



**Enrylaze (rekombinowana kryzantaspaza)  
we wskazaniu:  
jako składnik wielolekowego schematu  
chemioterapeutycznego do leczenia ostrej białaczki  
limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*,  
ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (ang. *lymphoblastic  
lymphoma*, LBL) u pacjentów dorosłych i pediatrycznych  
(w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła  
nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy  
pochodzącej z *E. coli*.**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: WS.425.14.2023

Data ukończenia: 22.02.2024 r.

---

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>1</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>4</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>5</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	5
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	5
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	6
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	6
1.5 Ocena siły interwencji.....	6
1.6 Ocena ekonomiczna.....	7
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	8
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	8
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>10</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania.....	11
2.2.2. Diagnostyka .....	11
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	11
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>13</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	13
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	13
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	15
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	16
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	16
3.5 Horizon scanning.....	17
3.6 Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich .....	18
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	18
3.8 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	18
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>20</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	20
4.1.1. Opis metodyki .....	20
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	21
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	22
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>23</b>
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	23
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	23
5.3 Opis badań .....	24

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	25
5.5	Ocena jakości badań.....	28
5.5.1.	Ocena jakości badań wg NICE .....	28
5.5.2.	Opis komparatora.....	28
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	28
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	29
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	29
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	29
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	29
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>30</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	30
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	32
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	35
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>36</b>
7.1	Dane wejściowe do modelu .....	36
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	36
7.2.1.	Założenia .....	36
7.2.2.	Dane wejściowe .....	36
7.2.3.	Wyniki .....	37
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	37
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	40
7.5.	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	41
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>43</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	43
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	43
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	43
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego .....	43
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	43
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	43
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>44</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	44
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	44
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	44
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>46</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>48</b>
11.1.	Fragmenty EPAR .....	48
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	49
11.3.	Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich .....	56
11.4.	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....	62

---

11.5. Strategie wyszukiwania publikacji .....	63
11.6. Diagram selekcji publikacji .....	64
11.7. Strategia wyszukiwania HTA.....	64
11.8. Diagram selekcji HTA.....	65

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> )
<b>ALT/AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AST/AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DNA</b>	kwasy deoksyrybonukleinowe (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
<b><i>E. coli</i></b>	<i>Escherichia Coli</i>
<b>ECOG</b>	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	(ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FAERS</b>	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GBD</b>	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>GGN</b>	górna granica normy
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LBL</b>	chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i> )
<b>MWF</b>	poniedziałek, środa, piątek (ang. <i>Monday, Wednesday, Friday</i> )
<b>NCCN</b>	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NHL</b>	chłoniaki nieziarnicze (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> )
<b>NSAA</b>	nadir aktywności asparaginazy w surowicy (ang. <i>Nadir Serum Asparaginase Activity</i> )
<b>PEG-Asp/(PEG)-asparaginaza</b>	pegylowana asparaginaza
<b>PSURs</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RC-P</b>	rekombinowana L-asparaginaza <i>Erwinia chrysanthemi</i> wytwarzana przez <i>Pseudomonas fluorescens</i> metodą rekombinacji DNA (ang. <i>recombinant Crisantaspase Produced in Pseudomonas Fluorescens</i> )
<b>SAA</b>	aktywność asparaginazy w surowicy (ang. <i>serum asparaginase activity</i> )
<b>TEAE</b>	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i> )
<b>TR TEAE</b>	zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia związane z przyjmowanym leczeniem (ang. <i>treatment-related treatment-emergent adverse event</i> ).
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Enrylaze (10 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań/ infuzji), którego substancją czynną jest rekombinowana kryzantaspaza, został zarejestrowany we wskazaniu: jako składnik wielolekowego schematu chemioterapeutycznego do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*. Lek nie posiada statusu leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

Substancję czynną ocenianej interwencji stanowi rekombinowana L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* wytwarzana przez *Pseudomonas fluorescens* metodą rekombinacji DNA. W 2015 r. dopuszczony do obrotu został lek Erwinase o substancji czynnej: kryzantaspaza (L-asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*, L-asparaginaza Erwinia), którego zarejestrowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem ocenianym w niniejszym opracowaniu analitycznym. Zgodnie z ChPL Enrylaze „Sekwencja aminokwasowa jest identyczna jak w natywnej L-asparaginazie pochodzącej z *Erwinia chrysanthemi* (znanej także jako kryzantaspaza)”.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) i chłoniak limfoblastyczny (LBL) to grupa rzadkich nowotworów złośliwych wywodzących się z prekursorowych komórek B (B-ALL/B-LBL), komórek T (T-ALL/T-LBL) lub zarówno komórek B, jak i T (mieszana linia ALL/LBL). Chłoniak limfoblastyczny jest rzadkim, szybko rosnącym, agresywnym podtypem NHL, najczęściej występującym u nastolatków i młodych dorosłych. ALL/LBL stanowi około 30% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci. Mediana wieku w momencie rozpoznania ALL wynosi 15 lat, a 55,4% pacjentów diagnozuje się w wieku <20 lat. Około 12,3% chorych diagnozowanych jest ≥65 r.ż. Zwiększona częstość występowania związana jest m.in. z wiekiem, narażeniem na chemio- i radioterapię oraz zaburzeniami genetycznymi, w tym zespołem Downa. Pięcioletni wskaźnik przeżywalności u dzieci chorych na ALL/LBL wynosi >85%. Pięcioletnie OS zmniejsza się z wiekiem od 60% u młodych dorosłych, do 20% >65 r.ż. Wg KRN w 2020 r. liczba zachorowań na białaczkę limfocytową (ICD-10: C91) wynosiła ok. 1,7 tys., a liczba zachorowań na chłoniaki niezziarnicze rozlane – ok. 1,4 tys. Dokładne dane dotyczące zachorowalności na ALL/LBL nie są znane. W UE u większości pacjentów, stosuje się standardowy protokół leczenia, w którym L-asparaginaza pochodząca z *E. coli* jest ważnym elementem terapii pierwszego rzutu. Obecnie dostępne są trzy preparaty asparaginazy do stosowania u pacjentów z ALL/LBL: krótko działająca L-asparaginaza pochodząca z *E. coli*, długo działająca pegylowana (PEG)-asparaginaza pochodząca z *E. coli* i krótko działająca L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi*, wskazana dla pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na asparaginazy pochodzące z *E. coli*.

Opcje terapeutyczne wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK i ESMO wymieniają L-asparaginazę oraz pegylowaną asparaginazę jako składnik wielolekowej chemioterapii u osób z ostrą białaczką limfoblastyczną. Nie wspominają jednak o populacji pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*. Dokumenty te zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Enrylaze. Wytyczne NCCN wskazują na zastosowanie w wielolekowych schematach leczenia ALL pegaspargazy lub kalaspargazy. Zaznaczają także, że w przypadku pojawienia się u pacjentów alergii na asparaginazę pochodzącą z *E. coli* lub wystąpienia cichej inaktywacji, rekomendowane jest zastosowanie u chorych rekombinowanej asparaginazy *Erwinia chrysanthemi*.

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT była jedna substancja czynna: kryzantaspaza. Wnioskowane wskazania obejmowały populację zgodną ze wskazaniem ocenianym w niniejszym opracowaniu analitycznym, tj. 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* oraz C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. Technologia ta otrzymała zarówno pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT, jak i pozytywne stanowisko i opinię Rady Przejrzystości. Substancją czynną produktu leczniczego Erwinase jest jednak kryzantaspaza (L-asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*, L-asparaginaza Erwinia), podczas gdy substancją czynną ocenianej interwencji, tj. Enrylaze jest rekombinowana L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* wytwarzana przez *Pseudomonas fluorescens*.

W Polsce refundacji w ocenianym wskazaniu nie podlega żadna substancja czynna. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r., od 1 września 2021 r. zaprzestano refundacji leku Erwinase (kryzantaspaza)

---

z powodu skrócenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku w Polsce. Jednocześnie wskazano, iż w związku z brakiem dostępności leku na terenie Polski możliwa będzie procedura importu docelowego.

Zgodnie z szacunkami własnymi Eksperta populacja chorych w Polsce na ALL wynosi około 30 dzieci rocznie. Z kolei w przypadku LBL są to pojedynczy pacjenci (ok. 5 na rok). Wskazano, że aktualnie w Polsce stosuje się lek Erwinase, bądź nie podaje się L-ASPA. Ekspert zaznaczył również, że leczenie wdrożone z opóźnieniem grozi gorszą skutecznością leczenia. W opinii podkreślono, że istnieją ogromne trudności z dostępnością i refundacją kryzantaspazy. Nie ma obecnie żadnej refundowanej postaci tej substancji czynnej. Ekspert zaznaczył, że w chwili obecnej wydaje się, że oceniana technologia będzie stosowana u wszystkich pacjentów posiadających wskazania.

### 1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków zachorowań na ALL/LBL z alergią lub cichą inaktywacją asparaginazy pochodzącej z *E. coli* oszacowana została na 320 (260–370) osób.

Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 100 (80–110) osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 190 (150–220) osobo-lat.

Ze względu na brak refundowanego komparatora w warunkach Polskich założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Enrylaze u pacjentów dorosłych i pediatrycznych, chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*, oceniano w wieloośrodkowym badaniu II/III fazy.

Badanie rejestracyjne JZP458-201 było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (8/8 pkt), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Enrylaze jest obciążone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora. Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu JZP458-201 jest to, że wszystkie punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.

### 1.5 Ocena siły interwencji

Śmiertelność, jakość życia oraz wyleczenie nie były oceniane w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Enrylaze.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił wskaźnik odpowiedzi, tj. odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową. W kohortach 1a, 1b i 1c odsetek ten był równy odpowiednio 64,3%, 90,9% i 89,8%. W części B badania, tj. rekombinowanej kryzantaspazy podawanej drogą dożylną, potwierdzono NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml u 40% chorych na ALL/LBL. Osiągnięty w badaniu odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową był równy w kohortach: 1a – 69,9%, 1b – 98,8% oraz 1c – 95,9%. 48-godzinny poziom NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml w części B badania potwierdzono wśród 89,8% pacjentów przyjmujących RC-P.

Oznacza to, iż u ponad połowy pacjentów w części A badania uzyskano założony nadir aktywności asparaginazy w surowicy. Odsetek z potwierdzonym z poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml był najwyższy wśród pacjentów kohorty 1b (rekombinowana kryzantaspaza podawana domięśniowo, w dawce 37,5 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek, środę oraz piątek).

W badaniu JZP458-201 oceniano również wskaźnik odpowiedzi wyrażony poprzez odsetek pacjentów z poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml. U 3,6% kohorty 1a, 26% kohorty 1b i 46,9% kohorty 1c osiągnięto poziom



NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml w ostatnich 72 godzinach, a u odpowiednio 50%, 78,3% i 65,3% w kohortach 1a, b i c osiągnięto poziom NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml w ostatnich 48 godzinach (część A badania – RC-P przyjmowany domięśniowo). W części B poziom NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml potwierdzono jedynie przy ostatniej 48-godzinnej ocenie u 16,9% pacjentów.

W części A i B głównego badania rejestracyjnego, odpowiednio 98,2% oraz 98,4% pacjentów doświadczyła jakiegokolwiek TEAE. TEAE 3. lub 4. stopnia potwierdzono u 142 (85%) i 52 (85,2%) uczestników badania przyjmujących rekombinowaną kryzantaspazę domięśniowo (A) oraz dożylnie (B). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano wśród 66,5% populacji części A oraz 65,6% populacji części B.

126 (75,4%) pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję domięśniowo i 55 (90,2%) pacjentów przyjmujących interwencję dożylnie doświadczyło zdarzenia niepożądanego powstałego w trakcie leczenia i związanego z przyjmowanym leczeniem. 28,7% w części A i 47,5% w części B TR TEAEs zostało zakwalifikowanych jako ciężkie.

Odsetki TEAE i TR TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia w części B badania klinicznego i były równe po 32,8%. W części A zdarzenia niepożądane prowadziły do trwałego zaprzestania leczenia przez 23 (13,8%) pacjentów – w 22 przypadkach zdarzenia te były związane z przyjmowanym leczeniem.

Trzech pacjentów (1 w kohorcie 1a i 2 w kohorcie 1b) zmarło w wyniku wystąpienia TEAEs. Wśród pacjentów przyjmujących rekombinowaną kryzantaspazę drogą dożylną nie stwierdzono zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu. Nie odnotowano również śmiertelnego zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowanym leczeniem (TR TEAE).

#### UWAGI ANALITYKÓW:

*Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Enrylaze, dawkowanie w przypadku ocenianej w niniejszym raporcie technologii nie obejmuje dawki 37,5 mg/m<sup>2</sup>, która również podawana była domięśniowo w kohorcie 1b w badaniu rejestracyjnym. Wyniki skuteczności w przypadku tego dawkowania wskazywały na wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli oczekiwany poziom NSAA niż dla dawki 25 mg/m<sup>2</sup>.*

*Ponadto, jednym ze schematów dawkowania opisanym w ChPL jest podanie rekombinowanej kryzantaspazy co 48 godzin, w dawce 25 mg/m<sup>2</sup>. Schemat ten nie był opisany w badaniu JZP458-201, gdzie lek podawany był w poniedziałek, środę i piątek. Warto również zaznaczyć, że dożylna droga podania leku w tej dawce nie została opisana w badaniu rejestracyjnym.*

*Co więcej, główne badanie rejestracyjne nie uwzględniło możliwości naprzemiennego podawania ocenianej technologii dożylnie i domięśniowo. Z tego względu należy zaznaczyć, że zarówno skuteczność kliniczna, jak i bezpieczeństwo nie były oceniane w tej grupie pacjentów.*

## 1.6 Ocena ekonomiczna

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł ok. [redacted] w wariacie I (dawkowanie 25 mg/m<sup>2</sup> co 48 godzin), a koszt terapii w wariacie II (25 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek i środę i 50 mg/m<sup>2</sup> w piątek) był równy ok. [redacted].

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego oraz po przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnej analizy HTA lub zestawienia kosztów przy zastosowaniu leku Enrylaze w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL).

Odnaleziono jednak jedną analizę HTA dla leku Rylaze, opublikowaną przez kanadyjską agencję HTA (CADTH). Przedstawiona przez CADTH analiza farmakoekonomiczna wskazuje na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii w porównaniu z asparaginazą pochodzącą z bakterii *Erwinia*. Dodatkowo CADTH przeprowadziło analizę redukcji cen leku. W porównaniu do asparaginazy z *Erwinia* i przy założeniu strat nadmiaru leku w fiolkach, koszt rekombinowanej kryzantaspazy musiałby zostać zmniejszony o 21% dla pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych oraz o 24% dla pacjentów dorosłych, aby był równoważny kosztowi asparaginazy przy schematach dawkowania opisanych w analizie podstawowej.

Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych z innych krajów dotyczących ocenianej technologii, tj. produktu leczniczego Enrylaze. Odnaleziono jednak jedną rekomendację pozytywną z Kanady (CADTH) oraz jedną trwającą ocenę z Ontario dotyczącą produktu leczniczego Rylaze. CADTH w uzasadnieniu wskazał, iż w badaniu rejestracyjnym wykazano, że dzieci i dorośli leczeni 1 kursem rekombinowanej kryzantaspazy (*i.m.*) osiągnęli odpowiednie wartości aktywności asparaginazy, ze zdarzeniami niepożądanymi, które uznano



---

za możliwe do opanowania. Ponadto w ocenie CADTH Rylaze stanowi zaspokojenie potrzeby zdrowotnej ze względu na niedobór innych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Wszystkie punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone jedynie w ośrodkach położonych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie.
- 68,9% (część A) i 70,5% (część B) populacji w badaniu rejestracyjnym było rasy białej.

Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne JZP458-201 jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł ok. [redacted] w wariacie I (dawkowanie 25 mg/m<sup>2</sup> co 48 godzin), a koszt terapii w wariacie II (25 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek i środę i 50 mg/m<sup>2</sup> w piątek) był równy ok. [redacted].

Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## 1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

Substancję czynną ocenianej interwencji stanowi rekombinowana L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* wytwarzana przez *Pseudomonas fluorescens* metodą rekombinacji DNA. W 2015 r. dopuszczony do obrotu został produkt leczniczy Erwinase o substancji czynnej: kryzantaspaza (L-asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*, L-asparaginaza Erwinia), którego zarejestrowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem ocenianym w niniejszym opracowaniu analitycznym, tj. w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. Zgodnie z ChPL Enrylaze „Sekwencja aminokwasowa jest identyczna jak w natywnej L-asparaginazie pochodzącej z *Erwinia chrysanthemi* (znanej także jako kryzantaspaza)”.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Obwieszczeniu MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, od 1 września 2021 r. zaprzestano refundacji leku Erwinase (crisantasum) w dotychczasowych wskazaniach opisanych przez załączniki C.78.a oraz C.78.b. w ramach katalogu chemioterapii, tj.:

- w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną Lasparaginazę pochodzącą z *E. coli*

- 
- chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18. roku życia z chłoniakami limfoblastycznymi T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*.

Przyczyną braku dalszej refundacji leku Erwinase było skrócenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku w Polsce. Jednocześnie w Obwieszczeniu MZ wskazano, iż w związku z brakiem dostępności leku na terenie Polski możliwa będzie procedura importu docelowego.

W związku z powyższym, w ocenie Analityków Agencji produkt leczniczy Enrylaze nie spełnia warunków technologii o wysokim poziomie innowacyjności.

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna:

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: brak.
- Brak refundowanego komparatora w warunkach polskich.

2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - Śmiertelność, jakość życia oraz wyleczenie nie były oceniane w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Enrylaze
  - U ponad połowy pacjentów w części A (RC-P *i.m.*) badania uzyskano założony nadir aktywności asparaginazy w surowicy.
  - Odsetek z potwierdzonym z poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml był najwyższy wśród pacjentów kohorty 1b (RC-P *i.m.*, w dawce 37,5 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek, środę oraz piątek).
- Bezpieczeństwo:
  - Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano w ponad 60% populacji badania (66,5% części A i 65,6% części B).
  - Trzech pacjentów zmarło w wyniku wystąpienia TEAEs w części A badania. W części B nie stwierdzono zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu. Nie odnotowano również śmiertelnego zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowanym leczeniem.

3. Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie II/III fazy, ocenione na 8/8 pkt. wg narzędzia NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy: brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym, wszystkie punkty końcowe o charakterze parametrów farmakodynamicznych, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 320 (260–370).
- Szacowana populacja w I. roku: 100 (80–110) osobo-lat.
- Szacowana populacja w II. roku (i w okresie stabilnym): 190 (150–220) osobo-lat.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Enrylaze 10 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, 3 fiołki po 0,5 ml, brak numeru GTIN.
<b>Substancja czynna</b>	rekombinowana kryzantapaza
<b>Oceniane wskazania</b>	<p>Produkt leczniczy Enrylaze jest wskazany jako składnik wielolekowego schematu chemioterapeutycznego do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>, ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i>, LBL) u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>.</p> <p>Kod ICD-10: <b>C</b>91.0, <b>C</b>83.5.</p> <p>Kod ICD-11: XH81V3; XH73L9; XH8GG0; XH4KA2; XH24C7; XH2MD9; XH4ZL2; XH7Q12; XH1GQ1; XH7PW5; XH4KS4; XH5BA6; XH8GQ0; XH15T2; XH6TE2; XH6687; XH5EN4; XH8TD6; XH95H2; XH0DU4; XH5J37; XH7T28; XH50W7; XH1D04; XH0KD4; XH8F29.</p> <p>ORPHA: 513, 99860, 99861.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Enrylaze to:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>Co 48 godzin – 25 mg/m<sup>2</sup> domięśniowo lub dożylnie lub</li><li>Poniedziałek/środa/piątek;<ul style="list-style-type: none"><li>25 mg/m<sup>2</sup> domięśniowo w poniedziałek i środę oraz 50 mg/m<sup>2</sup> domięśniowo w piątek; lub</li><li>25 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w poniedziałek i środę oraz 50 mg/m<sup>2</sup> domięśniowo w piątek; lub</li><li>25 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w poniedziałek i środę oraz 50 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w piątek.</li></ul></li></ol> <p><i>Zalecana premedykacja</i> W celu zmniejszenia ryzyka i ciężkości reakcji związanych z wlewem / reakcji nadwrażliwości należy rozważyć premedykację pacjentów przy użyciu paracetamolu, blokera receptora H1 i blokera receptora H2, 30–60 minut przed podaniem produktu leczniczego Enrylaze, gdy jest on podawany dożylnie.</p>
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Mechanizm działania</b>	Asparaginaza to enzym, który katalizuje konwersję aminokwasu L-asparaginy do kwasu L-asparaginowego i amoniaku. Działanie farmakologiczne produktu leczniczego Enrylaze opiera się na zabijaniu komórek białaczki poprzez usunięcie asparaginy z osocza. Komórki białaczki z niską ekspresją syntetazy asparaginy mają obniżoną zdolność syntezy asparaginy i dlatego są zależne od egzogenego źródła asparaginy, koniecznego do przeżycia.
<b>Grupa ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: <b>L</b> 01XX02.
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	15.09.2023 r. Enrylaze 10 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, 3 fiołki po 0,5 ml, EU/1/23/1747/001.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd 5th Floor Waterloo Exchange Waterloo Road Dublin 4 D04 E5W7 Irlandia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Enrylaze [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enrylaze-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enrylaze-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 11.10.2023].

Substancję czynną ocenianej interwencji stanowi rekombinowana L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* wytwarzana przez *Pseudomonas fluorescens* metodą rekombinacji DNA. W 2015 r. dopuszczony do obrotu został produkt leczniczy Erwinase o substancji czynnej: kryzantaspaza (L-asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*, L-asparaginaza Erwinia), którego zarejestrowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem ocenianym w niniejszym opracowaniu analitycznym, tj. w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu

---

pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*<sup>1</sup>. Zgodnie z ChPL Enrylaze „Sekwencja aminokwasowa jest identyczna jak w natywnej L-asparaginazie pochodzącej z *Erwinia chrysanthemi* (znanej także jako kryzantaspaza)”.

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

- Ciężkie reakcje nadwrażliwości na substancję czynną w wywiadzie.
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą: trehalozę dwuwodną, chlorek sodu, wodorotlenek sodu, fosforan disodowy, jednowodny diwodorofosforan sodu, polisorbit 80.
- Ciężkie zapalenie trzustki.
- Ciężkie zapalenie trzustki w wywiadzie w trakcie wcześniejszej terapii asparaginazą.
- Ciężka zakrzepica w wywiadzie w trakcie wcześniejszej terapii asparaginazą.
- Ciężkie zdarzenia krwotoczne w wywiadzie w trakcie wcześniejszej terapii asparaginazą.

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Enrylaze, u pacjentów podczas leczenia kryzantapazą diagnostyka przy kwalifikacji powinna obejmować:

- oznaczenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) i AIAT (aminotransferazy alaninowej);
- oznaczenie poziomu bilirubiny całkowitej;
- wykluczenie ciąży.

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Enrylaze, u pacjentów podczas leczenia kryzantapazą należy monitorować:

- minimalną aktywność asparaginazy w surowicy począwszy od 48 godzin po podaniu dawki (co 48 godzin);
- w przypadku dawkowania w schemacie poniedziałek/środa/piątek minimalną wartość SAA należy oznaczać 72 godziny po dawce piątkowej i przed podaniem kolejnej dawki poniedziałkowej;
- stężenie glukozy;
- pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych hepatotoksyczności.

## 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Enrylaze (10 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań/ infuzji), którego substancją czynną jest rekombinowana kryzantaspaza, został zarejestrowany we wskazaniu: jako składnik wielolekowego schematu chemioterapeutycznego do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*. Lek nie posiada statusu leku sierocowego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

Substancję czynną ocenianej interwencji stanowi rekombinowana L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* wytwarzana przez *Pseudomonas fluorescens* metodą rekombinacji DNA. W 2015 r. dopuszczony do obrotu został lek Erwinase o substancji czynnej: kryzantaspaza (L-asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*, L-asparaginaza Erwinia), którego zarejestrowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem ocenianym

---

<sup>1</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Erwinase <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33546/characteristic>. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipca 2015 r.

---

w niniejszym opracowaniu analitycznym. Zgodnie z ChPL Enrylaze „Sekwencja aminokwasowa jest identyczna jak w natywnej L-asparaginazie pochodzącej z *Erwinia chrysanthemi* (znanej także jako kryzantaspaza)”.

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne<sup>2</sup>

###### Kody ICD-10:

**C91.0** Ostra białaczka limfoblastyczna; **C83.5** Chłoniak (rozlany) limfoblastyczny

###### Kody ICD-11:

**XH81V3** B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS; **XH73L9** B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1; **XH8GG0** B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23); MLL rearranged; **XH4KA2** B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1); **XH24C7** B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy; **XH2MD9** B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy (Hypodiploid ALL); **XH4ZL2** B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH; **XH3GU8** B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1); **XH7Q12** Lymphoid leukaemia, NOS; **XH1GQ1** Lymphatic leukaemia, NOS; **XH7PW5** Lymphocytic leukaemia, NOS; **XH4KS4** Aleukemic lymphoid leukaemia; **XH5BA6** Lymphosarcoma cell leukaemia; **XH8GQ0** Subacute lymphoid leukaemia; **XH15T2** B-cell chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma; **XH6TE2** Adult T-cell leukaemia/lymphoma (HTLV-1 positive); **XH6687** T-cell large granular lymphocytic leukaemia; **XH5EN4** Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells; **XH8TD6** Prolymphocytic leukaemia, NOS; **XH95H2** Prolymphocytic leukaemia, B-cell type; **XH0DU4** Prolymphocytic leukaemia, T-cell type; **XH5J37** Precursor cell lymphoblastic leukaemia, NOS; **XH7T28** Precursor T-cell lymphoblastic leukaemia; **XH50W7** T lymphoblastic leukaemia/lymphoma; **XH1D04** B lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like; **XH0KD4** B lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21; **XH8F29** Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

###### Kody ORPHA:

**ORPHA:513** Ostra białaczka limfoblastyczna; **ORPHA:99860** Ostra białaczka limfocytowa z prekursorowych komórek B; **ORPHA:99861** Ostra białaczka limfocytowa z prekursorowych komórek T; **ORPHA:585877** Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z powtarzalnymi zmianami genetycznymi

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) i chłoniak limfoblastyczny (ang. *lymphoblastic lymphoma*, LBL) to grupa rzadkich nowotworów złośliwych wywodzących się z prekursorowych komórek B (B-ALL/B-LBL), komórek T (T-ALL/T-LBL) lub zarówno komórek B, jak i T (mieszana linia ALL/LBL). Ostra białaczka limfoblastyczna występuje w wyniku złośliwej transformacji i proliferacji niedojrzałych komórek limfoidalnych w szpiku kostnym, krwi obwodowej i innych narządach. Chłoniak limfoblastyczny jest rzadkim, szybko rosnącym, agresywnym podtypem NHL (ang. *non-Hodgkin lymphoma*), najczęściej występującym u nastolatków i młodych dorosłych. Klasyfikacje WHO dotyczące nowotworów limfoidalnych z 2008 i 2016 roku definiują B-ALL/B-LBL i T-ALL/T-LBL jako jedną jednostkę chorobową, zakwalifikowaną jako białaczka, jeśli występuje rozległe zajęcie krwi i szpiku lub jako chłoniak, jeśli proces jest ograniczony do zmiany masowej bez lub z minimalnym zajęciem krwi/szpiku, oraz białaczka/chłoniak, jeśli występują oba.

ALL/LBL stanowi około 30% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci. Mediana wieku w momencie rozpoznania ALL wynosi 15 lat, a 55,4% pacjentów diagnozuje się w wieku <20 lat. Około 12,3% chorych diagnozowanych jest ≥65 r.ż. Zwiększona częstość występowania związana jest m.in. z wiekiem, narażeniem na

<sup>2</sup> EPAR Enrylaze: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023]



---

chemio- i radioterapię oraz zaburzeniami genetycznymi, w tym zespołem Downa. Około 75% pacjentów z B-ALL ma nawracające translokacje chromosomowe lub aneuploidie.

Pięcioletni wskaźnik przeżywalności u dzieci chorych na ALL/LBL wynosi >85%. W grupach niskiego ryzyka 5-letni wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń wynosi >93%. Pięcioletnie OS zmniejsza się z wiekiem od 60% u młodych dorosłych do 20% u dorosłych >65 r.ż.

Według raportu Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 r. liczba zachorowań na białaczkę limfocytową (ICD-10: C91) wynosiła ok. 1,7 tys. przypadków. Natomiast liczba zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane – ok. 1,4 tys.<sup>3</sup> Dokładne dane dotyczące zachorowalności na ALL/LBL nie są znane.

W UE u większości pacjentów, u których zdiagnozowano ALL i LBL stosuje się standardowy protokół leczenia, w którym L-asparaginaza pochodząca z *E. coli* jest ważnym elementem terapii pierwszego rzutu. Obecnie dostępne są trzy preparaty asparaginazy do stosowania u pacjentów z ALL/LBL:

- Krótko działająca L-asparaginaza pochodząca z *E. coli*;
- Długo działająca pegylowana (PEG)-asparaginaza pochodząca z *E. coli*;
- Krótko działająca L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* (crisantaspase) wskazana dla pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na asparaginazy pochodzące z *E. coli*.

### 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.10.2023 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. jako składnik wielolekowego schematu chemioterapeutycznego do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Zarówno wytyczne PTOK, jak i ESMO wymieniają L-asparaginazę oraz pegylowaną asparaginazę jako składnik wielolekowej chemioterapii u osób z ostrą białaczką limfoblastyczną. Nie wspominają jednak o populacji pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*. Warto jednak zaznaczyć, że dokumenty te zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Enrylaze na terenie Unii Europejskiej.

Odnalezione dwa dokumenty wytycznych klinicznych NCCN obejmujące populację osób dorosłych oraz pediatryczną wskazują na zastosowanie w wielolekowych schematach leczenia ALL pegaspargazy lub kalaspargazy. Zaznaczają także, że w przypadku pojawienia się u pacjentów alergii na asparaginazę pochodzącą z *E. coli* lub wystąpienia cichej inaktywacji, rekomendowane jest zastosowanie u chorych rekombinowanej asparaginazy *Erwinia chrysanthemi* (ang. *asparaginase Erwinia chrysanthemi* (*recombinant*)-rywn, ERW-rywn).

---

<sup>3</sup> <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [data dostępu: 11.10.2023].

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Enrylaze i substancja czynna rekombinowana kryzantaspaza nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*, zidentyfikowano następującą rekomendację Prezesa AOTMiT i stanowisko Rady Przejrzystości (Tabela 2).

**Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C91.0), chłoniak limfoblastyczny (ICD-10: C83.5), obejmującego populację w ocenianym wskazaniu**

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
kryzantaspaza				
001/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 roku	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>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/001/SRP/U_9_105_20160323_stanowisko_27_Erwinase_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/001/SRP/U_9_105_20160323_stanowisko_27_Erwinase_w_ref.pdf</a>	„Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, <b>w ramach nowej grupy limitowej.</b> ”
	Rekomendacja nr 15/2016 z dnia 24 marca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/001/RER/RP_15_2016_Erwinase.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/001/RER/RP_15_2016_Erwinase.pdf</a>	„Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302 w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, <b>w ramach nowej grupy limitowej.</b> ”
176/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 244/2016 z dnia 16 sierpnia 2016 roku	C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozlany): w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> .	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/176/ORP/U_324_20160816_opinia_244_Erwinase_off_1_abel.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/176/ORP/U_324_20160816_opinia_244_Erwinase_off_1_abel.pdf</a>	„(...) Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją wyżej wymienionego leku we wskazaniu: ICD-10 C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> ”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT była jedna substancja czynna: kryzantaspaza. W pierwszej ocenie wnioskowane wskazanie obejmowało populację zgodną ze wskazaniem ocenianym w niniejszym opracowaniu analitycznym, tj. 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*. W przypadku kryzantaspazy wydano zarówno pozytywną

---

rekomendację prezesa AOTMiT, jak i pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości. Druga ocena dotyczyła objęcia refundacją produktu leczniczego Erwinase we wskazaniu pozarejestryjnym: C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*, które również obejmuje populację ocenianą w niniejszym opracowaniu analitycznym. Jednakże oceniana przez AOTMiT populacja ograniczona jest jedynie do pacjentów poniżej 18 r.ż. Rada Przejrzystości w swojej opinii uznała za zasadne objęcie refundacją kryzantaspazy w ww. wskazaniu pozarejestryjnym.

Substancją czynną produktu leczniczego Erwinase jest jednak kryzantaspaza (L-asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*, L-asparaginaza Erwinia), podczas gdy substancją czynną ocenianej interwencji, tj. Enrylaze jest rekombinowana L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* wytwarzana przez *Pseudomonas fluorescens*.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
  - Krótko działająca L-asparaginaza pochodząca z *E. coli*;
  - Długo działająca pegylowana (PEG)-asparaginaza pochodząca z *E. coli*;
  - Krótko działająca L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* (kryzantaspaza).
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - L-asparaginaza;
  - Pegaspargaza (PEG/PEG-Asp);
  - Kalaspargaza pegol mknl (Cal-PEG);
  - rekombinowana asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* (ERW-rywn).
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spśród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30.08.2023<sup>4</sup> we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0) i chłoniak (rozlany) limfoblastyczny (C83.5) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak,
- w ramach programu lekowego: brak,
- w ramach chemioterapii: brak.

---

<sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> [dostęp: 18.10.2023]

#### Uwagi Analityków:

Zgodnie z informacjami zawartymi w Obwieszczeniu MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>5</sup> od 1 września 2021 r. zaprzestano refundacji leku Erwinase (crisantaspum) w dotychczasowych wskazaniach opisanych przez załączniki C.78.a oraz C.78.b. w ramach katalogu chemioterapii, tj.:

- w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną Lasparaginazę pochodzącą z *E. coli*
- chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18. roku życia z chłoniakami limfoblastycznymi T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*.

Przyczyną braku dalszej refundacji leku Erwinase było skrócenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku w Polsce. Jednocześnie w Obwieszczeniu MZ wskazano, iż w związku z brakiem dostępności leku na terenie Polski możliwa będzie procedura importu docelowego.

### 3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 17.10.2023 r. Jako słowa kluczowe wykorzystano „Acute Lymphoblastic Leukemia”. W bazie nie odnaleziono wyników wyszukiwania z użyciem słów kluczowych „Lymphoblastic Lymphoma”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania do obszaru terapeutycznego, jakim jest: „asparagine”. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki, nad którymi badania zostały zawieszane lub wycofane, jak również te, nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Odnaleziono 2 produkty lecznicze. Informacje dotyczące tych leków zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Biosimilar Pegasparase (Xbrane)	pegaspargaza	Xbrane Biopharma AB	asparagina	białko	przedkliniczna	bd	bd	N/A	IV, IM
Biosimilar Pegasparase (Pfenex)	pegaspargaza	Jazz Pharmaceuticals plc	asparagina	białko	przedkliniczna	bd	bd	N/A	IV, IM

bd – brak danych; IM- domięśniowo (ang. *intramuscular*); IV – dożylnie (ang. *intravenous*); N/A – not applicable (nie dotyczy)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, dostęp: [17.10.2023].

#### Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 leków, z czego nad 4 badania zostały zakończone i są one dostępne na rynku (Oncaspar, Erwinaze, Asparlas oraz Rylaze), 1 został wycofany z rynku (Elspar) a nad 3 prace zostały zawieszane (PAS-Asparaginase Program, JZP-416 oraz ERY-ASP). Substancją czynną obu wymienionych w tabeli leków jest pegaspargaza. Lekiem o tej samej substancji aktywnej i obszarze terapeutycznym, co oceniana w niniejszym raporcie technologia jest Rylaze, który został zatwierdzony przez FDA.

<sup>5</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r> [dostęp: 08.11.2023].

---

### 3.6 Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

#### Podsumowanie

Zgodnie z szacunkami własnymi Eksperta populacja chorych w Polsce na ALL wynosi około 30 dzieci rocznie. Z kolei w przypadku LBL są to pojedynczy pacjenci (ok. 5 na rok). Wskazano, że aktualnie w Polsce stosuje się lek Erwinase, bądź nie podaje się L-ASPA. Ekspert zaznaczył również, że leczenie wdrożone z opóźnieniem grozi gorszą skutecznością leczenia.

W opinii podkreślono, że istnieją ogromne trudności z dostępnością i refundacją kryzantaspazy. Nie ma obecnie żadnej refundowanej postaci tej substancji czynnej. Ekspert zaznaczył, że w chwili obecnej wydaje się, że oceniana technologia będzie stosowana u wszystkich pacjentów posiadających wskazania.

### 3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Z uwagi na zidentyfikowanie istotnych ograniczeń badania rejestracyjnego, braku danych dotyczących przeżycia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i chłoniakiem limfoblastycznym, analitycy Agencji odstąpili od oszacowania utraconych lat życia związanych z chorobą oraz zyskanych lat życia związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji.

### 3.8 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) i chłoniak limfoblastyczny (ang. *lymphoblastic lymphoma*, LBL) to grupa rzadkich nowotworów złośliwych wywodzących się z prekursorowych komórek B (B-ALL/B-LBL), komórek T (T-ALL/T-LBL) lub zarówno komórek B, jak i T (mieszana linia ALL/LBL). Chłoniak limfoblastyczny jest rzadkim, szybko rosnącym, agresywnym podtypem NHL, najczęściej występującym u nastolatków i młodych dorosłych. ALL/LBL stanowi około 30% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci. Mediana wieku w momencie rozpoznania ALL wynosi 15 lat, a 55,4% pacjentów diagnozuje się w wieku <20 lat. Około 12,3% chorych diagnozowanych jest ≥65 r.ż. Zwiększona częstość występowania związana jest m.in. z wiekiem, narażeniem na chemo- i radioterapię oraz zaburzeniami genetycznymi, w tym zespołem Downa. Pięcioletni wskaźnik przeżywalności u dzieci chorych na ALL/LBL wynosi >85%. Pięcioletnie OS zmniejsza się z wiekiem od 60% u młodych dorosłych do 20% u dorosłych >65 r.ż. Wg KRN w 2020 r. liczba zachorowań na białaczkę limfocytową (ICD-10: C91) wynosiła ok. 1,7 tys. Przypadków, a liczba zachorowań na chłoniaki niezziarnicze rozlane – ok. 1,4 tys. Dokładne dane dotyczące zachorowalności na ALL/LBL nie są znane. W UE u większości pacjentów, stosuje się standardowy protokół leczenia, w którym L-asparaginaza pochodząca z *E. coli* jest ważnym elementem terapii pierwszego rzutu. Obecnie dostępne są trzy preparaty asparaginazy do stosowania u pacjentów z ALL/LBL: krótko działająca L-asparaginaza pochodząca z *E. coli*, długo działająca pegylowana (PEG)-asparaginaza pochodząca z *E. coli* i krótko działająca L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi*, wskazana dla pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na asparaginazy pochodzące z *E. coli*.

Opcje terapeutyczne wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK i ESMO wymieniają L-asparaginazę oraz pegylowaną asparaginazę jako składnik wielolekowej chemioterapii u osób z ostrą białaczką limfoblastyczną. Nie wspominają jednak o populacji pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*. Dokumenty te zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Enrylaze. Wytyczne NCCN wskazują na zastosowanie w wielolekowych schematach leczenia ALL pegaspargazy lub kalaspargazy. Zaznaczają także, że w przypadku pojawienia się u pacjentów alergii na asparaginazę pochodzącą z *E. coli* lub wystąpienia cichej inaktywacji, rekomendowane jest zastosowanie u chorych rekombinowanej asparaginazy *Erwinia chrysanthemi*.

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT była jedna substancja czynna: kryzantaspaza. Wnioskowane wskazania obejmowały populację zgodną ze wskazaniem ocenianym w niniejszym opracowaniu analitycznym, tj. 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* oraz C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. W przypadku kryzantaspazy wydano zarówno pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT, jak i pozytywne stanowisko i opinię Rady Przejrzystości. Substancją czynną produktu leczniczego Erwinase jest jednak kryzantaspaza (L-asparaginaza pochodząca z *Erwinia*



---

*chrysanthem*, L-asparaginaza Erwinia), podczas gdy substancją czynną ocenianej interwencji, tj. Enrylaze jest rekombinowana L-asparaginaza *Erwinia chrysanthem* wytwarzana przez *Pseudomonas fluorescens*.

W Polsce refundacji w ocenianym wskazaniu nie podlega żadna substancja czynna. W Polsce refundacji w ocenianym wskazaniu nie podlega żadna substancja czynna. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r., od 1 września 2021 r. zaprzestano refundacji leku Erwinase (kryzantaspaza) z powodu skrócenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku w Polsce. Jednocześnie wskazano, iż w związku z brakiem dostępności leku na terenie Polski możliwa będzie procedura importu docelowego

Zgodnie z szacunkami własnymi Eksperta populacja chorych w Polsce na ALL wynosi około 30 dzieci rocznie. Z kolei w przypadku LBL są to pojedynczy pacjenci (ok. 5 na rok). Wskazano, że aktualnie w Polsce stosuje się lek Erwinase, bądź nie podaje się L-ASPA. Ekspert zaznaczył również, że leczenie wdrożone z opóźnieniem grozi gorszą skutecznością leczenia. W opinii podkreślono, że istnieją ogromne trudności z dostępnością i refundacją kryzantaspazy. Nie ma obecnie żadnej refundowanej postaci tej substancji czynnej. Ekspert zaznaczył, że w chwili obecnej wydaje się, że oceniana technologia będzie stosowana u wszystkich pacjentów posiadających wskazania.



## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na białaczki (ICD-10: C91, C92, C93 i C95) i chłoniaki nieziarnicze (ICD-10: C82, C83, C84 i C85) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 i 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań w latach 2015-2020 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Ze względu na fakt, że populacja pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmuje zarówno osoby dorosłe, jak i populację pediatryczną, a odsetek ostrej białaczki limfoblastycznej różni się w zależności od wieku chorych, dane w przypadku białaczek dotyczyły pacjentów w dwóch przedziałach wiekowych tj. 0-19 lat oraz 20-85+ lat.

**Tabela 4. Zachorowania na białaczki (ICD-10: C91, C92, C93 i C95) w latach 2015-2020 dla populacji w przedziale wiekowym 0-19**

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba chorych	267	267	250	298	272	326

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 19.10.2023].

**Tabela 5. Zachorowania na białaczki (ICD-10: C91, C92, C93 i C95) w latach 2015-2020 dla populacji w przedziale wiekowym 20-85+**

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba chorych	3 160	2 916	2 985	3 157	3 246	2 559

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 19.10.2023].

**Tabela 6. Zachorowania na chłoniaki nieziarnicze (ICD-10: C82, C83, C84 i C85) w latach 2015-2020 dla populacji w przedziale wiekowym 0-85+**

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba chorych	3 301	3 101	3 242	3 277	3 305	2 975

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 19.10.2023].

**Tabela 7. Prognozowana zapadalność na białaczki w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040 dla populacji w przedziale wiekowym 0-19+**

Rok	2020	2025	2030	2035	2040
Liczba chorych	320	310	288	268	253

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 19.10.2023].

**Tabela 8. Prognozowana zapadalność na białaczki w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040 dla populacji w przedziale wiekowym 20-85+**

Rok	2020	2025	2030	2035	2040
Liczba chorych	4 225	4 575	4 926	5 264	5 526

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 19.10.2023].

**Tabela 9. Prognozowana zapadalność na chłoniaki nieziarnicze w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040**

Rok	2020	2025	2030	2035	2040
Liczba chorych	2 437	2 675	2 917	3 140	3 303

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 19.10.2023].

Ostre białaczki limfatyczne stanowią 80% wszystkich białaczek w przypadku dzieci oraz 20% wszystkich białaczek w przypadku osób dorosłych<sup>6,7</sup>. Z kolei LBL stanowi około 2% wszystkich przypadków NHL<sup>8,9</sup>. Ponadto, u pacjentów w ok. 30% przypadków występuje nadwrażliwość lub cicha inaktywacja na asparaginazy pochodzące z *E. coli*<sup>10,11,12</sup>.

Zgodnie z EPAR Enrylaze, maksymalna liczba kursów terapii wynosiła 15<sup>13</sup>. Natomiast jeden kurs obejmuje dwa tygodnie (6 dawek leku)<sup>14</sup>. Z tego względu przyjęto, że nie dochodzi do kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2, 3 i 4, po czym zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa stopnia 4, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R<sup>2</sup>) osiągnął wartość ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na białaczki oraz chłoniaki nieziarnicze, na lata 2022-2025 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN). Następnie otrzymane wyniki pozwoliły na oszacowanie liczby nowych zachorowań na ALL/LBL. Wyniki oszacowań przedstawione zostały w tabelach poniżej (Tabela 10 i Tabela 11).

**Tabela 10. Liczba nowych zachorowań na białaczki i chłoniaki nieziarnicze na lata 2022-2025**

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	6 166	6 095	6 025	5 954
Globocan	7 207	7 322	7 438	7 556

Zródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 11. Liczba nowych zachorowań na ALL/LBL z alergią lub cichą inaktywacją asparaginazy pochodzącej z *E. coli* na lata 2022-2025**

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	263	262	261	260
Globocan	353	357	361	365

Zródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 320 (260–370; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 320 (260–370; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 190 (150–220; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 100 (80–110; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 190 (150–220; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

<sup>6</sup> K. R. Robin, J. Margolin, D. G. Poplack, The Molecular Basis of Cancer (Third Edition), Chapter 27 - Molecular Genetics of ALL, 2008, 361-370 <https://doi.org/10.1016/B978-141603703-3.10027-5>

<sup>7</sup> D. J. Mohammed et al., The Outcome of Acute Lymphoblastic Leukemia in 109 Adult Iraqi Patients, Indian J Hematol Blood Transfus, 2021, 37(2), 264-270.

<sup>8</sup> H. Yu et al., Prognostic relevance of genetic variations in T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma, Transl Cancer Res, 2019, 8(6), 2485-2495

<sup>9</sup> J. Y. Kim et al., Case series of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma, Blood Res, 2014, 49, 270-274

<sup>10</sup> W. L. Salzer et al., Development of asparaginase *Erwinia chrysanthemi* for the treatment of acute lymphoblastic leukemia, Ann N Y Acad Sci, 2014, 1329, 81-92

<sup>11</sup> R. A. Egler, S. P. Ahuja, Y. Matloub, L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia, J Pharmacol Pharmacother, 2016, 7(2), 62-71

<sup>12</sup> W. Salzar et al., Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia, Leukemia & Lymphoma, 59:8, 1797-1806

<sup>13</sup> EPAR Enrylaze: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023]

<sup>14</sup> [https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/31/NCT04145531/Prot\\_000.pdf](https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/31/NCT04145531/Prot_000.pdf) [dostęp: 12.10.2023].

---

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków zachorowań na ALL/LBL z alergią lub cichą inaktywacją asparaginazy pochodzącej z *E. coli* oszacowana została na 320 (260–370) osób.

Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 100 (80–110) osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 190 (150–220) osobo-lat.

Ze względu na brak refundowanego komparatora w warunkach Polskich założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji rekombinowanej kryzantaspazy przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie:

W wyniku przeszukiwania strony clinicaltrials.gov odnaleziono trzy badania dotyczące rekombinowanej kryzantaspazy (rekombinowanej L-asparaginazy *Erwinia chrysanthemi* wytwarzana przez *Pseudomonas fluorescens*). Badanie NCT04145531 stanowi badanie rejestracyjne (JZP458-201) dla leku Enrylaze i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. NCT04943952 to program rozszerzonego dostępu do rekombinowanej kryzantaspazy dla chorych na ALL/LBL z nadwrażliwością na asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. Oba badania zostały już zakończone. Ostatnie badanie ma status aktywnego, ale już nie rekrutującego. Badanie NCT03117751 wykorzystuje m.in. rekombinowaną kryzantaspazę w leczeniu dzieci chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną i ostrego chłoniaka limfoblastycznego.

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Enrylaze we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 19.10.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5 Strategie wyszukiwania publikacji. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	osoby dorosłe i dzieci chorujące na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	rekombinowana kryzantaspaza, rekombinowana L-asparaginaza <i>Erwinia chrysanthemi</i>	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.3 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Enrylaze.

**Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
JZP458-201 (NCT04145531) <u>Źródło finansowania:</u> Jazz Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> <li>– jednoramienne;</li> <li>– wieloośrodkowe;</li> <li>– faza II/III;</li> <li>– metodą otwartej próby;</li> <li>– hipoteza statystyczna: pierwszorzędowy i kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności zostanie osiągnięty, jeśli dolne granice 95% CI wskaźników odpowiedzi przekroczą 90%;</li> <li>– okres obserwacji: data rozpoczęcia badania: 27.12.2019 r. data zakończenia badania: 13.07.2022 r.</li> </ul>	<p>Osoby dorosłe i dzieci chorujące na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL)/ chłoniaka limfoblastycznego (LBL), u których wystąpiła nadwrażliwość na asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>.</p> <p><u>Liczba pacjentów – 228:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– część A: 167;</li> <li>– część B: 61.</li> </ul> <p><u>Wiek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– mediana: 10 lat (zakres: 1-25);</li> <li>– średnia: A: 10,2 lat (SD: 5,71); B: 10,4 lat (SD: 6,30)</li> </ul> <p><u>Płeć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– mężczyźni: A: 61,7%; B: 59%;</li> <li>– kobiety: A: 38,3%; B: 41%.</li> </ul> <p><u>Rasa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– biała: A: 68,9%; B: 70,5%</li> <li>– żółta: A: 4,2%; B: 4,9%</li> <li>– czarna: A: 13,2%; B: 3,3%.</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u></p> <p><u>Część A badania:</u></p> <p>Kohorta 1a. Rekombinowana kryzantaspaza wytwarzana w <i>Pseudomonas fluorescens</i> (ang. <i>Recombinant Crisantaspase Produced in Pseudomonas Fluorescens</i>, RC-P) podawana domięśniowo, w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek, środę oraz piątek.</p> <p>Kohorta 1b. Rekombinowana kryzantaspaza wytwarzana w <i>Pseudomonas fluorescens</i> podawana domięśniowo, w dawce 37,5 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek, środę oraz piątek.</p> <p>Kohorta 1c. Rekombinowana kryzantaspaza wytwarzana w <i>Pseudomonas fluorescens</i> podawana domięśniowo, w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek i środę oraz w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w piątek.</p> <p><u>Część B badania:</u></p> <p>Rekombinowana kryzantaspaza wytwarzana w <i>Pseudomonas fluorescens</i> podawana dożylnie, w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek i środę oraz w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w piątek.</p> <p>Zarówno dla części A, jak i części B badania, cykl zdefiniowano jako 6 wstrzyknień. Dawki były dobierane na podstawie powierzchni ciała uczestnika i pomiarów wzrostu i masy ciała uczestnika wykonanych przed rozpoczęciem każdego cyklu.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskaźnik odpowiedzi zdefiniowany jako odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA <math>\geq 0,1</math> IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową.</li> <li>• Ocena bezpieczeństwa i tolerancji RC-P podawanego domięśniowo. Zostanie to określone na podstawie wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA <math>\geq 0,1</math> IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową. (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy)</li> <li>• Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA <math>\geq 0,4</math> IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową.</li> <li>• Odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA <math>\geq 0,4</math> IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową.</li> <li>• Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA <math>\geq 0,1</math> IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.</li> <li>• Odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA <math>\geq 0,1</math> IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.</li> <li>• Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA <math>\geq 0,4</math> IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.</li> <li>• Odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA <math>\geq 0,4</math> IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.</li> </ul>

NSAA – Nadir aktywności asparaginazy w surowicy (ang. *Nadir Serum Asparaginase Activity*); SD – odchylenie standardowe

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Enrylaze [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 12.10.2023], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 12.10.2023] oraz protokołu badania rejestracyjnego [https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/31/NCT04145531/Prot\\_000.pdf](https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/31/NCT04145531/Prot_000.pdf) [dostęp: 12.10.2023].

## 5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 14. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Enrylaze

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<p>Pacjenci pediatryczni i dorośli z rozpoznaniem ALL lub LBL.</p>	<p>4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Enrylaze jest wskazany jako składnik wielolekowego schematu chemioterapeutycznego do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>, ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i>, LBL) u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>.</p>
<p><u>Kohorta 1 (część A i część B):</u> Wystąpienie reakcji alergicznej <math>\geq 3</math> stopnia na długo działającą asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> lub wystąpienie cichej inaktywacji. <u>Kohorta 2 (część A):</u> Wystąpienie reakcji alergicznej <math>\geq 2</math> stopnia na długo działającą asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> lub wystąpienie cichej inaktywacji. W przypadku pacjentów z reakcją alergiczną stopnia 2. zaleca się przeprowadzenie testu SAA pod kątem inaktywacji. Definicja inaktywacji: Udokumentowany poziom NSAA w jednym z punktów czasowych (opis poniżej), po zakończeniu wlewu długo działającej asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i> (ale bez klinicznych objawów nadwrażliwości lub reakcji alergicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkt czasowy od 1 godziny do 1 dnia z NSAA <math>&lt; 0,5</math> UI/ml.</li> <li>• Punkt czasowy <math>\leq 7</math> dni z NSAA <math>&lt; 0,3</math> IU/ml.</li> <li>• Punkt czasowy <math>\leq 14</math> dni z NSAA <math>&lt; 0,1</math> j.m./ml.</li> </ul>	<p>4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Enrylaze jest wskazany jako składnik wielolekowego schematu chemioterapeutycznego do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>, ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i>, LBL) u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>.</p> <p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Zalecane monitorowanie</u> Aktywność asparaginazy może różnić się u różnych osób, dlatego należy monitorować minimalne wartości SAA. Po podaniu należy co 48 godzin monitorować minimalną aktywność asparaginazy w surowicy począwszy od 48 godzin po podaniu dawki. W przypadku dawkowania w schemacie poniedziałek/środa/piątek minimalną wartość SAA należy oznaczać 72 godziny po dawce piątkowej i przed podaniem kolejnej dawki poniedziałkowej. Następnie można indywidualnie dostosować schemat dawkowania lub drogę podawania.</p>
<p>Jeden lub więcej kursów leczenia asparaginazą pochodzącą z <i>E. coli</i> (tj. pozwalających na co najmniej 6 dawek RC-P) pozostałych w planie leczenia.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Pacjenci muszą, w opinii badacza, w pełni wyzdrowieć po wcześniejszej reakcji alergicznej na asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>. Pacjenci muszą zakończyć leczenie przeciwhistaminowe, epinefryną i/lub kortykosteroidami w związku z reakcją alergiczną na <math>\geq 24</math> godziny przed podaniem RC-P. Niewykrywalne poziomy SAA (zdefiniowane jako <math>\leq 0,02</math> IU / ml) muszą być również udokumentowane przed włączeniem do badania, z wyjątkiem pacjentów, którzy przed wystąpieniem reakcji otrzymali mniej niż 10% wlewu dożylnego asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Odpowiednia czynność wątroby zdefiniowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubina bezpośrednia <math>\leq 3</math> x GGN;</li> <li>• ALT i AST <math>\leq 5</math> x GGN.</li> </ul>	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Upośledzenie czynności wątroby</u> Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Enrylaze, jeżeli stężenie bilirubiny całkowitej wyniesie w trakcie leczenia od <math>&gt;3</math> do <math>\leq 10</math>-krotności GGN, leczenie można kontynuować po ustąpieniu tej nieprawidłowości. W razie zdarzenia ciężkiego (stężenie bilirubiny całkowitej <math>&gt;10</math>-krotności GGN) leczenie należy przerwać i nie stosować tego leczenia ponownie u pacjentów.</p>



Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji ze swoimi partnerkami od badania przesiewowego, przez cały okres badania i przez 30 dni po podaniu ostatniej dawki RC-P.</p>	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Antykoncepcja</u></p> <p>Antykoncepcję należy stosować w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po otrzymaniu końcowej dawki produktu leczniczego Enrylaze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Enrylaze kobiety powinny wykonać test ciążowy. Ponieważ nie można wykluczyć pośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i produktem leczniczym Enrylaze, pacjentki w wieku 6 rozrodczym podczas leczenia powinny stosować skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji.</p> <p>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u></p> <p>Mężczyźni i kobiety powinni stosować antykoncepcję w trakcie leczenia chemioterapią zawierającą produkt leczniczy Enrylaze. Ponieważ upływ czasu po leczeniu asparaginazą, po którym można bezpiecznie zejść w ciążę lub spłodzić dziecko, jest nieznanym, mężczyźni oraz kobiety powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 3 miesiące po odstawieniu. Ponieważ nie można wykluczyć pośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i produktem leczniczym Enrylaze, pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji podczas przyjmowania leczenia.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Enrylaze kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy. Produktu leczniczego Enrylaze nie stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia i usprawiedliwia potencjalne ryzyko dla płodu. Jeżeli produkt leczniczy jest stosowany w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas otrzymywania produktu leczniczego Enrylaze, kobietę należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.</p>
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Wcześniejsze otrzymanie asparaginazy <i>Erwinia chrysanthemi</i> lub RC-P.	Brak odniesienia w ChPL
Wystąpienie nawrotu ALL lub LBL.	Brak odniesienia w ChPL
Równoczesne otrzymywanie innego badanego środka, w tym samym czasie co RC-P (w ciągu 48 godzin) podczas kursu 1 RC-P.	Brak odniesienia w ChPL
Zapalenie trzustki $\geq 3$ stopnia w wywiadzie.	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Zapalenie trzustki</u></p> <p>Należy odstawić produkt leczniczy Enrylaze u pacjentów z martwiczym lub krwotocznym zapaleniem trzustki.</p> <p>W razie podwyższenia aktywności lipazy lub amylazy <math>&gt;2</math>-krotności GGN lub objawowego zapalenia trzustki należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Enrylaze do czasu unormowania aktywności lipazy do GGN i objawów. Po ustąpieniu zapalenia trzustki można wznowić leczenie produktem leczniczym Enrylaze.</p>
Wcześniejszy epizod krwotoczny związany z asparaginazą $\geq 3$ . stopnia lub zakrzep związany z asparaginazą wymagający leczenia przeciwzakrzepowego, z wyłączeniem epizodów zakrzepowych związanych z cewnikiem.	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Zaburzenia krzepnięcia</u></p> <p>W związku z terapią L-asparaginazą zgłaszano zdarzenia zakrzepowe i krwawienia, w tym zakrzepicę zatoki strzałkowej oraz płucną zatorowość. W przypadku zdarzeń zakrzepowych lub krwotocznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Enrylaze do czasu ustąpienia objawów; po ustąpieniu można wznowić leczenie produktem leczniczym Enrylaze.</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
Występowanie jakiegokolwiek poważnej aktywnej choroby lub współistniejącego stanu chorobowego (zgodnie z decyzją Badacza) lub choroba psychiatryczna uniemożliwiająca podpisanie formularza świadomej zgody lub formularza świadomej zgody przez rodziców, w oczekiwaniu na wymogi instytucjonalne lub w opinii Badacza, uniemożliwia pacjentowi ukończenie jednego kursu RC-P.	Brak odniesienia w ChPL

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Enrylaze: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 11.10.2023] i ChPL Enrylaze [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enrylaze-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enrylaze-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 10.10.2023].

**Podsumowanie:**

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym zostały opisane szerzej niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kryteria uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym.

Protokół badania rejestracyjnego<sup>15</sup> w kryteriach włączenia ujmuje także zdolność pacjenta lub rodziców pacjenta lub opiekunów prawnych pacjenta do zrozumienia oraz podpisania świadomej zgody. Ponadto, z badania wykluczeni zostali pacjenci, którzy w opinii badacza mogą nie być w stanie spełnić wymogów badania w zakresie monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa.

<sup>15</sup> [https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/31/NCT04145531/Prot\\_000.pdf](https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/31/NCT04145531/Prot_000.pdf) [dostęp: 12.10.2023].

## 5.5 Ocena jakości badań

### 5.5.1. Ocena jakości badań wg NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego NCT04145531 (JZP458-201).

Tabela 15. Ocena jakości badania rejestracyjnego wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

### 5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

### 5.5.3. Opis punktów końcowych

#### Główne badanie rejestracyjne NCT04145531 (JZP458-201)

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak punktów końcowych związanych ze śmiertelnością.
- Jakości życia: brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Wyleczenia: brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem.
- Zastępczych punktów końcowych:
  - Wskaźnik odpowiedzi zdefiniowany jako odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową (pierwszorzędowy punkt końcowy).
  - Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).
  - Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową.
  - Odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową.
  - Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.
  - Odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.
  - Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.
  - Odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.
- Bezpieczeństwa:
  - Ocena bezpieczeństwa i tolerancji RC-P podawanego domięśniowo. Zostanie to określone na podstawie wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (pierwszorzędowy punkt końcowy).

---

#### 5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

#### 5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Wszystkie punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Badanie rejestracyjne miało na celu głównie potwierdzenie dawki oraz farmakokinetyki.

#### 5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego.
- Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na wyleczenie choroby.

### 5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Enrylaze u pacjentów dorosłych i pediatrycznych, chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*, oceniano w wielośrodkowym badaniu II/III fazy.

Badanie rejestracyjne JZP458-201 było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (8/8 pkt), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Enrylaze jest obciążone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora. Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu JZP458-201 jest to, że wszystkie punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

#### Główne badanie rejestracyjne NCT04145531 (JZP458-201)

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

#### Część A badania:

**Tabela 16. Proporcje pacjentów z ostatnimi 72- i 48-godzinnymi NSAA  $\geq 0,1$  lub  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P IM**

Poziom NSAA	Punkt czasowy	IM 25 (MW)/ 50 (F) mg/m <sup>2</sup>			IM 37,5 mg/m <sup>2</sup> MWF			IM 25 mg/m <sup>2</sup> MWF		
		N	n (%)	95% CI	N	n (%)	95% CI	N	n (%)	95% CI
$\geq 0,1$ IU/ml	Ostatnie 48 godzin	49	47 (95,9)	90,4; 100,0	83	82 (98,8)	96,4; 100,0	32	31 (96,9)	90,8; 100,0
	Ostatnie 72 godziny	49	44 (89,8)	81,3; 98,3	77	70 (90,9)	84,5; 97,3	28	18 (64,3)	46,5; 82,0
$\geq 0,4$ IU/ml	Ostatnie 48 godzin	49	32 (65,3)	52,0; 78,6	83	65 (78,3)	69,4; 87,2	32	16 (50,0)	32,7; 67,3
	Ostatnie 72 godziny	49	23 (46,9)	33,0; 60,9	77	20 (26,0)	16,2; 35,8	28	1 (3,6)	0,0; 10,4

CI – przedział ufności; F – piątek; IM -domięśniowo; MW – poniedziałek, środa

Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR Enrylaze: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023], str. 48

#### Wskaźnik odpowiedzi (ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA $\geq 0,1$ IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P IM)

##### *Kohorta 1a:*

Gdy RC-P podawano domięśniowo w zamierzonej dawce 25 mg/m<sup>2</sup> MWF, 64,3% (95% CI: 46,5; 82,0) pacjentów osiągnęło poziom NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml w ostatniej 72-godzinnej ocenie podczas pierwszego cyklu leczenia w analizie pośredniej (18 z 28 pacjentów).

##### *Kohorta 1b:*

Gdy RC-P podawano domięśniowo w zamierzonej dawce 37,5 mg/m<sup>2</sup> MWF, 90,9% (95% CI: 84,5; 97,3) pacjentów osiągnęło poziom NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml w ostatniej 72-godzinnej ocenie podczas pierwszego cyklu leczenia w analizie pośredniej (70 z 77 pacjentów).

##### *Kohorta 1c:*

Gdy RC-P podawano domięśniowo w zamierzonej dawce 25 (MW)/ 50 (F) mg/m<sup>2</sup>, 89,8% (95% CI: 81,3; 98,3) pacjentów osiągnęło poziom NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml w ostatniej 72-godzinnej ocenie podczas pierwszego cyklu leczenia w analizie pośredniej (44 z 49 pacjentów). Wynik ten, jak również wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych przy zamierzonym poziomie dawki pozostały niezmienione w analizie końcowej.

#### Wskaźnik odpowiedzi (ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA $\geq 0,1$ IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P IM)

##### *Kohorta 1a:*

Gdy RC-P podawano domięśniowo w dawkach 25 mg/m<sup>2</sup> MWF, 96,9% (95% CI: 90,8; 100,0) pacjentów osiągnęło poziom NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml w ostatniej 48-godzinnej ocenie podczas pierwszego kursu leczenia w analizie pośredniej i końcowej (31 z 32 pacjentów).

##### *Kohorta 1b:*

Gdy RC-P podawano domięśniowo w dawkach 37,5 mg/m<sup>2</sup> MWF, 98,8% (95% CI: 96,4; 100,0) pacjentów osiągnęło poziom NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml w ostatniej 48-godzinnej ocenie podczas pierwszego kursu leczenia w analizie pośredniej i końcowej (82 z 83 pacjentów).

*Kohorta 1c:*

Gdy RC-P podawano domięśniowo w dawkach 25 (MW)/50 (F) mg/m<sup>2</sup>, 95,9% (95% CI: 90,4; 100,0) pacjentów osiągnęło poziom NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml w ostatniej 48-godzinnej ocenie podczas pierwszego kursu leczenia w analizie pośredniej i końcowej (47 z 49 pacjentów).

Wskaźnik odpowiedzi (ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P IM)

*Kohorta 1a:*

Gdy RC-P podawano domięśniowo w dawkach 25 mg/m<sup>2</sup> MWF, 3,6% (95% CI: 0,0; 10,4) pacjentów osiągnęło poziom NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml w ostatnich 72-godzinnych ocenach, odpowiednio, podczas pierwszego cyklu leczenia (1 z 28 pacjentów).

*Kohorta 1b:*

Gdy RC-P podawano domięśniowo w dawkach 37,5 mg/m<sup>2</sup> MWF, 26% (95% CI: 16,2; 35,8) pacjentów osiągnęło poziom NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml w ostatnich 72-godzinnych ocenach, odpowiednio, podczas pierwszego cyklu leczenia (20 z 77 pacjentów).

*Kohorta 1c:*

Gdy RC-P podawano domięśniowo w dawkach 25 (MW)/50 (F) mg/m<sup>2</sup>, 46,9% (95% CI: 33,0; 60,9) pacjentów osiągnęło poziom NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml w ostatnich 72-godzinnych ocenach, odpowiednio, podczas pierwszego cyklu leczenia (23 z 49 pacjentów).

Wskaźnik odpowiedzi (ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P IM)

*Kohorta 1a:*

Gdy JZP-458 podawano IM w dawkach 25 mg/m<sup>2</sup> MWF, 50,0% (95% CI: 32,7; 67,3) uczestników osiągnęło poziomy NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml w ostatnich 48-godzinnych ocenach, odpowiednio podczas pierwszego cyklu leczenia (16 z 32 pacjentów).

*Kohorta 1b:*

Gdy JZP-458 podawano IM w dawkach 37,5 mg/m<sup>2</sup> MWF, 78,3% (95% CI: 69,4; 87,2) uczestników osiągnęło poziomy NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml w ostatnich 48-godzinnych ocenach, odpowiednio podczas pierwszego cyklu leczenia (65 z 83 pacjentów).

*Kohorta 1c:*

Gdy JZP-458 podawano IM w dawkach 25 (MW)/ 50 (F) mg/m<sup>2</sup>, 65,3% (95% CI: 52,0; 78,6) uczestników osiągnęło poziomy NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml w ostatnich 48-godzinnych ocenach, odpowiednio podczas pierwszego cyklu leczenia (32 z 49 pacjentów).

**Część B badania:**

**Tabela 17. Proporcje pacjentów z ostatnimi 72- i 48-godzinnymi NSAA  $\geq 0,1$  lub  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P IV**

Poziom NSAA	Punkt czasowy	IV 25 (MW)/ 50 (F) mg/m <sup>2</sup>		
		N	n (%)	95% CI
$\geq 0,1$ IU/ml	Ostatnie 48 godzin	59	53 (89,8)	82,1; 97,5
	Ostatnie 72 godziny	50	20 (40,0)	26,4; 53,6
$\geq 0,4$ IU/ml	Ostatnie 48 godzin	59	10 (16,9)	7,4; 26,5
	Ostatnie 72 godziny	50	0	-

CI – przedział ufności; F – piątek; IV -dożylnie; MW – poniedziałek, środa

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Enrylaze: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.10.2023], str. 48

Wskaźnik odpowiedzi (ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P IV)

Przy dawkach RC-P IV 25 (MW)/50 (F) mg/m<sup>2</sup> podawanych w schemacie MWF, 40,0% (95% CI: 26,4; 53,6) pacjentów, odpowiednio, osiągnęło poziomy NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml przy ostatniej 72-godzinnej ocenie podczas pierwszego kursu leczenia.



Wskaźnik odpowiedzi (ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P IV)

Przy poziomach dawek RC-P IV podawanych dożylnie w dawkach 25 (MW)/ 50 (F) mg/m<sup>2</sup>, 89,8% (95% CI: 82,1; 97,5) pacjentów osiągnęło poziom NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml w ostatniej 48-godzinnej ocenie podczas pierwszego cyklu leczenia.

Wskaźnik odpowiedzi (ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P IV)

Przy poziomach dawek RC-P podawanych dożylnie w dawkach 25 (MW)/50 (F) mg/m<sup>2</sup>, żaden pacjent nie osiągnął poziomu NSAA  $\geq 1$  IU/ml podczas ostatniej 72-godzinnej oceny w trakcie pierwszego cyklu leczenia.

Wskaźnik odpowiedzi (ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P IV)

Przy poziomach dawek RC-P IV podawanych dożylnie w dawkach 25 (MW)/ 50 (F) mg/m<sup>2</sup>, 16,9% (95% CI: 7,4; 26,5) pacjentów osiągnęło poziomy NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml przy ostatniej 48-godzinnej ocenie podczas pierwszego cyklu leczenia.

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Enrylaze wstępnie zdefiniowana hipoteza dla pierwszorzędowego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (dolny poziom 95% CI przekraczający 90%) została potwierdzona.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa rekombinowanej kryzantaspazy opisany został na podstawie EPAR i ChPL produktu leczniczego Enrylaze, a także komunikatów bezpieczeństwa URPL, FDA (FAERS), VigiAccess, EudraVigilance.

### Główne badanie rejestracyjne NCT04145531 (JZP458-201)

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Enrylaze populacja włączona do analizy bezpieczeństwa w części A badania JZP458-201 składała się z 167 pacjentów: 33 w kohorcie 1a, 83 w kohorcie 1b i 51 w kohorcie 1c. Ponadto 61 pacjentów zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa dla części B. Mediana ukończonych kursów leczenia RC-P wyniosła odpowiednio 15 (zakres: 0; 15) i 3 (zakres: 0; 15) dla części A i B badania rejestracyjnego.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane w badaniu JZP458-201

Zdarzenie niepożądane n (%)	Część A badania			Część A badania – wszyscy pacjenci (N=167)	Część B badania (N=61)
	Kohorta 1a (N=33)	Kohorta 1b (N=83)	Kohorta 1c (N=51)		
Jakiegokolwiek TEAE	32 (97,0)	83 (100)	49 (96,1)	164 (98,2)	60 (98,4)
TEAE 3./4. stopnia	23 (69,7)	73 (88,0)	46 (90,2)	142 (85,0)	52 (85,2)
Ciężkie TEAE	20 (60,6)	57 (68,7)	34 (66,7)	111 (66,5)	40 (65,6)
TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia	3 (9,1)	14 (16,9)	6 (11,8)	23 (13,8)	20 (32,8)
TEAE prowadzące do zgonu	1 (3,0)	2 (2,4)	0	3 (1,8)	0
TR TEAE	21 (63,6)	66 (79,5)	39 (76,5)	126 (75,4)	55 (90,2)
TR TEAE 3./4. stopnia	14 (42,4)	46 (55,4)	28 (54,9)	88 (52,7)	38 (62,3)
Ciężkie TR TEAE	5 (15,2)	28 (33,7)	15 (29,4)	48 (28,7)	29 (47,5)
TR TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia	2 (6,1)	14 (16,9)	6 (11,8)	22 (13,2)	20 (32,8)
TR TEAE prowadzące do zgonu	0	0	0	0	0

TEAE – zdarzenie niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*);

TR TEAE – zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia związane z przyjmowanym leczeniem (ang. *treatment-related treatment-emergent adverse event*).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Enrylaze s. 59 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 16.10.2023].

W części A i B głównego badania rejestracyjnego (JZP458-201) produktu leczniczego Enrylaze, odpowiednio 98,2% oraz 98,4% pacjentów doświadczyła jakiegokolwiek TEAE. TEAE 3. lub 4. stopnia potwierdzono u 142 (85%) i 52 (85,2%) uczestników badania przyjmujących rekombinowaną kryzantaspazę domięśniowo (A) oraz dożylnie (B). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano wśród 66,5% populacji części A oraz 65,6% populacji części B.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w części A badania rejestracyjnego (rekombinowana kryzantaspaza podawana domięśniowo) były: niedokrwistość (54,5%), obniżona liczba płytek krwi (44,9%), zmniejszenie liczby neutrofilii (43,7%) i wymioty (42,5%). W części B (rekombinowana kryzantaspaza podawana dożylnie) pacjenci zgłaszali najczęściej: wymioty (65,6%), nudności (47,5%) i niedokrwistość (37,7%).

126 (75,4%) pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję domięśniowo i 55 (90,2%) pacjentów przyjmujących interwencję dożylnie doświadczyło zdarzenia niepożądanego powstałego w trakcie leczenia i związanego z przyjmowanym leczeniem. 28,7% w części A i 47,5% w części B TR TEAEs zostało zakwalifikowanych jako ciężkie.

TR TEAEs w części A badania JZP458-201, które występowały najczęściej (u  $\geq 10\%$  pacjentów to: nudności (24%), wymioty (23,4%), zmniejszenie liczby neutrofilii (22,2%), niedokrwistość (18%), zmniejszenie apetytu i zwiększenie aktywności AIAT (po 14,4%), zmniejszenie liczby płytek krwi (13,2%), zmęczenie (13,8%), zmniejszenie liczby białych krwinek (11,4%), zwiększenie aktywności AST i ból brzucha (po 10,8%). W części B najczęstszymi (u  $\geq 10\%$  pacjentów) TR TEAEs były: wymioty (59%), nudności (44,3%), zwiększenie aktywności AIAT (18%), nadwrażliwość na lek (16,4%) oraz niedokrwistość i hiperglikemia (po 11,5%).

Odsetki TEAE i TR TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia w części B badania klinicznego i były równe po 32,8%. W części A zdarzenia niepożądane prowadziły do trwałego zaprzestania leczenia przez 23 (13,8%) pacjentów – w 22 przypadkach zdarzenia te były związane z przyjmowanym lekiem.

Trzech pacjentów (1 w kohorcie 1a i 2 w kohorcie 1b) zmarło w wyniku wystąpienia TEAEs, które obejmowały posocznicę, zachyłkowe zapalenie płuc i zespół dysfunkcji wielonarządowej. Wśród pacjentów przyjmujących rekombinowaną kryzantaspazę drogą dożylną nie stwierdzono zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu. Nie odnotowano również śmiertelnego zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowanym leczeniem (TR TEAE).

#### Działania niepożądane wg ChPL Enrylaze

Reakcje niepożądane zgłaszane w badaniu JZP458-201 obrazuje Tabela 19. zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Zidentyfikowane częstotliwości pochodzą od pacjentów (n=228), którzy otrzymali 6 dawek produktu leczniczego Enrylaze wraz z wielolekowym schematem chemioterapeutycznym.

Częstości występowania reakcji niepożądanych są sklasyfikowane jako występujące:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 19. Reakcje niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Enrylaze z chemioterapią wielolekową**

Klasyfikacja układów i narządów	Reakcja niepożądana	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Sepsa	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, gorączka neutropeniczna	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	Bardzo często Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt, hiperglikemia, hipoalbuminemia Hipertrójglicerydemia, hipoglikemia, hiperamonemia	Bardzo często Często
Zaburzenia psychiczne	Lęk Drażliwość	Bardzo często Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy Zakrzepica zatoki strzałkowej górnej	Bardzo często Często Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie Zakrzepica żyły szyjnej, zakrzepica żył głębokich	Często Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, nudności, ból w jamie brzusznej, biegunka Zapalenie trzustki	Bardzo często Często

Klasyfikacja układów i narządów	Reakcja niepożądana	Częstość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Plamisto-grudkowa wysypka, świąd, wysypka, pokrzywka, wysypka rumieniowa	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból w kończynie	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia, gorączka Ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często Często
Badania diagnostyczne	Podwyższone transaminazy i bilirubina we krwi, obniżona liczba krwinek białych, limfocytów i masa ciała	Bardzo często
	Podwyższona kreatynina we krwi, wydłużony czas częściowej trombolastyki po aktywacji, obniżone fibrynogen i antytrombina III	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Stłuczenie Reakcja związana z wlewem	Bardzo często Często

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT na podstawie ChPL Enrylaze s. 7-8 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enrylaze-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enrylaze-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 16.10.2023].

Częstość występowania nadwrażliwości na produkt leczniczy wynosiła 11% i była ona ciężka u 8% pacjentów. Częstość występowania reakcji anafilaktycznej wynosiła 2% i była ona ciężka u wszystkich pacjentów. Reakcje nadwrażliwości obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Enrylaze dożylnie.

Przypadki zapalenia trzustki, w tym zagrażające życiu, były zgłaszane w badaniu klinicznym produktu leczniczego Enrylaze. Częstość występowania zapalenia trzustki wynosiła 7%; częstość występowania 9 ciężkich zapaleń trzustki wynosiła 5%; częstość występowania zagrażającego życiu zapalenia trzustki wynosiła 1%. Częstość zapalenia trzustki prowadzącego do odstawienia produktu w badaniu JZP458-201 wynosiła 5%.

#### Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Enrylaze

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Enrylaze, w dniu 18.10.2023 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych: URPL, FDA (FAERS), VigiAccess oraz EudraVigilance. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej technologii.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 14.11.2023 r.) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rylaze<sup>16</sup>. Substancja czynna oraz zarejestrowane wskazanie leku Rylaze są tożsame z substancją czynną i zarejestrowanym wskazaniem ocenianej technologii. Produkt leczniczy Rylaze został zatwierdzony przez FDA 30.06.2021 r.<sup>17</sup>, jednakże nie odnaleziono informacji, aby uzyskał on pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez EMA. Odnotowano 94 przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases indentified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 30 przypadkach, wśród których 8 było śmiertelnych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥15) dotyczyły: zaburzeń żołądkowo-jelitowych (24), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (20), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (20), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków i zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (po 15). Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się do stosowania rekombinowej kryzantaspazy oraz rekombinowanej kryzantaspazy w połączeniu z innymi substancjami czynnymi m.in.: winkrystyną, metotreksatem, cyklofosfamidem, etopozydem czy doksorubicyną.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 14.11.2023 r., odnaleziono 511 zgłoszeń o działaniach niepożądanych leku Rylaze<sup>18</sup>. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (121 zgłoszeń) m. in.: wymioty (65), nudności (31), ból brzucha (25) czy zapalenie trzustki (20);
- zaburzenia układu odpornościowego (119 zgłoszeń) m. in.: nadwrażliwość (72), reakcja anafilaktyczna (20), nadwrażliwość na lek (12) czy wstrząs anafilaktyczny (10);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (102 zgłoszenia) m. in.: wysypka (34), pokrzywka (33), świąd (21) czy rumień (10).

<sup>16</sup> FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 14.11.2023].

<sup>17</sup> FDA <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-asparaginase-erwinia-chrysanthemi-recombinant-leukemia-and-lymphoma> [dostęp: 14.11.2023].

<sup>18</sup> WHO VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 14.11.2023].

### 6.3 Podsumowanie siły interwencji

Śmiertelność, jakość życia oraz wyleczenie nie były oceniane w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Enrylaze.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił wskaźnik odpowiedzi, tj. odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową. W kohortach 1a, 1b i 1c odsetek ten był równy odpowiednio 64,3%, 90,9% i 89,8%. W części B badania, tj. rekombinowanej kryzantaspazy podawanej drogą dożylną, potwierdzono NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml u 40% chorych na ALL/LBL. Osiągnięty w badaniu odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową był równy w kohortach: 1a – 69,9%, 1b – 98,8% oraz 1c – 95,9%. 48-godzinny poziom NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml w części B badania potwierdzono wśród 89,8% pacjentów przyjmujących RC-P.

Oznacza to, iż u ponad połowy pacjentów w części A badania uzyskano założony nadir aktywności asparaginazy w surowicy. Odsetek z potwierdzonym z poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml był najwyższy wśród pacjentów kohorty 1b (rekombinowana kryzantaspaza podawana domięśniowo, w dawce 37,5 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek, środę oraz piątek).

W badaniu JZP458-201 oceniano również wskaźnik odpowiedzi wyrażony poprzez odsetek pacjentów z poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml. U 3,6% kohorty 1a, 26% kohorty 1b i 46,9% kohorty 1c pacjentów osiągnięto poziom NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml w ostatnich 72 godzinach, a u odpowiednio 50%, 78,3% i 65,3% w kohortach 1a, b i c osiągnięto poziom NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml w ostatnich 48 godzinach (część A badania – RC-P przyjmowany domięśniowo). W części B poziom NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml potwierdzono jedynie przy ostatniej 48-godzinnej ocenie u 16,9% pacjentów.

W części A i B głównego badania rejestracyjnego, odpowiednio 98,2% oraz 98,4% pacjentów doświadczyła jakiegokolwiek TEAE. TEAE 3. lub 4. stopnia potwierdzono u 142 (85%) i 52 (85,2%) uczestników badania przyjmujących rekombinowaną kryzantaspazę domięśniowo (A) oraz dożylnie (B). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano wśród 66,5% populacji części A oraz 65,6% populacji części B.

126 (75,4%) pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję domięśniowo i 55 (90,2%) pacjentów przyjmujących interwencję dożylnie doświadczyło zdarzenia niepożądanego powstałego w trakcie leczenia i związanego z przyjmowanym leczeniem. 28,7% w części A i 47,5% w części B TR TEAEs zostało zakwalifikowanych jako ciężkie.

Odsetki TEAE i TR TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia w części B badania klinicznego i były równe po 32,8%. W części A zdarzenia niepożądane prowadziły do trwałego zaprzestania leczenia przez 23 (13,8%) pacjentów – w 22 przypadkach zdarzenia te były związane z przyjmowanym leczeniem.

Trzech pacjentów (1 w kohorcie 1a i 2 w kohorcie 1b) zmarło w wyniku wystąpienia TEAEs. Wśród pacjentów przyjmujących rekombinowaną kryzantaspazę drogą dożylną nie stwierdzono zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu. Nie odnotowano również śmiertelnego zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowanym leczeniem (TR TEAE).

#### UWAGI ANALITYKÓW:

*Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Enrylaze, dawkowanie w przypadku ocenianej w niniejszym raporcie technologii nie obejmuje dawki 37,5 mg/m<sup>2</sup>, która również podawana była domięśniowo w kohorcie 1b w badaniu rejestracyjnym. Wyniki skuteczności w przypadku tego dawkowania wskazywały na wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli oczekiwany poziom NSAA niż dla dawki 25 mg/m<sup>2</sup>.*

*Ponadto, jednym ze schematów dawkowania opisanym w ChPL jest podanie rekombinowanej kryzantaspazy co 48 godzin, w dawce 25 mg/m<sup>2</sup>. Schemat ten nie był opisany w badaniu JZP458-201, gdzie lek podawany był w poniedziałek, środę i piątek. Warto również zaznaczyć, że dożylna droga podania leku w tej dawce nie została opisana w badaniu rejestracyjnym.*

*Co więcej, główne badanie rejestracyjne nie uwzględniało możliwości naprzemiennego podawania ocenianej technologii dożylnie i domięśniowo. Z tego względu należy zaznaczyć, że zarówno skuteczność kliniczna, jak i bezpieczeństwo nie były oceniane w tej grupie pacjentów.*

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia

- Lek jest stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL:  
"Zalecana dawka produktu leczniczego Enrylaze to:
  - Co 48 godzin – 25 mg/m<sup>2</sup> domięśniowo lub dożylnie  
lub
  - Poniedziałek/środa/piątek:
    - 25 mg/m<sup>2</sup> domięśniowo w poniedziałek i środę oraz 50 mg/m<sup>2</sup> domięśniowo w piątek;  
lub
    - 25 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w poniedziałek i środę oraz 50 mg/m<sup>2</sup> domięśniowo w piątek;  
lub
    - 25 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w poniedziałek i środę oraz 50 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w piątek.

#### Zalecana premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka i ciężkości reakcji związanych z wlewem / reakcji nadwrażliwości należy rozważyć premedykację pacjentów przy użyciu paracetamolu, blokera receptora H1 i blokera receptora H2, 30–60 minut przed podaniem produktu leczniczego Enrylaze, gdy jest on podawany dożylnie".

- Ceny leków podawanych w premedykacji nie wpływają znacząco na koszty terapii, z tego względu nie zostały uwzględnione w oszacowaniu.
- Ze względu na fakt, że lek może być przyjmowany zarówno w populacji osób dorosłych, jak i pediatrycznej, za średnią powierzchnię ciała pacjenta przyjęto średnią powierzchnię ciała wyliczoną na podstawie danych z badania rejestracyjnego tj. 1,254 m<sup>2</sup>.
- Zgodnie z badaniem rejestracyjnym maksymalna liczba kursów terapii wynosiła 15, przy czym jeden kurs odpowiada 6 dawkom RC-P.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Enrylaze, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Na czas pobierania danych z [redacted], dane o cenie leku Enrylaze były dostępne [redacted]. Dostępna cena była [redacted]. Założono, że jest to [redacted], którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli [redacted] na [redacted] użyto średniego kursu NBP z 31.01.2024 r wynoszącego [redacted] za [redacted] (Tabela nr 022/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-31).

#### 7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 20. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za [redacted]	[redacted]	<a href="https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/">https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/</a>
Dawka zalecana na podanie [mg]	31,35	ChPL Enrylaze



Założenie	Wartość	Źródło
Liczba podań w kursie	6	Protokół badania rejestracyjnego
Maksymalna liczba kursów w terapii	15	EPAR Enrylaze
Cena za mg [PLN]		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

### 7.2.3. Wyniki

#### Wariant 1 – 25 mg/m<sup>2</sup> co 48 godzin

Tabela 21. Oszacowanie kosztów terapii lekiem Enrylaze – dawkowanie 25 mg/m<sup>2</sup> co 48 godzin

Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	Dawka [mg/m <sup>2</sup> ]	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w 1 kursie	Liczba kursów w całej terapii	Liczba podań w trakcie trwania terapii	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt [PLN]
A	B	C=AxB	D	E	F=DxE	G=CxF	H	I=GxH
Koszt wg czasu trwania terapii z badania rejestracyjnego								
1,254	25	31,35	6	15	90	2 821,5		
Koszt roczny								
1,254	25	31,35	6	26	156	4 890,6		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Wariant 2 – 25 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek i środę i 50 mg/m<sup>2</sup> w piątek

Tabela 22. Oszacowanie kosztów terapii lekiem Enrylaze – dawkowanie 25 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek i środę i 50 mg/m<sup>2</sup> w piątek

Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	Dawka [mg/m <sup>2</sup> ]	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w 1 kursie	Liczba kursów w całej terapii	Liczba podań w trakcie trwania terapii	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt [PLN]
A	B	C=AxB	D	E	F=DxE	G=CxF	H	I=GxH
Koszt wg czasu trwania terapii z badania rejestracyjnego								
1,254	25	31,35	4	15	60	3 762		
	50	62,7	2		30			
Koszt roczny								
1,254	25	31,35	4	26	104	6 520,8		
	50	62,7	2		52			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 23. Oszacowanie kosztów terapii lekiem Enrylaze

Wariant	Roczny koszt terapii [PLN]		Koszt terapii wg czasu trwania terapii w badaniu rejestracyjnym [PLN]	
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 1	Wariant 2
Minimalny (-20% ceny terapii lekiem Enrylaze)				
Średni				
Maksymalny (+20% ceny terapii lekiem Enrylaze)				

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

## 7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Enrylaze we wskazaniu: do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji



Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 15.11.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7 Strategia wyszukiwania analiz HTA.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: *Enrylaze*, *recombinant crisantaspase*, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Enrylaze.

Odnaleziono jednak jedną analizę HTA dla leku Rylaze, Charakterystykę metodyki oraz wyniki analizy przedstawione zostały w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analizy farmakoekonomicznej dla leku Rylaze**

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p><b>CADTH, 2023</b>  <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0301-Rylaze.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0301-Rylaze.pdf</a></p>	<p>Populacja: dorośli i dzieci w wieku 1 roku i starsi z ALL lub LBL, u których wystąpiła nadwrażliwość na asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>. Populacja została podzielona na 2 podgrupy w zależności od wieku: dzieci i młodzie dorośli (do 25 r. ż.) oraz dorośli pacjenci w wieku ≥25 lat.</p> <p>Typ analizy: CUA oparta na modelu Markowa z trzema stanami wśród dzieci i młodych dorosłych: przeżycie bez zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS), nawrót/nowotwór wtórny, śmierć i dwoma stanami wśród dorosłych: przeżycie bez zdarzeń i śmierć.</p> <p>Perspektywa: Kanadyjski płatnik opieki zdrowotnej</p>	<p>Rekombinowana kryzantaspaza vs. asparaginaza pochodząca z bakterii Erwinia</p>	<p><u>Opracowanie wnioskodawcy</u>  <i>Analiza podstawowa w podgrupie dzieci i młodych dorosłych (do 25 r. ż.):</i>  <b>Efekty zdrowotne:</b>  Rekombinowana kryzantaspaza: 35,40 QALY  Asparaginaza z Erwinii: 35,40 QALY  Inkrementalne QALY: 0  <b>Koszty całkowite:</b>  Rekombinowana kryzantaspaza: 104 994 CAD (≈310 079 PLN*)  Asparaginaza z Erwinii: 84 335 CAD (≈249 067 PLN*)  Inkrementalne koszty: 20 659 CAD (≈61 012 PLN*)  <i>Rekombinowana kryzantaspaza vs. asparaginaza pochodząca z bakterii Erwinia</i>  <b>ICER: Zdominowany (brak wartości ICER) – wyższe koszty, równa skuteczność.</b>  <i>Analiza podstawowa w podgrupie dorosłych pacjentów (≥25 r. ż.):</i>  <b>Efekty zdrowotne:</b>  Rekombinowana kryzantaspaza: 4,09 QALY  Asparaginaza z Erwinii: 4,09 QALY  Inkrementalne QALY: 0  <b>Koszty całkowite:</b>  Rekombinowana kryzantaspaza: 198 173 CAD (≈585 264 PLN*)  Asparaginaza z Erwinii: 155 562 CAD (≈459 421 PLN*)  Inkrementalne koszty: 42 611 CAD (≈125 843 PLN*)  <i>Rekombinowana kryzantaspaza vs. asparaginaza pochodząca z bakterii Erwinia</i>  <b>ICER: Zdominowany (brak wartości ICER) – wyższe koszty, równa skuteczność.</b>  <u>Dodatkowe oszacowania wnioskodawcy:</u>  Analiza scenariuszowa – rekombinowana kryzantaspaza jako jedyna asparaginaza na rynku:  <i>Podgrupa dzieci i młodych dorosłych (do 25 r. ż.):</i></p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	<p>finansowanej ze środków publicznych.</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 1,5%/rok (koszty i korzyści zdrowotne).</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywni (100 lat).</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> badanie JZP458-201, przeprowadzone przez sponsora pośrednie porównanie i wcześniejsze analizy efektywności kosztowej.</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 50 000 CAD/QALY (w porównaniu do BSC).</p>		<p><u>Efekty zdrowotne:</u>  Rekombinowana kryzantaspaza: 35,40 QALY  BSC: 31,63 QALY  Inkrementalne QALY: 3,76 QALY</p> <p><u>Koszty całkowite:</u>  Rekombinowana kryzantaspaza: 104 994 CAD (≈310 079 PLN*)  BSC: 7 236 CAD (≈21 370 PLN*)  Inkrementalne koszty: 97 758 CAD (≈288 709 PLN*)  <i>Rekombinowana kryzantaspaza vs. BSC</i>  <b>ICER: 25 970 CAD/QALY (≈76 697 PLN*/QALY)</b></p> <p><i>Podgrupa dorosłych pacjentów (≥25 r. ż.):</i></p> <p><u>Efekty zdrowotne:</u>  Rekombinowana kryzantaspaza: 4,09 QALY  BSC: 3,15 QALY  Inkrementalne QALY: 0,95 QALY</p> <p><u>Koszty całkowite:</u>  Rekombinowana kryzantaspaza: 198 173 CAD (≈585 264 PLN*)  BSC: 18 803 CAD (≈55 531 PLN*)  Inkrementalne koszty: 179 370 CAD (≈529 733 PLN*)  <i>Rekombinowana kryzantaspaza vs. BSC</i>  <b>ICER: 189 288 CAD/QALY (≈559 024 PLN*/QALY)</b></p> <p><u>Oszacowanie CADTH</u></p> <p><i>Analiza podstawowa w podgrupie dzieci i młodych dorosłych (do 25 r. ż.):</i></p> <p><u>Efekty zdrowotne:</u>  Rekombinowana kryzantaspaza: 35,38 QALY  Asparaginaza z Erwinii: 35,38 QALY</p> <p><u>Koszty całkowite:</u>  Rekombinowana kryzantaspaza: 104 994,03 CAD (≈310 079 PLN*)  Asparaginaza z Erwinii: 84 709,08 CAD (≈250 171 PLN*)  <i>Rekombinowana kryzantaspaza vs. asparaginaza pochodząca z bakterii Erwinia</i>  <b>ICER: Zdominowany (brak wartości ICER) – wyższe koszty, równa skuteczność.</b></p> <p><i>Analiza podstawowa w podgrupie dorosłych pacjentów (≥25 r. ż.):</i></p> <p><u>Efekty zdrowotne:</u>  Rekombinowana kryzantaspaza: 4,08 QALY  Asparaginaza z Erwinii: 4,08 QALY</p> <p><u>Koszty całkowite:</u>  Rekombinowana kryzantaspaza: 198 964,68 CAD (≈587 602 PLN*)  Asparaginaza z Erwinii: 156 222,95 CAD (≈461 373 PLN*)  <i>Rekombinowana kryzantaspaza vs. asparaginaza pochodząca z bakterii Erwinia</i>  <b>ICER: Zdominowany (brak wartości ICER) – wyższe koszty, równa skuteczność.</b></p> <p>Analiza scenariuszowa – rekombinowana kryzantaspaza jako jedyna asparaginaza na rynku:</p> <p><i>Podgrupa dzieci i młodych dorosłych (do 25 r. ż.):</i></p> <p><u>Efekty zdrowotne:</u>  Rekombinowana kryzantaspaza: 35,38 QALY  BSC: 31,62 QALY</p> <p><u>Koszty całkowite:</u>  Rekombinowana kryzantaspaza: 105 359,28 CAD (≈311 158 PLN*)  BSC: 7 242,49 CAD (≈21 389 PLN*)  <i>Rekombinowana kryzantaspaza vs. BSC</i>  <b>ICER: 26 082,99 CAD/QALY (≈77 031 PLN*/QALY)</b></p> <p><i>Podgrupa dorosłych pacjentów (≥25 r. ż.):</i></p> <p><u>Efekty zdrowotne:</u>  Rekombinowana kryzantaspaza: 4,08 QALY  BSC: 3,12 QALY</p> <p><u>Koszty całkowite:</u></p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			Rekombinowana kryzantaspaza: 198 964,68 CAD (≈587 602 PLN*) BSC: 18 812,17 CAD (≈55 558 PLN*) Rekombinowana kryzantaspaza vs. BSC <b>ICER: 188 222,96 CAD/QALY (≈555 879 PLN*/QALY)</b>

BSC – najlepsza opieka podtrzymująca (ang. best supportive care).

Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 15.11.2023 r., wynoszącym: 1,00 CAD= 2,9533 PLN; 221/A/NBP/2023.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Enrylaze. Odnaleziono jednak jedną analizę HTA dla leku Rylaze, opublikowaną przez kanadyjską agencję HTA (CADTH). Przedstawiona przez CADTH analiza farmakoekonomiczna wskazuje na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii w porównaniu z asparaginazą pochodzącą z bakterii *Erwinia*. Dodatkowo CADTH przeprowadziło analizę redukcji cen leku. W porównaniu do asparaginazy z *Erwinia* i przy założeniu strat nadmiaru leku w fiolkach, koszt rekombinowanej kryzantaspazy musiałby zostać zmniejszony o 21% dla pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych oraz o 24% dla pacjentów dorosłych, aby był równoważny kosztowi asparaginazy przy schematach dawkowania opisanych w analizie podstawowej.

#### 7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Enrylaze we wskazaniu: do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.11.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Enrylaze, recombinant crisantaspase*. W wyniku wyszukiwania z zastosowanymi słowami kluczowymi, nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych, dotyczących ocenianej technologii.

Odnaleziono jednak 1 rekomendację pozytywną oraz 1 trwającą ocenę dla leku Rylaze, którego substancja czynna oraz wskazanie refundacyjne jest tożsame z technologią ocenianą w niniejszym raporcie. Szczegóły przedstawiono dotyczące rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Rylaze

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<p><b>Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) 2023</b></p> <p><a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0301%20Rylaze%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0301%20Rylaze%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf</a></p>	<p>Jako składnik wielolekowego schematu chemioterapeutycznego do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u dorosłych i dzieci w wieku 1 roku lub starszych, u których rozwinęła się nadwrażliwość na asparaginazę pochodzącą z <i>Escherichia coli</i></p>	<p>Pozytywna.</p>	<p><b>Treść:</b> CADTH zaleca, aby Rylaze był refundowany przez publiczne plany lekowe jako składnik wieloskładnikowego schematu chemioterapeutycznego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u dorosłych i dzieci w wieku 1 roku lub starszych, u których rozwinęła się nadwrażliwość na asparaginazę pochodzącą z <i>Escherichia coli</i>, jeśli spełnione są określone warunki.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W badaniu jednoramiennym wykazano, że dzieci i dorośli z ALL lub LBL oraz nadwrażliwością lub cichą inaktywacją asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i> leczonych 1 kursem (6 dawek) rekombinowanej kryzantaspazy domięśniowo (IM) osiągnęła odpowiednie wartości aktywności asparaginazy, ze zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za możliwe do opanowania i w ramach oczekiwanej częstości szkód obserwowanych u pacjentów z ALL lub LBL.</p> <p>Rylaze zaspakaja ważną potrzebę w kanadyjskim krajobrazie ze względu na niedobór innych opcji u pacjentów z nadwrażliwością lub cichą inaktywacją asparaginazy. W oparciu o ocenę CADTH, nie ma wystarczających dowodów ekonomicznych, aby określić czy Rylaze reprezentuje dobrą wartość dla systemu opieki zdrowotnej w publicznej cenie katalogowej w porównaniu z innymi pochodnymi asparaginazy <i>Erwinia chrysanthemi</i> (EDA). Na podstawie publicznych cen katalogowych, szacuje się, że Rylaze będzie kosztować publiczne plany lekowe ok. 2,7 mln USD w ciągu najbliższych 3 lat, jeśli porównywalna EDA pozostanie dostępna i 26,8 mln USD, jeśli pochodna EDA nie będzie dostępna.</p>
<p><b>Ministry of Health and Long-term Care Ontario 2022</b></p> <p><a href="https://www.health.gov.on.ca/en/pro/program_s/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/Rylaze.pdf">https://www.health.gov.on.ca/en/pro/program_s/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/Rylaze.pdf</a></p>	<p>Jako składnik wieloskładnikowego schematu chemioterapeutycznego do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u dorosłych i pediatrycznych pacjentów w wieku 1 roku lub starszych, u których rozwinęła się nadwrażliwość na asparaginę <i>E.coli</i>.</p>	<p>W trakcie oceny.</p>	<p><b>Status oceny:</b> Zgłoszenie kompletne i w trakcie oceny – Producent spełnił wszystkie wymagania, aby kontynuować ocenę leku i ocena złożonego wniosku dotyczącego leku jest w toku.</p> <p>Data złożenia wniosku: 12.10.2022; Data zakończenia składania wniosku: 13.12.2022; Status finansowania: nieznan.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

#### Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Enrylaze. Odnaleziono jednak jedną rekomendację pozytywną z Kanady (CADTH) oraz jedną trwającą ocenę z Ontario dotyczącą produktu leczniczego Rylaze. CADTH w uzasadnieniu wskazał, iż w badaniu rejestracyjnym wykazano, że dzieci i dorośli leczeni 1 kursem rekombinowanej kryzantaspazy (*i.m.*) osiągnęli odpowiednie wartości aktywności asparaginazy, ze zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za możliwe do opanowania. Ponadto w ocenie CADTH Rylaze stanowi zaspokojenie potrzeby zdrowotnej ze względu na niedobór innych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu.

### 7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł [ ] w wariacie I (dawkowanie 25 mg/m<sup>2</sup> co 48 godzin), a koszt terapii w wariacie II (25 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek i środę i 50 mg/m<sup>2</sup> w piątek) był równy [ ]

---

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego oraz po przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnej analizy HTA lub zestawienia kosztów przy zastosowaniu rekombinowanej kryzantaspazy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL).

Odnaleziono jednak jedną analizę HTA dla leku Rylaze, opublikowaną przez kanadyjską agencję HTA (CADTH). Przedstawiona przez CADTH analiza farmakoekonomiczna wskazuje na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii w porównaniu z asparaginazą pochodzącą z bakterii *Erwinia*. Dodatkowo CADTH przeprowadziło analizę redukcji cen leku. W porównaniu do asparaginazy z *Erwinia* i przy założeniu strat nadmiaru leku w fiolkach, koszt rekombinowanej kryzantaspazy musiałby zostać zmniejszony o 21% dla pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych oraz o 24% dla pacjentów dorosłych, aby był równoważny kosztowi asparaginazy przy schematach dawkowania opisanych w analizie podstawowej.

Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych z innych krajów dotyczących ocenianej technologii, tj. produktu leczniczego Enrylaze. Odnaleziono jednak jedną rekomendację pozytywną z Kanady (CADTH) oraz jedną trwającą ocenę z Ontario dotyczącą produktu leczniczego Rylaze. CADTH w uzasadnieniu wskazał, iż w badaniu rejestracyjnym wykazano, że dzieci i dorośli leczeni 1 kursem rekombinowanej kryzantaspazy (*i.m.*) osiągnęli odpowiednie wartości aktywności asparaginazy, ze zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za możliwe do opanowania. Ponadto w ocenie CADTH Rylaze stanowi zaspokojenie potrzeby zdrowotnej ze względu na niedobór innych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu.

---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Wszystkie punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone jedynie w ośrodkach położonych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie.
- 68,9% (część A) i 70,5% (część B) populacji w badaniu rejestracyjnym było rasy białej.

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

### 8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne JZP458-201 jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł [redacted] w wariacie I (dawkowanie 25 mg/m<sup>2</sup> co 48 godzin), a koszt terapii w wariacie II (25 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek i środę i 50 mg/m<sup>2</sup> w piątek) był równy [redacted].

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.



---

## 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1. Populacja docelowa

Pacjenci dorośli i pediatryczni (w wieku 1 miesiąc i starsi) chorujący na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (ang. *lymphoblastic lymphoma*, LBL), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Wskaźnik odpowiedzi zdefiniowany jako odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową.
- Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową.
- Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową.
- Odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową.
- Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.
- Odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.
- Odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.
- Odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną.

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Oczekiwany odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową [%]:
  - W schemacie 25 mg/m<sup>2</sup> MWF: 64,0;
  - W schemacie 25 (MW)/ 50 (F) mg/m<sup>2</sup>: 89,5.
- Oczekiwany odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową [%]:
  - W schemacie 25 mg/m<sup>2</sup> MWF: 96,5;
  - W schemacie 25 (MW)/ 50 (F) mg/m<sup>2</sup>: 95,5.
- Oczekiwany odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową [%]:
  - W schemacie 25 mg/m<sup>2</sup> MWF: 50,0;
  - W schemacie 25 (MW)/ 50 (F) mg/m<sup>2</sup>: 65,0.
- Oczekiwany odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą domięśniową [%]:
  - W schemacie 25 mg/m<sup>2</sup> MWF: 3,5;
  - W schemacie 25 (MW)/ 50 (F) mg/m<sup>2</sup>: 46,5.
- Oczekiwany odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną [%]: 89,5.
- Oczekiwany odsetek uczestników z ostatnim 72-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną [%]: 40,0.

- 
- Oczekiwany odsetek uczestników z ostatnim 48-godzinnym poziomem NSAA  $\geq 0,4$  IU/ml podczas pierwszego kursu RC-P podawanego drogą dożylną [%]:16,5.

## 10. PIŚMIENNICTWO

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2023** Canada's Drug and Health Technology Agency, *CADTH Reimbursement Review Crisantaspase Recombinant (Rylaze)*, Canadian Journal of Health Technologies, July 2023, Volume 3, Issue 7. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0301-Rylaze.pdf>
- CADTH 2023** Canada's Drug and Health Technology Agency, *CADTH Reimbursement Recommendation Crisantaspase Recombinant (Rylaze)*, Canadian Journal of Health Technologies, May 2023, Volume 3, Issue 5. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0301%20Rylaze%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf>
- ESMO 2016** D. Hoelzer et al., Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27, 2016, v69-v82 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31639-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31639-4/pdf)
- Ministry of Health and Long-term Care Ontario 2022** Ministry of Health and Long-term Care Ontario, *Ministry of Health, Health Programs and Delivery Division, Drug Submission Status CRISANTASPASE RECOMBINANT*, Updated: December 13, 2022. [https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug\\_submissions/subm\\_stat\\_reports/pdf/Rylaze.pdf](https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/Rylaze.pdf)
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2024 – August 17, 2023 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ped\\_all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf)  
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3.2023 – October 09, 2023 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)
- PTOK 2020** A. Czyż, S. Giebel, Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok, Tom 2, Aktualizacja w dniu 26.05.2020 [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.4.%20Ostra\\_bialaczka\\_limfoblastyczna\\_i\\_chloniaki\\_limfoblastyczne\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.4.%20Ostra_bialaczka_limfoblastyczna_i_chloniaki_limfoblastyczne_200520.pdf)

### Pozostałe publikacje

- Biomedtracker** <https://www.biomedtracker.com/>
- ChPL Enrylaze** Charakterystyka Produktu Leczniczego Enrylaze [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enrylaze-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enrylaze-epar-product-information_pl.pdf)
- ChPL Erwinase** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erwinase <https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33546/characteristic>
- Egler 2016** R. A. Egler, S. P. Ahuja, Y. Matloub, L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia, *J Pharmacol Pharmacother*, 2016, 7(2), 62-71
- EPAR Enrylaze** European Public Assessment Report Enrylaze [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków, <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html>
- FAERS** FDA Adverse Event Reporting System, <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
- FDA 2021** Food and Drug Administration, *FDA approves asparaginase erwinia chrysanthemi (recombinant) for leukemia and lymphoma*, 07.01.2021. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-asparaginase-erwinia-chrysanthemi-recombinant-leukemia-and-lymphoma>
- Globocan** <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
- Kim 2014** J. Y. Kim et al., Case series of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma, *Blood Res*, 2014, 49, 270-274
- KRN** <http://onkologia.org.pl/>  
<https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
- Mohammed 2021** D. J. Mohammed et al., The Outcome of Acute Lymphoblastic Leukemia in 109 Adult Iraqi Patients, *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2021, 37(2), 264-270.
- NBP 2023** Narodowy Bank Polski, Kursy walut, Tabela nr 221/A/NBP/2023z dnia 2023-11-15, <https://www.nbp.pl>
- NCT03117751** [https://clinicaltrials.gov/study/NCT03117751?term=Asparaginase%20Erwinia%20chrysanthemi%20\(recombinant\)&rank=5](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03117751?term=Asparaginase%20Erwinia%20chrysanthemi%20(recombinant)&rank=5)
- NCT04145531** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04145531?term=crisantaspase&page=2&rank=11>
- NCT04943952** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04943952?term=crisantaspase&rank=3>
- Obwieszczenie MZ 20.08.2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r>
- Obwieszczenie MZ 30.08.2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu->

[refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r](#)

<b>ORP_244_2016_Erwinase</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 244/2016 z dnia 16 sierpnia 2016 roku w sprawie objęcia refundacją Erwinase (crisantaspasum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/176/ORP/U_324_20160816_opinia_244_Erwinase_off_label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/176/ORP/U_324_20160816_opinia_244_Erwinase_off_label.pdf</a>
<b>Protokół badania</b>	Protokół badania rejestracyjnego JZP458-201 <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/31/NCT04145531/Prot_000.pdf">https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/31/NCT04145531/Prot_000.pdf</a>
<b>Rabin 2008</b>	K. R. Rabin, J. Margolin, D. G. Poplack, The Molecular Basis of Cancer (Third Edition), Chapter 27 - Molecular Genetics of ALL, 2008, 361-370 <a href="https://doi.org/10.1016/B978-141603703-3.10027-5">https://doi.org/10.1016/B978-141603703-3.10027-5</a>
<b>Rp_15_2016_Erwinase</b>	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 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> . <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/001/REK/RP_15_2016_Erwinase.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/001/REK/RP_15_2016_Erwinase.pdf</a>
<b>Salzer 2014</b>	W. L. Salzer et al., Development of asparaginase Erwinia chrysanthemi for the treatment of acute lymphoblastic leukemia, Ann N Y Acad Sci, 2014, 1329, 81-92
<b>Salzer 2018</b>	W. Salzar et al., Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia, Leukemia & Lymphoma, 59:8, 1797-1806
<b>SRP_27_2016_Erwinase_w_ref</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Erwinase (kryzantaspaza), 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> <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/001/SRP/U_9_105_20160323_stanowisko_27_Erwinase_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/001/SRP/U_9_105_20160323_stanowisko_27_Erwinase_w_ref.pdf</a>
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa">https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa</a>
<b>VigiAccess</b>	WHO VigiAccess Database, <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a>
<b>Yu 2019</b>	H. Yu et al., Prognostic relevance of genetic variations in T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma, Transl Cancer Res, 2019, 8(6), 2485-2495

---

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Fragmenty EPAR

#### **Disease or condition**

*The proposed target indication for this marketing authorisation is:*

*'Enrylaze is indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoblastic lymphoma (LBL) in adult and paediatric patients who developed hypersensitivity or silent inactivation to E. coli-derived asparaginase.*

*Enrylaze is indicated in patients 1 month of age and older.'*

*Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoblastic lymphoma (LBL) are a group of rare malignancies arising from precursor B cells (B-ALL/B-LBL), T cells (T-ALL/T-LBL), or both B and T cells (mixed lineage ALL/LBL).*

*Acute lymphoblastic leukaemia occurs upon a malignant transformation and proliferation of immature lymphoid cells in the bone marrow, peripheral blood, and other organs. Lymphoblastic lymphoma is a rare, fast-growing, aggressive subtype of NHL, most often seen in teenagers and young adults. Lymphoblastic lymphoma is a cancer of immature lymphoblasts.*

*The 2008 and 2016 WHO classifications of lymphoid malignancies define B-ALL/B-LBL and T-ALL/T-LBL as single disease entities, categorised as leukaemia if there is extensive blood and marrow involvement, lymphoma if the process is confined to a mass lesion with no or minimal blood/marrow involvement, and leukaemia/lymphoma if both are present. ALL and LBL are similar in appearance and behaviour and both require intensive treatment.*

#### **Epidemiology and risk factors**

*Acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma (ALL/LBL) is the most common form of cancer in children, comprising approximately 30 percent of all childhood malignancies. The estimated global incidence of EMA/429470/2023 Page 10/83 ALL is 5.91 new cases per 100,000 or 153,315 cases in 2019. In Europe, the overall incidence of ALL is 11 per million per year, but the incidence peaks in childhood between 2 and 5 years of age (53 per million) and again after 50 years of age. Specifically, the median age at diagnosis for ALL is 15 years, with 55.4% of patients diagnosed at < 20 years of age. Approximately 12.3% of patients are diagnosed at ≥ 65 years. Lymphoblastic lymphoma is most often seen in teenagers and young adults.*

#### **Biologic features**

*The vast majority of cases of ALL/LBL have no known cause, but an increased incidence has been associated with certain environmental or genetic risk factors. These include age, exposure to chemotherapy or radiation therapy, and genetic disorders, including Down's syndrome. Approximately 75% of patients with B-ALL have recurrent chromosomal translocations or somatic aneuploidy, many of which have prognostic value.*

#### **Clinical presentation, diagnosis and prognosis**

*Clinical manifestations at presentation include constitutional symptoms (fevers, night sweats, weight loss), easy bruising or bleeding, dyspnoea, dizziness, and infection. Symptoms of haematological insufficiency, such as anaemia, granulocytopenia or thrombocytopenia, are common. More children than adults present with extramedullary disease, specifically in CNS and testis. Less than 10% of paediatric patients have symptomatic CNS involvement, although the frequency is higher in patients with mature B-ALL.*

*Survival rates for ALL/LBL in children have improved dramatically since the 1980s, with current five-year overall survival rates >85 percent. Five-year event-free survival rates are >93 percent for low-risk groups. Five-year OS decreases by age from 60% for young adults to 20% for adults over 65 years.*

#### **Management**

*In the EU, the majority of patients diagnosed with ALL and LBL follow a standard treatment protocol in which E. coli-derived L-asparaginase is an important component of first line therapy. There are currently three preparations of asparaginase for use in patients with ALL/LBL:*

- Short-acting E. coli derived L-asparaginase*
- Long-acting pegylated (PEG)-asparaginase, E. coli derived*
- Short-acting Erwinia chrysanthemi L-asparaginase (crisantaspase) indicated for patients who develop a hypersensitivity reaction to E. coli-derived asparaginases*

All three asparaginases share the same mechanism of action, the depletion of asparagine, yet differ in their pharmacokinetics. These differences have implications regarding the appropriate dose, schedule, and the interpretation of asparaginase activity measurements.

Because of their bacterial origin, L-asparaginases are allergenic and immunogenic. The most common toxicity of E. coli-derived L-asparaginases is hypersensitivity, which can manifest as allergic reactions or as “silent inactivation.” Clinically evident allergic reactions are reported in up to one-third of patients receiving intensive schedules of the native forms of the enzyme and less frequently in patients receiving the pegylated form of asparaginase.

Switching patients who develop clinical hypersensitivity or silent inactivation to E. coli-derived asparaginase to alternative non-E. coli-derived preparation (e.g. Erwinase) can maintain survival benefits when adequate asparagine depletion is achieved. However, since 2016, there has been a worldwide shortage of Erwinase due to ongoing manufacturing issues.

While the absolute number of patients with hypersensitivity or silent inactivation to an E. coli-derived asparaginase is likely decreasing due to the predominant use of PEG asparaginase in frontline treatment and knowing that hypersensitivity rates to PEG asparaginase is lower than reported for native E. coli asparaginase, an unmet need remains for a reliable immunologically distinct Lasparaginase product that will allow patients to continue and complete prescribed treatment.

## 11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 26. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) i chłoniak (rozlany) limfoblastyczny (ICD-10: C83.5) – wybrane fragmenty

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje																																		
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii PTOK 2020 Polska <a href="#">Link</a></p>	<p>1.4. Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne 1.4.5.1. Leczenie pierwszej linii w ALL bez obecności genu fuzyjnego BCR-ABL1 1.4.5.1.1. Faza przedleczenia i indukcja remisji Do podstawowych leków stosowanych w indukcji zalicza się: kortykosteroid (najczęściej deksametazon pulsacyjnie lub prednizon á la longue), winkrystynę, antracyklinę i L-asparaginazę w postaci natywnej lub pegylowanej. W protokołach niektórych grup badawczych wymienione leki kojarzy się dodatkowo z cyklofosfamidem. W trakcie polichemioterapii niezbędne jest intensywne leczenie wspomagające, w tym konsekwentne podawanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor) w odpowiednich interwałach między stosowaniem cytostatyków w celu utrzymania zaplanowanej gęstości dawki. Konieczne jest również profilaktyczne leczenie przeciwinfekcyjne. 1.4.5.1.2. Konsolidacja remisji Celem leczenia konsolidującego remisję jest pogłębienie odpowiedzi na leczenie — podtrzymanie CR i dalsza redukcja MRD. Leczenie obejmuje zwykle 6–8 bloków chemioterapii opartych na dużych dawkach cytostatyków, przede wszystkim metotreksatu, cytarabiny i cyklofosfamidu. Zastosowanie metotreksatu i cytarabiny w dużych dawkach zapewnia ich penetrację do OUN i zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby w tej lokalizacji. W tej fazie stosuje się również kortykosteroidy i L-asparaginazę.</p> <p><b>Tabela 127. Schematy leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną wg protokołu PALG ALL7</b></p> <table border="1" data-bbox="395 1473 1441 2040"> <thead> <tr> <th>Faza leczenia</th> <th>Schemat leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Chorzy na ALL z prekursorowych komórek B bez translokacji (9;22)/BCR-ABL1</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Chorzy poniżej 55 lat</td> </tr> <tr> <td>Indukcja I</td> <td>DNR/VCR/PEG-Asp/DEX ± R</td> </tr> <tr> <td>Konsolidacja II*</td> <td>Cy/HD-Ara-C/PEG-Asp ± R</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Chorzy powyżej 55 lat</td> </tr> <tr> <td>Indukcja</td> <td>DEX/VCR/DNR/PEG-Asp ± R</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Chorzy na ALL z prekursorowych limfocytów T</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Chorzy poniżej 55 lat</td> </tr> <tr> <td>Indukcja I</td> <td>DNR/VCR/PEG-Asp/DEX</td> </tr> <tr> <td>Konsolidacja II*</td> <td>Cy/HD-Ara-C/PEG-Asp</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Chorzy powyżej 55 lat</td> </tr> <tr> <td>Indukcja</td> <td>DEX/VCR/DNR/PEG-Asp</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Chorzy na ALL z obecnością translokacji (9;22)/BCR-ABL1</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Chorzy powyżej 55 lat</td> </tr> <tr> <td>Konsolidacja I**</td> <td>ID-MTX/PEG-Asp/IM ± R</td> </tr> <tr> <td>Konsolidacja III i Konsolidacja V***</td> <td>ID-MTX/PEG-Asp/IM ± R</td> </tr> </tbody> </table>	Faza leczenia	Schemat leczenia	<b>Chorzy na ALL z prekursorowych komórek B bez translokacji (9;22)/BCR-ABL1</b>		Chorzy poniżej 55 lat		Indukcja I	DNR/VCR/PEG-Asp/DEX ± R	Konsolidacja II*	Cy/HD-Ara-C/PEG-Asp ± R	Chorzy powyżej 55 lat		Indukcja	DEX/VCR/DNR/PEG-Asp ± R	<b>Chorzy na ALL z prekursorowych limfocytów T</b>		Chorzy poniżej 55 lat		Indukcja I	DNR/VCR/PEG-Asp/DEX	Konsolidacja II*	Cy/HD-Ara-C/PEG-Asp	Chorzy powyżej 55 lat		Indukcja	DEX/VCR/DNR/PEG-Asp	<b>Chorzy na ALL z obecnością translokacji (9;22)/BCR-ABL1</b>		Chorzy powyżej 55 lat		Konsolidacja I**	ID-MTX/PEG-Asp/IM ± R	Konsolidacja III i Konsolidacja V***	ID-MTX/PEG-Asp/IM ± R
Faza leczenia	Schemat leczenia																																		
<b>Chorzy na ALL z prekursorowych komórek B bez translokacji (9;22)/BCR-ABL1</b>																																			
Chorzy poniżej 55 lat																																			
Indukcja I	DNR/VCR/PEG-Asp/DEX ± R																																		
Konsolidacja II*	Cy/HD-Ara-C/PEG-Asp ± R																																		
Chorzy powyżej 55 lat																																			
Indukcja	DEX/VCR/DNR/PEG-Asp ± R																																		
<b>Chorzy na ALL z prekursorowych limfocytów T</b>																																			
Chorzy poniżej 55 lat																																			
Indukcja I	DNR/VCR/PEG-Asp/DEX																																		
Konsolidacja II*	Cy/HD-Ara-C/PEG-Asp																																		
Chorzy powyżej 55 lat																																			
Indukcja	DEX/VCR/DNR/PEG-Asp																																		
<b>Chorzy na ALL z obecnością translokacji (9;22)/BCR-ABL1</b>																																			
Chorzy powyżej 55 lat																																			
Konsolidacja I**	ID-MTX/PEG-Asp/IM ± R																																		
Konsolidacja III i Konsolidacja V***	ID-MTX/PEG-Asp/IM ± R																																		



Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje										
	<p>*CR, (MDR-I &lt;0,1%), MDR – minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)  **CR, MDR-I  *** MDR(-)  DNR - daunorubicyna ; VCR- winkrystyna; PEG-Asp- pegylowana asparaginaza; DEX – deksametazon; Cy – cytarabina; HD-Ara-C- duże dawki arabinozydu cytozyny (ang. <i>high-dose arabinoside cytosine</i>); R – rytuksymab; ID-MTX – pośrednie dawki metotreksatu (ang. <i>intermediate-dose methotrexate</i>); IM - imatynib  Źródło: opracowanie własne AOTMiT wg wytycznych PTOK</p>										
<p><b>European Society for Medical Oncology</b>   <b>ESMO 2016</b>   <b>Europa</b>   <a href="#">Link</a></p>	<p><b>Treatment of newly diagnosed ALL</b>  <u>Treatment: remission induction therapy and consolidation</u>  <i>L-Asparaginase is the only ALL-specific drug that depletes the asparagine levels and has been particularly explored in paediatric trials. It is now more intensively used in adults. Pegylated asparaginase (PEG-Asp) has the advantage of a significantly longer period of asparagine depletion.</i>  <i>Post-remission consolidation.</i>  <i>The rationale to use systemic high-dose (HD) therapy is particularly to reach sufficient drug levels in sanctuary sites, such as the CNS. Most protocols employ 6–8 courses which contain either HD methotrexate or HD cytarabine ± asparaginase.</i>  <u>Age-adapted protocols</u>  <i>Adolescents and young adults.</i>  <i>Paediatric-inspired therapy provides an increased drug intensity at several treatment steps, including larger cumulative doses of drugs such as corticosteroids, vincristine, L-asparaginase and consequent CNS-directed therapy, which should be strictly adhered to, with a reduced role of SCT.</i>  <u>CNS prophylaxis</u>  <i>Elderly ALL.</i>  <i>In recent decades, several elderly specific ALL protocols have been initiated. Their principle is a less intensive therapy, based on corticosteroids, vincristine and asparaginase, and largely avoiding anthracyclines and alkylating agents, to reduce early treatment-related death.</i></p>										
<p><b>National Comprehensive Cancer Network</b>   <b>NCCN 2023 ALL</b>   <b>Stany Zjednoczone</b>   <a href="#">Link</a></p>	<p><b>SUPPORTIVE CARE</b>  <b>Asparaginase Toxicity Management</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>There are three formulations of asparaginase in clinical use: 1) PEG, 2) calaspargase pegol-mknl (Cal-PEG) (in patients aged ≤21 years), and 3) <b>asparaginase Erwinia chrysanthemi (recombinant)-rywn (ERW-rywn)</b>.<sup>b</sup> PEG is a common component of therapy for children and AYAs with ALL. The preferred route for administration for both PEG and Cal-PEG is IV. The toxicity profile of these asparaginase products presents significant challenges in clinical management. The following guidelines are intended to help providers address these challenges.</li> </ul> <p><sup>b</sup> <b>ERW-rywn</b> is for patients who had an allergic reaction to E. coli-derived asparaginase.  <u>Hypersensitivity, Allergy, and Anaphylaxis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ERW-rywn</b> may be used as a second-line agent in patients who have developed a systemic allergic reaction or anaphylaxis due to PEG hypersensitivity.</li> <li>Anaphylaxis or other allergic reactions of Grade 3–4 severity (CTCAE v4.03) merit permanent discontinuation of the type of asparaginase that caused the reaction.</li> </ul> <p><b>PRINCIPLES OF SYSTEMATIC THERAPY</b>  <b>FRONTLINE REGIMENS FOR Ph-POSITIVE B-ALL<sup>f</sup></b>  <u>AYA Patients:</u>  Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EsPhALL regimen: TKIh + backbone of the Berlin-Frankfurt-Münster regimen (cyclophosphamide, vincristine, daunorubicin, dexamethasone, cytarabine, methotrexate, PEG<sup>i</sup> and prednisone)</li> </ul> <p><b>PRINCIPLES OF SYSTEMATIC THERAPY</b>  <b>FRONTLINE REGIMENS FOR Ph-NEGATIVE B-ALL<sup>f</sup></b>  <b>Tabela 2. Principles of systematic therapy - frontline regimens for Ph-negative B-ALL</b></p> <table border="1" data-bbox="395 1715 1445 1991"> <thead> <tr> <th data-bbox="395 1715 919 1776">AYA Patients</th> <th data-bbox="924 1715 1445 1776">Adult Patients (&lt;65 years and without substantial comorbidities)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 1783 919 1816"><b>Preferred Regimens</b></td> <td data-bbox="924 1783 1445 1816"><b>Preferred Regimens</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1823 919 1883"><b>CALGB 10403 regimen:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG</td> <td data-bbox="924 1823 1445 1957"><b>ECOG1910:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG<sup>i</sup> (induction phase I); and cyclophosphamide, cytarabine, and 6-MP (induction phase II) + blinatumomab with rituximab for CD20-positive disease</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1890 919 1957"><b>DFCI ALL regimen based on DFCI Protocol 00-01:</b> doxorubicin, vincristine, prednisone, high-dose methotrexate, and PEG</td> <td data-bbox="924 1964 1445 1991"><b>Other Recommended Regimens</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1964 919 1991"><b>Other Recommended Regimens</b></td> <td data-bbox="924 1964 1445 1991"><b>Other Recommended Regimens</b></td> </tr> </tbody> </table>	AYA Patients	Adult Patients (<65 years and without substantial comorbidities)	<b>Preferred Regimens</b>	<b>Preferred Regimens</b>	<b>CALGB 10403 regimen:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG	<b>ECOG1910:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG <sup>i</sup> (induction phase I); and cyclophosphamide, cytarabine, and 6-MP (induction phase II) + blinatumomab with rituximab for CD20-positive disease	<b>DFCI ALL regimen based on DFCI Protocol 00-01:</b> doxorubicin, vincristine, prednisone, high-dose methotrexate, and PEG	<b>Other Recommended Regimens</b>	<b>Other Recommended Regimens</b>	<b>Other Recommended Regimens</b>
AYA Patients	Adult Patients (<65 years and without substantial comorbidities)										
<b>Preferred Regimens</b>	<b>Preferred Regimens</b>										
<b>CALGB 10403 regimen:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG	<b>ECOG1910:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG <sup>i</sup> (induction phase I); and cyclophosphamide, cytarabine, and 6-MP (induction phase II) + blinatumomab with rituximab for CD20-positive disease										
<b>DFCI ALL regimen based on DFCI Protocol 00-01:</b> doxorubicin, vincristine, prednisone, high-dose methotrexate, and PEG	<b>Other Recommended Regimens</b>										
<b>Other Recommended Regimens</b>	<b>Other Recommended Regimens</b>										

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje		
	<b>GRAALL-2005 regimen:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, PEG, <sup>1</sup> and cyclophosphamide, with rituximab for CD20-positive disease	<b>CALGB 8811 Larson regimen:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, PEG, <sup>1</sup> and cyclophosphamide; for patients aged ≥60 years, reduced doses for cyclophosphamide, daunorubicin, and prednisone	
	<b>PETHEMA ALL-96 regimen (if aged &lt;30 years):</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, PEG, <sup>1</sup> and cyclophosphamide	<b>GRAALL-2005 regimen (if aged &lt;60 years):</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, PEG, <sup>1</sup> and cyclophosphamide, with rituximab for CD20-positive disease	
	<b>USC/MSKCC ALL regimen based on CCG-1882 regimen (if aged ≥18 years):</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and methotrexate with augmented PEG <sup>1</sup>	<b>USC/MSKCC ALL regimen based on CCG-1882 regimen (if aged &lt;60 years):</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and methotrexate with augmented PEG <sup>1</sup>	
	<b>Linker 4-drug regimen:</b> daunorubicin, vincristine, PEG, <sup>1</sup> and prednisone; with rituximab for CD20-positive disease	<b>Linker 4-drug regimen:</b> daunorubicin, vincristine, PEG, <sup>1</sup> and prednisone; with rituximab for CD20-positive disease	
	<b>ECOG1910:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG <sup>1</sup> (induction phase I); and cyclophosphamide, cytarabine, and 6-MP (induction phase II) + blinatumomab with rituximab for CD20-positive disease	<b>MRC UKALLXII/ECOG2993 regimen:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG <sup>1</sup> (induction phase I); and cyclophosphamide, cytarabine, and 6-MP (induction phase II)	
Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie wytycznych NCCN			
<b>PRINCIPLES OF SYSTEMATIC THERAPY FRONTLINE REGIMENS FOR T-ALL<sup>f</sup></b>			
<b>Tabela 3. Principles of systematic therapy - frontline regimens for T-ALL</b>			
<b>AYA Patients</b>	<b>Adult Patients ( &lt;65 years and without substantial comorbidities)</b>		
<b>Preferred Regimens</b>	<b>Other Recommended Regimens</b>		
<b>CALGB 10403 regimen:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG	<b>CALGB 8811 Larson regimen:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, PEG, <sup>1</sup> and cyclophosphamide; for patients aged ≥60 years, reduced doses for cyclophosphamide, daunorubicin, and prednisone		
<b>COG AALL0434:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, PEG <sup>1</sup> ; ± nelarabine	<b>GRAALL-2005:</b> cyclophosphamide, daunorubicin, vincristine, prednisone, PEG, <sup>1</sup>		
<b>Other Recommended Regimens</b>	<b>CALGB 8811 Larson regimen:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, PEG, <sup>1</sup> and cyclophosphamide; for patients aged ≥60 years, reduced doses for cyclophosphamide, daunorubicin, and prednisone		
<b>DFCI ALL regimen based on DFCI Protocol 00-01:</b> doxorubicin, vincristine, prednisone, high-dose methotrexate, and PEG <sup>1</sup>	<b>GRAALL-2014:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, PEG <sup>1</sup> ; ± nelarabine; for patients aged 45–59 y, reduced doses for daunorubicin, prednisone, PEG <sup>1</sup>		
<b>PETHEMA ALL-96 regimen (if aged &lt;30 years):</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, PEG, <sup>1</sup> and cyclophosphamide	<b>Linker 4-drug regimen (if age &lt;60 years):</b> daunorubicin, vincristine, PEG, <sup>1</sup> and prednisone;		
<b>USC/MSKCC ALL regimen based on CCG-1882 regimen (if aged ≥18 years):</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and methotrexate with augmented PEG <sup>1</sup>	<b>MRC UKALLXII/ECOG2993 regimen:</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG <sup>1</sup> (induction phase I); and cyclophosphamide, cytarabine, and 6-MP (induction phase II)		
<b>Linker 4-drug regimen:</b> daunorubicin, vincristine, PEG, <sup>1</sup> and prednisone;			
Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie wytycznych NCCN			
<b>PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RELAPSED OR REFRACTORY Ph-NEGATIVE B-ALL</b>			
<b>Other Recommended Regimens</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Augmented hyper-CVAD: hyperfractionated cyclophosphamide, intensified vincristine, doxorubicin, intensified dexamethasone, and PEG<sup>1</sup>; alternating with high-dose methotrexate and cytarabine</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>MOpAD regimen: methotrexate, vincristine, PEG<sup>1</sup>, dexamethasone; with rituximab for CD20-positive disease</li> </ul>			
<b>PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Treatment of Adults ≥65 Years or Adults with Substantial Comorbidities: Frontline and Relapsed/Refractory</b>			
<b>Tabela 4. Principles of systematic therapy – treatment of Adults ≥65 Years</b>			
	<b>Regimens for Ph-Positive B-ALL</b>	<b>Regimens for Ph-Negative B-ALL</b>	<b>Regimens for T-ALL</b>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje														
	<b>Moderate intensity</b>	EWALL: TKI with multiagent therapy (vincristine, dexamethasone, methotrexate, cytarabine, PEG) <sup>f</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EWALL: vincristine, dexamethasone, methotrexate, cytarabine, PEG<sup>f</sup></li> <li>PETHEMA-based regimen               <ul style="list-style-type: none"> <li>ALLOLD07 regimen: vincristine, dexamethasone, idarubicin, cyclophosphamide, cytarabine, methotrexate, and PEG<sup>f</sup></li> </ul> </li> <li>Modified DFCI 91-01 protocol: dexamethasone, doxorubicin, vincristine, methotrexate, cytarabine, PEG<sup>f</sup>, and IT therapy</li> <li>Modified DFCI 91-01 protocol: dexamethasone, doxorubicin, vincristine, methotrexate, cytarabine, PEG<sup>f</sup>, and IT therapy</li> </ul>												
	<b>High intensity</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>CALGB 9111 (cyclophosphamide, daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG<sup>f</sup>)</li> <li>ECOG 1910: daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG<sup>f</sup> (induction phase I); and cyclophosphamide, cytarabine, and 6-MP (induction phase II) + blinatumomab</li> <li>CALGB 9111 (cyclophosphamide, daunorubicin, vincristine, prednisone, and PEG<sup>f</sup>)</li> </ul>												
<p>Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie wytycznych NCCN</p> <p><sup>f</sup> For patients who develop hypersensitivity to E. coli-derived asparaginase, <b>ERW-rywn</b> can be substituted as a component of the multi-agent therapeutic regimen to complete the full treatment course.</p> <p><sup>i</sup> PEG may be substituted with Cal-PEG, an asparagine-specific enzyme, in patients ≤21 years for more sustained asparaginase activity.</p> <p><u>NCCN Categories of Evidence and Consensus</u></p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</p>															
<p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>NCCN 2023 ALL Pediatric</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p><a href="#">Link</a></p>	<p><b>SUPPORTIVE CARE</b></p> <p><b>Asparaginase Toxicity Management</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>There are three formulations of asparaginase in clinical use: 1) pegaspargase, 2) calaspargase, and 3) <b>asparaginase Erwinia chrysanthemi (recombinant)-rywn (ERW-rywn)<sup>a</sup></b></li> <li>Calaspargase is the preferred formulation, if available, for patients aged &gt;1 mo – &lt;21.5 years.</li> <li>For <b>ERW-rywn</b>, the FDA approved an IM dosing schedule of 25 mg/m<sup>2</sup> Monday/Wednesday and 50 mg/m<sup>2</sup> Friday based on positive risk:benefit ratio from a phase 2/3 study in addition to 25 mg/m<sup>2</sup> administered IM every 48 hours.</li> </ul> <p><u>Hypersensitivity, Allergy, and Anaphylaxis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Asparaginase products can cause systemic clinical hypersensitivity reactions, manifested clinically as urticaria, bronchospasm, angioedema, or anaphylaxis. These reactions may be (but are not always) associated with the production of neutralizing antibodies and lack of asparaginase activity. The severity of the reaction does not correlate with the risk of neutralization. In fact, there are patients who develop neutralizing antibodies without any clinical manifestations, which is known as “silent inactivation.” <b>ERW-rywn</b> is indicated for patients with hypersensitivity to E. coli asparaginase products.</li> </ul> <p><sup>a</sup> <b>ERW-rywn</b> is for patients who had an allergic reaction to E. coli-derived asparaginase.</p> <p><b>PRINCIPLES OF SYSTEMATIC THERAPY</b></p> <p><b>Tabela 5. Principles of systematic therapy</b></p> <table border="1" data-bbox="395 1776 1449 2033"> <thead> <tr> <th></th> <th>Induction</th> <th>Consolidation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Ph-negative ALL</b></td> </tr> <tr> <td>COG AALL0932 regimen (SR)</td> <td>SR arm: dexamethasone, vincristine, pegaspargase/calaspargase<sup>b</sup>; IT therapy: cytarabine then MTX</td> <td>SR-avg/high arm: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, vincristine, pegaspargase/calaspargaseh; IT therapy: MTX</td> </tr> <tr> <td>COG AALL1131 regimen (HR)</td> <td>HR arm: prednisone or dexamethasone, vincristine, pegaspargase/calaspargase,<sup>h</sup></td> <td>HR arm: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine,</td> </tr> </tbody> </table>				Induction	Consolidation	<b>Ph-negative ALL</b>			COG AALL0932 regimen (SR)	SR arm: dexamethasone, vincristine, pegaspargase/calaspargase <sup>b</sup> ; IT therapy: cytarabine then MTX	SR-avg/high arm: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, vincristine, pegaspargase/calaspargaseh; IT therapy: MTX	COG AALL1131 regimen (HR)	HR arm: prednisone or dexamethasone, vincristine, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup>	HR arm: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine,
	Induction	Consolidation													
<b>Ph-negative ALL</b>															
COG AALL0932 regimen (SR)	SR arm: dexamethasone, vincristine, pegaspargase/calaspargase <sup>b</sup> ; IT therapy: cytarabine then MTX	SR-avg/high arm: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, vincristine, pegaspargase/calaspargaseh; IT therapy: MTX													
COG AALL1131 regimen (HR)	HR arm: prednisone or dexamethasone, vincristine, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup>	HR arm: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine,													

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje		
		daunorubicin; IT therapy: cytarabine then MTX	vincristine, pegaspargase/calaspargase <sup>h</sup> ; IT therapy: MTX
	DFCI ALL Protocol 11-001 regimen	Prednisone, vincristine, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup> doxorubicin, IT cytarabine, then IT triple therapy (ITT)	SR arm: high-dose MTX, vincristine, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup> mercaptopurine, dexamethasone; IT therapy: MTX or ITT HR/VHR arms: high-dose MTX, vincristine, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup> mercaptopurine, dexamethasone, doxorubicin, dexrazoxane; IT therapy: MTX or ITT
	Total Therapy XVI regimen	Prednisone, vincristine, daunorubicin, pegaspargase /calaspargase, <sup>h</sup> cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine (6-MP), ITT	-
	<b>Ph-like B-ALL</b>		
	COG AALL1131 regimen + dasatinib	Vincristine, dexamethasone or prednisone, daunorubicin, pegaspargase/calaspargase <sup>h</sup> ; IT therapy: cytarabine then MTX	For CRLF2- with ABL class kinase fusion: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, vincristine, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup> + dasatinib; IT therapy: MTX
	COG AALL1521 regimen ± ruxolitinib	-	For CRLF2+ or CRLF2- with JAK2 fusions, EPOR rearrangements, SH2B3 alterations, IL7R insertions/deletions: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, vincristine, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup> + ruxolitinib; IT therapy: MTX
	DFCI-ALL Protocol 16-001 regimen + dasatinib	For ABL class kinase fusion: DFCI-ALL Protocol 16-001 VHR arm: dexamethasone, vincristine, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup> doxorubicin, cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine + dasatinib; IT therapy: cytarabine then ITT or MTX	For ABL class kinase fusion: high-dose MTX, mercaptopurine, dexamethasone, vincristine, cyclophosphamide, etoposide, high-dose cytarabine, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup> doxorubicin + dasatinib; IT therapy: MTX
	Total Therapy XVII regimen + dasatinib or Total Therapy XVII regimen ± ruxolitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>For ABL class kinase fusion: Total Therapy XVII regimen + dasatinib</li> <li>For mutations associated with JAK-STAT pathway activation: Total Therapy XVII regimen ± ruxolitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>For ABL class kinase fusion: Total Therapy XVII regimen (either LR or SR/HR arm) + dasatinib<sup>7</sup></li> <li>For mutations that are associated with JAK-STAT pathway activation: Total Therapy XVII regimen (SR/HR arm) ± ruxolitinib</li> </ul>
	<b>Ph-positive ALL</b>		
	Standard arm of COG AALL1631 (based on COG AALL1122/EsPhALL regimen)	EsPhALL backbone (cyclophosphamide, mercaptopurine, cytarabine, MTX) + imatinib/ dasatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dexamethasone, vincristine, MTX, ifosfamide, cytarabine, pegaspargase/calaspargase,<sup>h</sup> cyclophosphamide, prednisone, daunorubicin, 6-TG, imatinib/dasatinib</li> <li>HR patients (defined by high MRD after IB phase and/or after HR consolidation blocks): allogeneic HCT in CR1</li> </ul>
COG AALL0622 regimen + dasatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednisone or dexamethasone, vincristine, pegaspargase/calaspargase,<sup>h</sup> daunorubicin or doxorubicin; IT therapy: MTX, hydrocortisone, cytarabine</li> <li>Include TKI (imatinib or dasatinib) once BCR::ABL fusion identified or by Day 15 of induction</li> </ul>	High-dose MTX, vincristine, daunorubicin, cyclophosphamide, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup> dexamethasone, cytarabine, dasatinib; ITT HR patients (defined by high MRD at end-induction [ $\geq 1\%$ ] or after consolidation 2 [ $\geq 0.01\%$ ]): allogeneic HCT in CR1	
Total Therapy XVII regimen + dasatinib	Total XVII regimen: prednisone, vincristine, daunorubicin, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup>	LR arm: high-dose MTX, mercaptopurine, dasatinib; ITT	

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje		
		cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, ITT; dasatinib on day 15	SR/HR arm: high-dose MTX, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup> mercaptopurine, dasatinib; ITT
	<b>T-ALL</b>		
	COG AALL1231 regimen	Dexamethasone, vincristine, pegaspargase/ calaspargase, <sup>h</sup> daunorubicin; IT therapy: cytarabine and MTX	Cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, pegaspargase/ calaspargase, <sup>h</sup> vincristine; IT therapy: MTX
	COG AALL0434 regimen	Prednisone, vincristine, pegaspargase/ calaspargase, <sup>h</sup> daunorubicin; IT therapy: cytarabine and MTX	Cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, pegaspargase/ calaspargase, <sup>h</sup> vincristine, nelarabine; IT therapy: MTX
	DFCI ALL 16-001 based on DFCI-ALL Protocol 11-001	Dexamethasone, vincristine, pegaspargase/ calaspargase, <sup>h</sup> doxorubicin; IT therapy: cytarabine then ITT	Cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, IT therapy: MTX or ITT
	SJCRH regimen based on Total Therapy XVII regimen	Prednisone, vincristine, pegaspargase/ calaspargase, <sup>h</sup> cyclophosphamide, daunorubicin, mercaptopurine, cytarabine; ITT	High-dose MTX, mercaptopurine, pegaspargase/calaspargase <sup>h</sup> ; ITT
	<b>Infant ALL</b>		
	Interfant regimens	Prednisone, dexamethasone, vincristine, cytarabine, daunorubicin, pegaspargase/calaspargase, <sup>h</sup> MTX; IT therapy: cytarabine, prednisone (if initial CNS involvement, MTX, prednisone) ± blinatumomab (KMT2A rearranged)	<p><u>Intermediate-risk and HR arms:</u> Chemotherapy consolidation: cyclophosphamide, mercaptopurine, cytarabine, MTX, prednisone, pegaspargase/calaspargase<sup>h</sup></p> <p><u>Post-consolidation, and HR arm not undergoing HCT:</u> Dexamethasone, 6-TG, vincristine, cytarabine, daunorubicin, pegaspargase/ calaspargase,<sup>h</sup> cytarabine, prednisone, cyclophosphamide, MTX, mercaptopurine</p> <p>LR arm: Identical approach as pediatric ALL risk-stratified chemotherapy based on genetics and MRD response (see PEDALL-I) or interfant consolidation (see above)</p>
	Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie wytycznych NCCN		
	<b><u>Regimens for Relapsed/Refractory ALL</u></b>		
<u>Ph-negative ALL</u>			
Other Recommended Regimens			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• High-dose cytarabine-based regimens (eg, high-dose cytarabine, pegaspargase/calaspargase<sup>h</sup>)</li> <li>• Venetoclax-containing regimen: eg, venetoclax, vincristine, pegaspargase/calaspargase,<sup>h</sup> prednisone or dexamethasone</li> </ul>			
<u>Ph-positive ALL</u>			
Other Recommended Regimens			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venetoclax-containing regimen: eg, venetoclax, vincristine, pegaspargase/calaspargase,<sup>h</sup> prednisone or dexamethasone</li> </ul>			
<u>T-ALL</u>			
Other Recommended Regimens			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nelarabine-containing regimens: eg, nelarabine, cyclophosphamide, and etoposide</li> <li>• Bortezomib-containing regimen: eg, bortezomib, vincristine, doxorubicin, pegaspargase/ calaspargase,<sup>h</sup> and prednisone or dexamethasone</li> <li>• UKALL R3 Block 1: dexamethasone, mitoxantrone, pegaspargase/calaspargase,<sup>h</sup> and vincristine</li> <li>• BFM Intensification Block 1: high-dose MTX, high-dose cytarabine, dexamethasone, vincristine, pegaspargase/calaspargase,<sup>h</sup> and cyclophosphamide</li> <li>• Venetoclax-containing regimen: eg, venetoclax, vincristine, pegaspargase/calaspargase,<sup>h</sup> prednisone or dexamethasone</li> <li>• Daratumumab-containing regimen: eg, daratumumab, vincristine, pegaspargase/calaspargase,<sup>h</sup> doxorubicin, and prednisone or dexamethasone</li> </ul>			

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p><sup>h</sup>For patients who develop hypersensitivity to <i>E. coli</i>-derived asparaginase, <b>ERW-rywn</b> can be substituted as a component of the multi-agent chemotherapeutic regimen to complete the full treatment course</p> <p><u>NCCN Categories of Evidence and Consensus</u></p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



## 11.3. Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich

### 1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1	Leczenie dorosłych i pediatrycznych pacjentów (w wieku 1 miesiąc i starsi) chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> , ALL), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>	<i>DZIECI: około 30 rocznie; w zależności od grupy zaawansowania pacjent musi otrzymać 21-42 dawek po średnio 20.000 IU</i>	<i>DZIECI: około 30 rocznie; w zależności od grupy zaawansowania pacjent musi otrzymać 21-42 dawek po średnio 20.000 IU</i>	100%	<i>Szacunki własne</i>
2	Leczenie dorosłych i pediatrycznych pacjentów (w wieku 1 miesiąc i starsi) chorujących na chłoniaka limfoblastycznego (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i> , LBL), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>	<i>DZIECI: Pojedynczy pacjenci (ok. 5 na rok)</i>	<i>DZIECI: Pojedynczy pacjenci (ok. 5 na rok)</i>	100%	<i>Szacunki własne</i>

### 2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie dorosłych i pediatrycznych pacjentów (w wieku 1 miesiąc i starsi) chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> , ALL), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>	<i>Erwinase (krysantaspaza natywna)</i>			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	<i>Brak podania L-ASPA</i>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie dorosłych i pediatrycznych pacjentów (w wieku 1 miesiąc i starsi) chorujących na chłoniaka limfoblastycznego (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i> , LBL), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>	<i>Erwinase (krysantaspaza natywna)</i>			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	<i>Brak podania L-ASPA</i>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Uprzejmie proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report) *Enrylaze*, s. 36-83. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badań) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes*), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

### Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego, w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Pacjenci dorośli i pediatryczni (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym, a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Nie należy spodziewać się różnic.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Pacjenci byli diagnozowani i leczeni wg standardowej praktyki klinicznej.

- 
4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Nie ma istotnych cech socjodemograficznych pacjentów które mogą powodować różnice w wynikach leczenia. Pacjenci grupy standardowego ryzyka mają lepsze rokowanie.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Pacjenci u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z E. coli

### **Interwencja**

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Leczenie wdrożone z opóźnieniem grozi gorszą skutecznością leczenia.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Mniejsze doświadczenie zawodowe lekarza może wpływać na opóźnioną decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji.

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Droga lub częstość zastosowania ocenianej interwencji nie powinna mieć wpływu na podjęcie decyzji o zastosowaniu ocenianej technologii.

- 
4. Jakie mogą być istotne kryteria przerywania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Istotne kryteria przerywania leczenia to wystąpienie objawów niepożądanych.

Istnieją różne punkty czasowe w których ocenia się efekt terapeutyczny; najczęściej 2 lata, 3 lata, 5 lat, 10 lat.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Punkty czasowe stosowania krysantazpazy są ściśle określone: w tzw. protokole pierwszym – w pierwszych 60-80 dniach leczenia; oraz w tzw. protokole II lub III lub protokołach HR - pod koniec leczenia intensywnego, tj. pomiędzy 4-6 miesiącem terapii.

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Istnieją ogromne trudności z dostępnością i refundacją krysantazpazy. Nie ma obecnie żadnej refundowanej postaci krysantazpazy. W chwili obecnej wydaje się, że oceniana technologia będzie stosowana u wszystkich pacjentów posiadających wskazania.

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Nie widzę takich problemów.

---

### **Komparatory (alternatywne opcje leczenia)**

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Tak. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka otrzymują bardziej intensywne leczenie.

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Wyleczenie pacjenta i zmniejszenie ryzyka powikłań bezpośrednich i odległych.

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Brak dostępności. Brak refundacji.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Leczenie wdrożone z opóźnieniem grozi gorszą skutecznością leczenia.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Nie jest to argument decydujący, ale pacjenci preferują lek podawany rzadziej i dożylnie (jeśli mają cewnik centralny) lub doustnie (jeśli to możliwe).

### **Wyniki**

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Przeżycie całkowite. Wyleczenie bez nawrotów choroby. Wyleczenie bez powikłań odległych.



- 
2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe, takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Mają one znaczenie drugorzędne.

### **Pozostałe pytania**

1. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długookresowe i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Czas trwania intensywnej chemioterapii w białaczkach i chłoniakach to około 6 miesięcy.

Okres obserwacji to minimum 2 lata na czas leczenia przeciwnowotworowego w białaczkach. W onkologii przyjmuje się okres obserwacji 5-letni dla określenia wyleczenia z choroby nowotworowej. Ze względu na obserwację w kierunku powikłań odległych – obserwacja powinna być prowadzona do końca życia.

2. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Nie mam dodatkowych uwag.

3. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Nie mam dodatkowych uwag.

4. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Zapewnienie dostępności i zapewnienie refundacji.

5. Inne uwagi.

Nie mam dodatkowych uwag.



## 11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 28. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących rekombinowanej L-asparaginazy *Erwinia chrysanthemi*

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	NCT04943952: JZP458 - Recombinant Erwinia Asparaginase for Treatment of ALL / LBL Patients With Hypersensitivity to E. Coli-derived Asparaginase	-	-	Kolejna	-	-	-	-	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04943952?term=crisantaspase&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04943952?term=crisantaspase&amp;rank=3</a>	-
tak	NCT04145531: An Open-Label Study of JZP-458 (RC-P) in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)/ Lymphoblastic Lymphoma (LBL)	II/III	Zakończone	Kolejna	27.12.2019	13.07.2022	13.07.2022	229	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04145531?term=crisantaspase&amp;page=2&amp;rank=11">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04145531?term=crisantaspase&amp;page=2&amp;rank=11</a>	13.07.2022
bd	NCT03117751: Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma	II/III	Aktywne, nie rekrutuje	Pierwsza/kolejna	29.03.2017	30.09.2026	31.03.2028	790	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03117751?term=Asparaginase%20Erwinia%20chrysanthemi%20(recombinant)&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03117751?term=Asparaginase%20Erwinia%20chrysanthemi%20(recombinant)&amp;rank=5</a>	-

bd – nie odnaleziono danych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 13.10.2023] oraz <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 16.10.2023]

## 11.5. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Enrylaze w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2023)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Enrylaze OR recombinant crisantaspase OR RC-P OR R-CE OR Recombinant Crisantaspase Produced in Pseudomonas Fluorescens OR recombinant Erwinia asparaginase OR JZP458 OR Rylaze	60
#2	precursor cell lymphoblastic leukemia* lymphoma* OR acute lymphoblastic leukemia* OR acute lymphocytic leukemia* OR childhood acute lymphoblastic leukemia* OR childhood acute lymphocytic leukemia* OR adult acute lymphoblastic leukemia* OR adult acute lymphocytic leukemia* OR ALL OR LBL OR B-ALL OR B-LBL OR T-ALL OR T-LBL OR ALL LBL OR acute T-cell lymphoblastic leukemia* OR acute T-cell lymphocytic leukemia* OR acute B-cell lymphoblastic leukemia* OR acute B-cell lymphocytic leukemia* OR lymphoblastic lymphoma*	519 612
#3	E. coli-derived asparaginase OR E. coli asparaginase OR L-asparaginase OR pegaspargase OR PEG-Asp OR pegylated asparaginase	488
#4	hypersensitivity OR allergic reaction OR silent inactivation	15 706
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Enrylaze w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2023)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "random*" OR "trial"	2 477 890
#2	Enrylaze OR recombinant crisantaspase OR RC-P OR R-CE OR Recombinant Crisantaspase Produced in Pseudomonas Fluorescens OR recombinant Erwinia asparaginase OR JZP458 OR Rylaze	6 971
#3	precursor cell lymphoblastic leukemia* lymphoma* OR acute lymphoblastic leukemia* OR acute lymphocytic leukemia* OR childhood acute lymphoblastic leukemia* OR childhood acute lymphocytic leukemia* OR adult acute lymphoblastic leukemia* OR adult acute lymphocytic leukemia* OR ALL OR LBL OR B-ALL OR B-LBL OR T-ALL OR T-LBL OR ALL/LBL OR acute T- cell lymphoblastic leukemia* OR acute T-cell lymphocytic leukemia* OR acute B- cell lymphoblastic leukemia* OR acute B-cell lymphocytic leukemia* OR lymphoblastic lymphoma*	90 031
#4	E. coli-derived asparaginase OR E. coli asparaginase OR L-asparaginase OR pegaspargase OR PEG-Asp OR pegylated asparaginase	6 752
#5	hypersensitivity OR allergic reaction OR silent inactivation	454 822
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	76

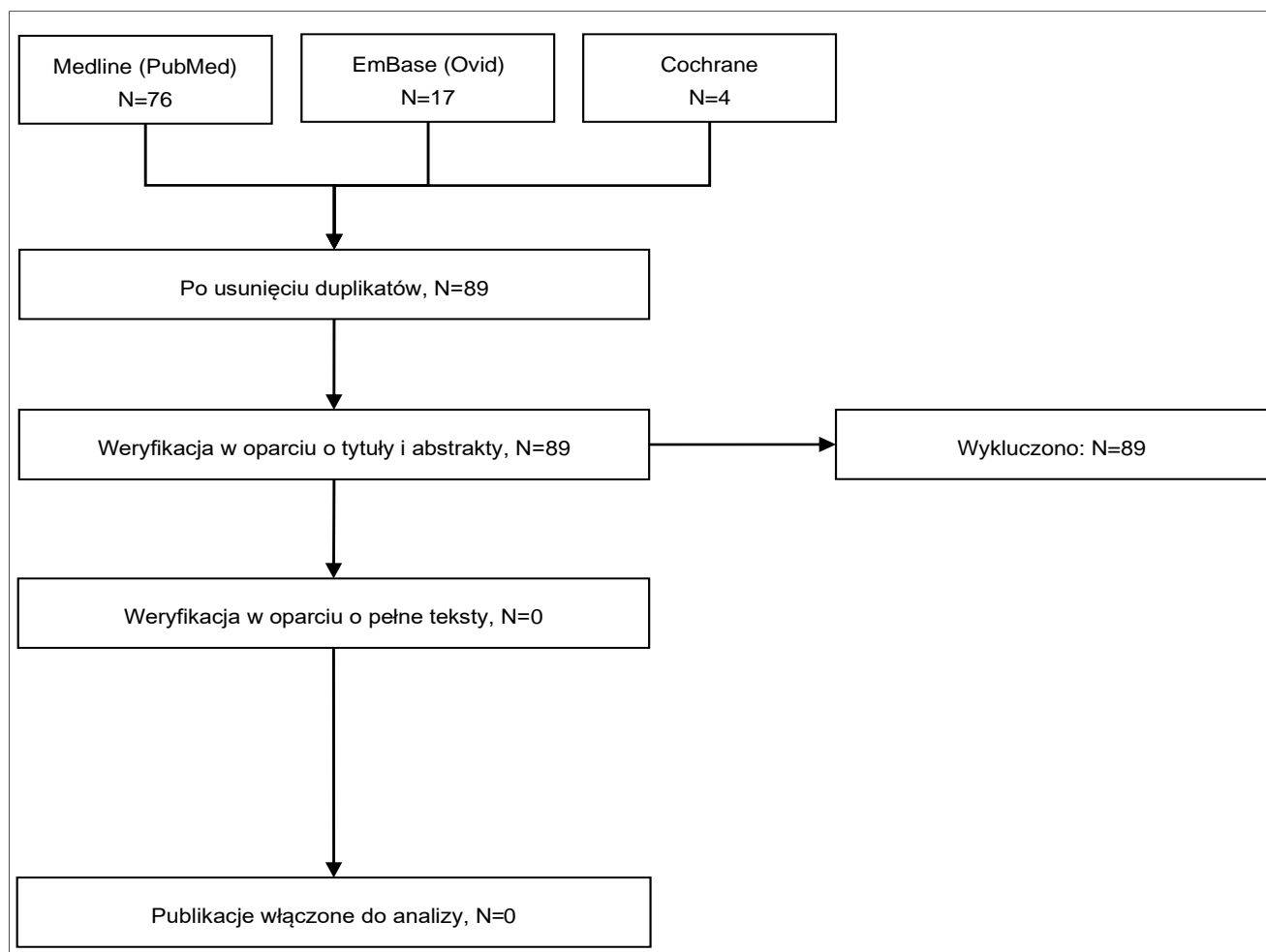
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Enrylaze w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2023)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Enrylaze OR recombinant crisantaspase OR RC-P OR R-CE OR Recombinant Crisantaspase Produced in Pseudomonas Fluorescens OR recombinant Erwinia asparaginase OR JZP458 OR Rylaze).af.	301
#2	(precursor cell lymphoblastic leukemia* lymphoma* OR acute lymphoblastic leukemia* OR acute lymphocytic leukemia* OR childhood acute lymphoblastic leukemia* OR childhood acute lymphocytic leukemia* OR adult acute lymphoblastic leukemia* OR adult acute lymphocytic leukemia* OR ALL OR LBL OR B-ALL OR T-ALL OR acute T-cell lymphoblastic leukemia* OR acute T-cell lymphocytic leukemia* OR acute B- cell lymphoblastic leukemia* OR acute B-cell lymphocytic leukemia* OR lymphoblastic lymphoma*).af.	32 521 961
#3	(L-asparaginase OR pegaspargase OR PEG-Asp OR pegylated asparaginase).af.	4 931
#4	(hypersensitivity OR allergic reaction OR silent inactivation).af.	205 464
#5	1 AND 2 AND 3 AND 4	17

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

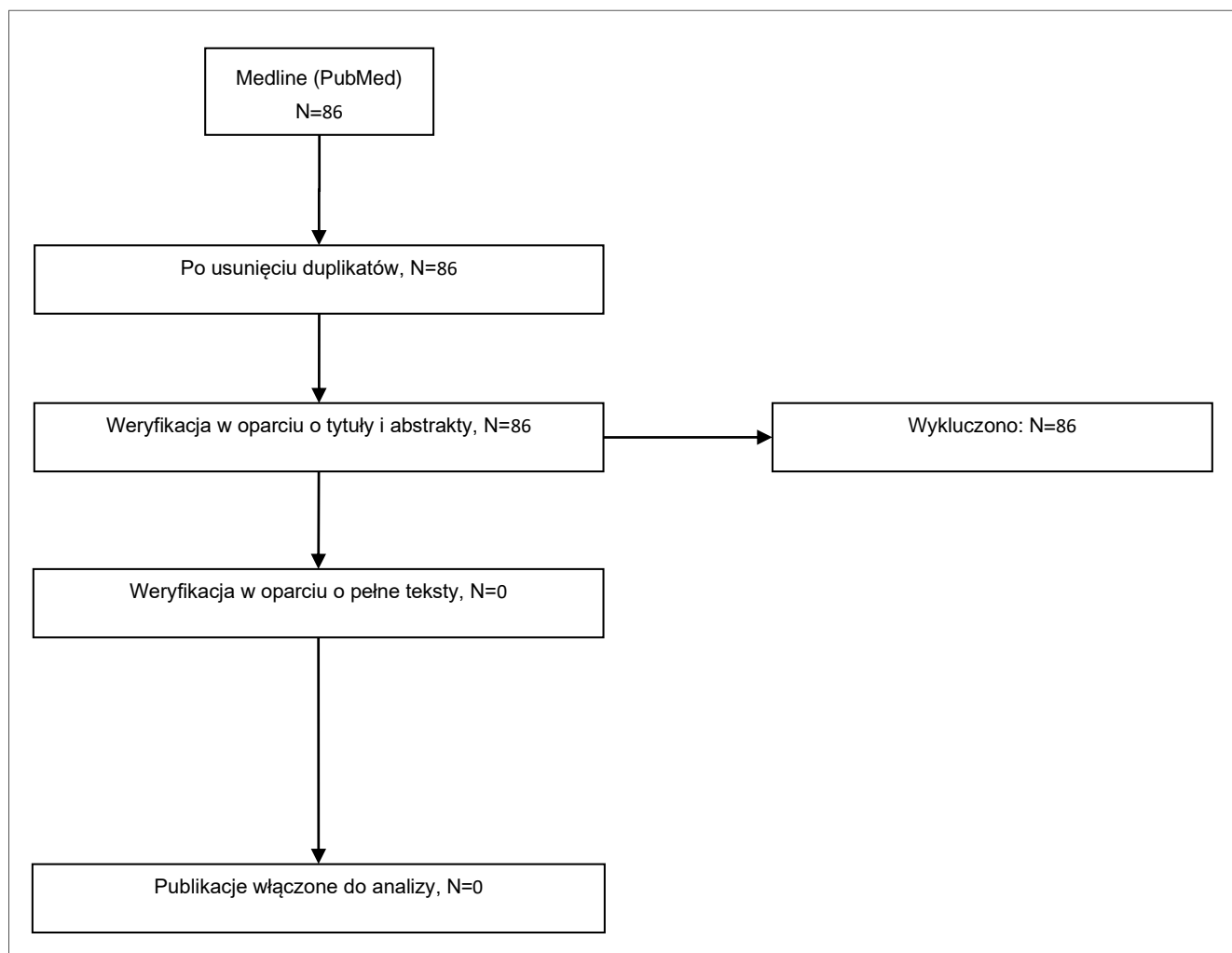
## 11.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Enrylaze [data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2023]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 729 196
#2	(Enrylaze) OR (Rylaze) OR (recombinant crisantaspase) OR (Recombinant Crisantaspase Produced in Pseudomonas Fluorescens) OR (JZP-458) OR (JZP458)	6 711
#3	(#1) AND (#2)	167
#4	(#1) AND (#2) Filters: in the last 5 years	86

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.8. Diagram selekcji HTA



**Rysunek 2. Diagram selekcji analiz HTA**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.