.3 . (data dostępu: 06.04.2023 r.), <i>Interna Szczeklika</i> 2022 |
| Inaba 2020 | Inaba H., Mullighan C. G., Pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica</i> 2020, 105(11), 2524. |
| IntReALL SR 2010 | IntReALL SR 2010, International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010, A randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group, Protocol Version 1.8, Date 01.11.2012, Sta, EudraCT Number: 2012-000793-30 |
| Klasyfikacja ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 06.04.2023 r.) |
| Korn 2020 | E. L. Korn, B. Freidlin, <i>Clinical Trial Designs in Oncology</i> , <i>Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)</i> , 2020, https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/disease-free-survival (data dostępu: 11.04.2023 r.) |
| Krawczyk 2017 | Krawczyk K., Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), Oddział Kliniczny Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie 2017 https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170547,ostra-bialaczka-limfoblastyczna-all (data dostępu: 06.04.2023 r.) |

| Referencja | Opis bibliograficzny |
|-----------------------------|---|
| KRN 2019 | Krajowy Rejestr Nowotworów, Białaczka limfatyczna – 2019, Arkusz informacyjny 2022 |
| Kumari 2018 | Kumari R., Kohli A., Malhotra P. i in., Burden of caregiving and its impact in the patients of acute lymphoblastic leukemia, <i>Industrial Psychiatry Journal</i> 2018, 27(2), 249. |
| LLS 2021 | Leukemia & Lymphoma Society, Acute Lymphoblastic Leukemia, https://www.lls.org/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia (data dostępu: 06.04.2023 r.) |
| Mavrea 2021 | Mavrea K., Efthymiou V., Katsibardi K. i in., Cognitive function of children and adolescent survivors of acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis, <i>Oncology Letters</i> 2021, 21(4), 1-1. |
| Mullighan 2012 | Mullighan C. G., The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. <i>Hematology</i> 2010, the American Society of Hematology Education Program Book, 2012(1), 389-396. |
| NCI 2023 | National Cancer Institute, Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq (data dostępu: 06.04.2023 r.) |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 r. |
| | |
| Pieters 2011 | Pieters R., Hunger S. P., Boos J. i in., L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. <i>Cancer</i> , 117(2), 238-249. |
| Princess Maxima Center 2022 | Princess Maxima Center, https://research.prinsesmaximacentrum.nl/en/interfant-21-all (data dostępu: 27.04.2023 r.) |
| Protokół Interfant-06 | SKION, Interfant-06, International Collaborative treatment protocol for infants under one year with acute lymphoblastic or biphenotypic leukemia, |
| Przylądek Nadziei 2023 | Przylądek Nadziei, Nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci – postępowanie i dostępne opcje terapeutyczne, https://przyladeknadziei.pl/nawrot-ostrej-bialaczki-limfoblastycznej-all-u-dzieci-postepowanie-i-dostepne-opcje-terapeutyczne/ (data dostępu: 14.06.2023 r.) |
| PTOHD 2019 | Derwich K., Lejman M., Taha J. i in., Standardy postępowania diagnostycznego w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <i>Przegląd Pediatryczny</i> 2019 |
| PTOK 2020 | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, 2020, 204-241 |
| Pukownik 2014 | Pukownik E., Gil L., Styczyński J., Minimalna choroba resztkowa w ostrych białaczkach u dzieci i dorosłych, <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2014, 45(4), 330-339. |
| Reddick 2010 | Reddick W. E., Conklin H. M., Impact of acute lymphoblastic leukemia therapy on attention and working memory in children, <i>Expert review of hematology</i> 2010, 3(6), 655-659. |
| Rozporządzenie MZ 2023 | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| Sung 2011 | Sung L., Yanofsky R., Klaassen R. J. i in., Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia, <i>International Journal of Cancer</i> 2011, 128(5), 1213-1220. |
| Terwilliger 2017 | Terwilliger T., Abdul-Hay M., Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update, <i>Blood cancer journal</i> 2017, 7(6), e577-e577. |

| Referencja | Opis bibliograficzny |
|--|---|
| Tong 2014 | Tong W. H., Pieters R., Kaspers G. J. i in., A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood, The Journal of the American Society of Hematology</i> 2014, 123(13), 2026-2033. |
| Ustawa 2011 | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696 |
| Vetsch 2018 | Vetsch J., Wakefield C. E., Robertson E. G. i in., Health-related quality of life of survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review, <i>Quality of Life Research</i> 2018, 27, 1431-1443. |
| Vrooman 2016 | Vrooman L. M., Kirov I. I., Dreyer Z. E. i in., Activity and toxicity of intravenous Erwinia asparaginase following allergy to E. coli-derived asparaginase in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia, <i>Pediatric blood & cancer</i> 2016, 63(2), 228-233. |
| Walenciak 2014 | Walenciak J., Zalewska-Szewczyk B., Czynniki warunkujące aktywność terapeutyczną L-asparaginazy, <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2014, 45(1), 35-40. |
| Władysiuk 2014 | Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2014, tom 10, nr 3, 138 –145 |
| Yi 2020 | Yi M., Zhou L., Li A. i in., Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017, <i>Aging (Albany NY)</i> 2020, 12(22), 22869. |
| WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE | |
| EHA 2016 | van der Sluis I. M., Vrooman L. M., Pieters R., Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation, <i>Haematologica</i> 2016, 101(3), 279. |
| HAS 2015 | Haute Autorité de Santé, <i>Brief summary of the Transparency Committee Opinion ERWINASE (Erwinia L-asparaginase), antineoplastic agent</i> , 2015 |
| NCCN 2024 | National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines, Acute Lymphoblastic Leukemia (pediatric) 2024, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf (data dostępu: 07.01.2024 r.) |
| NCI 2024 | National Cancer Institute, Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq (data dostępu: 07.01.2025 r.) |
| PPGLBC 2019 | Zalewska-Szewczyk B., Maciejka-Kembłowska L., Czogała M. i in., Terapeutyczne monitorowanie aktywności asparaginaz – aktualizacja rekomendacji Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <i>Przegląd Pediatryczny</i> 2019 |
| PTAC 2013 | Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, <i>Cancer Treatments Subcommittee of PTAC</i> , 2013 |
| PTAC 2016 | Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, <i>Cancer Treatments Subcommittee of PTAC</i> , 2016 |
| RP AOTMiT 2013 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie leku Erwinase w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.91.0</i> , 2013 |
| RP AOTMiT 2014 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu :leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja</i> |

| Referencja | Opis bibliograficzny |
|----------------|---|
| | <i>nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez Escherichia coli (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego, 2014</i> |
| RP AOTMIT 2016 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 15/2016 z dnia 24 marca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli., 2016</i> |
| RP AOTMIT 2018 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 83/2018 z dnia 17 września 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego – substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z wykazu świadczeń gwarantowanych, 2018</i> |