



INAR

A CERTARA COMPANY

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu
chłoniaków nieziarniczych (kody
ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki
limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz
białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92)
– analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2018



Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu
chłoniaków nieziarniczych (kody
ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki
limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz
białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92)
– analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, grudzień 2018



Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
1. Streszczenie	6
2. Metodyka	8
2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	8
2.2. Pytanie kliniczne.....	9
2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	9
2.4. Metody identyfikacji badań.....	11
2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	11
2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	11
2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	12
2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	13
2.6. Ocena jakości danych.....	13
2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	13
2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	14
3. Opublikowane przeglądy systematyczne	15
4. Wyniki przeglądu systematycznego	16
5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	17
5.1. Cel.....	17
5.2. Zakres analizy bezpieczeństwa	17
5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla produktu leczniczego Oncaspar®.....	18
5.3.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	18
5.3.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	20
5.3.3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	22
5.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB oraz UMC	23
6. Ograniczenia	24
7. Dyskusja	25
7.1. Wyszukiwanie	25
7.2. Wybór komparatora	25
7.3. Wiarygodność zewnętrzna	25
7.4. Wiarygodność wewnętrzna.....	26
7.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami.....	26
8. Wnioski	27
9. Załączniki	28
9.1. Strategia wyszukiwania – pegaspargaza	28
9.2. Diagram wyszukiwania publikacji.....	29
10. Piśmiennictwo	30

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

10.1. Metodyka.....	30
10.2. Dane przedstawione w ramach analizy głównej.....	30
10.3. Poszerzona ocena bezpieczeństwa.....	30
10.4. Streszczenie, dyskusja i ograniczenia.....	30
11. Spis tabel.....	31
12. Spis wykresów.....	32

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: grudzień 2018

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: *Servier Polska sp. z o.o.*

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

INDEKS SKRÓTÓW

AAP	Zapalenie trzustki związane z asparaginazą (ang. <i>asparaginase associated pancreatitis</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. Evidence Based Medicine)
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. European Medicines Agency)
EMTREE	Elsevier's Life Science Thesaurus
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
InAr	Instytut Arcana
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
LBL	Chłoniak limfoblastyczny
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MESH	Medical Subject Headings
NCI	Narodowy Instytut Onkologii (ang. <i>National Cancer Institute</i>)
PEG-Asp	Pegaspargaza
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progrssion free survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outomes), typ badania (ang. Study)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

I. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest wykazanie, iż nowa postać farmaceutyczna produktu leczniczego Oncaspar® (Servier) tj. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawierającego substancje czynną *pegaspargasum* nie różni się w sposób wpływający na efekty zdrowotne od dotychczas dostępnej postaci farmaceutycznej leku *pegaspargasum* w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji (Oncaspar®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej lub chłoniaka limfoblastycznego.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Servier Polska sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Oncaspar® (pegaspargaza) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania pegaspargazy w innych krajach europejskich i leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie w/w informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *Medline* (via PubMed), *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.12.2018 r.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, w których analizowano porównanie efektywności klinicznej stosowania pegaspargazy w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji we wnioskowanym wskazaniu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono pierwotnych badań klinicznych przedstawiających wyniki dotyczące efektywności leczenia po zastosowaniu interwencji wnioskowanej tj. produktu leczniczego Oncaspar® w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani postmarketingowych analizujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji. Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), z zawężeniem do informacji dotyczących nowej postaci leku Oncaspar® tj. proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Wyniki przeglądu systematycznego

Opierając się na danych złożonych w celu dopuszczenia do obrotu nowej postaci farmaceutycznej Oncaspar® (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub/i infuzji) przedstawionych przez Wnioskodawcę, Europejska Agencja ds. Leków (EMA) na etapie weryfikacji uznała, że produkty Lecznicze zarejestrowane pod nazwą Oncaspar®, pomimo, iż różnią się postacią farmaceutyczną w zakresie postaci określonej, jako wytworzonej przez podmiot odpowiedzialny zawierają w swoim składzie tę samą substancję czynną – *pegaspargasum* w jednakowych stężeniach (tj. 1 ml roztworu zawiera 750 jednostek (IU) *pegaspargazy*). Jak podaje podmiot odpowiedzialny proszek po rekonstytucji zawiera takie samo stężenie substancji aktywnej jak to obecne w gotowym (przyp. przygotowanym przez wytwórcę leku) roztworze, zatem dawkowanie jak również droga podania są takie same dla obu postaci leku. Biorąc pod uwagę powyższe, Europejska Agencja ds. Leków (EMA) uznała, iż przedstawione przez Wnioskodawcę dane są wystarczające do wprowadzenia nowej postaci leku Oncaspar® w drodze procedury poszerzenia asortymentu (ang. *line extension*). EMA wydając pozytywną decyzję nie wskazała, aby konieczne było

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

przeprowadzenie dodatkowych badań klinicznych dokumentujących efektywność kliniczną substancji czynnej, dostępnej w nowej postaci. Jak podaje sama Agencja, podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki badania wskazującego na porównywalność parametrów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych między dwiema postaciami farmaceutycznymi produktu leczniczego Oncaspar® przeprowadzonego na psach rasy *beagle* po podaniu drogą dożylną dawek pojedynczych i wielokrotnych w wielkości 500 IU/kg. Zgodnie z zapisami CHPL wyniki badań klinicznych dowodzące skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej *pegaspargasum* są obowiązujące dla obu dostępnych postaci leku tj. roztworu do wstrzykiwań lub infuzji oraz proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Analizując sam proces technologiczny wytwarzania nowej postaci leku tj. proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji jest on identyczny na każdym etapie wytwarzania dla obu postaci leku. Jedyny różnicujący etap procesu wytwarzania leku dotyczy wprowadzenia na końcowym etapie produkcji procesu liofilizacji celem zamiany postaci płynnej (roztworu) w proszek. Przeprowadzone porównawcze badania analityczne (fizyko-chemiczne: stabilność cząsteczki jej potencjał, stopień czystości etc.) obu postaci leku Oncaspar® nie wskazywały na istnienie znaczących różnic w zakresie parametrów fizyko-chemicznych losowo wybranych serii produktów.

Jak podaje sam Wnioskodawca celem wprowadzenia nowej postaci leku Oncaspar® jest poprawa dostępności produktu leczniczego na rynku farmaceutycznym. Wyniki badań dotyczących stabilności cząsteczki *pegaspargasum* w roztworach wodnych wskazały, na istnienie ryzyka wystąpienia de-PEGylacji leku, spowodowanej hydrolitycznym rozszczepieniem nietrwałego wiązania estrowego na łączeniu bursztynian sukcydimidylowy - glikol monometoksylopolietylenowy (SS-PEG) w okresie 12 miesięcy od wytworzenia leku. Przeprowadzona modyfikacja w zakresie zmiany postaci leku poprawi łańcuch dystrybucji leku, zapewniając utrzymanie ciągłości jego dostaw.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa leku Oncaspar® są obowiązujące dla obu dostępnych postaci leku tj. roztworu do wstrzykiwań i infuzji oraz proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Pegaspargaza jest lekiem stosowanym od ponad 20 lat w leczeniu wielu schorzeń hematologicznych, zatem jej profil bezpieczeństwa został gruntownie przebadany i udokumentowany.

Wnioski

Pegaspargasum stanowi standard leczenia chorób onkohematologicznych w tym ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego na całym świecie. Jej unikalne parametry farmakokinetyczne (w porównaniu z dotychczas stosowaną natywną L-Asp) i niska immunogenność, sprawiły, że na przestrzeni ostatnich kilku lat stała się ona lekiem pierwszego wyboru wśród wszystkich dostępnych asparaginaz, wypierając całkowicie stosowanie natywnej L-Asp w wielu krajach, w tym również od niedawna w Polsce. Postać farmaceutyczna, w jakiej lek występuje ma drugorzędne znaczenie, biorąc pod uwagę sam charakter zmiany (po rozpuszczeniu lek przyjmuje taką samą postać jak lek obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce) jej cel wprowadzenia (poprawa stabilności wiązania w cząsteczce leku).

Biorąc pod uwagę, że L-asparaginazy stanowią standard leczenia wielu schorzeń hematologicznych (w tym głównie ALL oraz LBL) od ponad 30 lat kiedy to doświadczalnie zaobserwowano istotną poprawę wskaźników trwałej całkowitej remisji choroby (ang. *continuous complete remission*, CCR) z wartości 15% do wartości 54% [12] u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną, brak finansowania *pegaspargasum* w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji przekreśli szanse na wyleczenie kilkuset pacjentów rocznie.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

2. METODYKA

2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

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

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

1. Analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
2. Ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych (opcjonalnie).

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie.

Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

1. sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
2. konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
3. przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

4. systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
 - Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
 - Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
 - Analiza jakościowa:
 1. narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 2. wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. ang. *evidence tables*).
 - Analiza ilościowa:
 1. ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 2. w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
 - Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [5].
 - Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
 - Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [6].

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

2.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest wykazanie, że nowa postać farmaceutyczna produktu leczniczego Oncaspar® (*Servier*) tj. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawierającego substancje czynną *pegaspargasum* nie różni się w sposób wpływający na efekty zdrowotne od dotychczas dostępnej postaci farmaceutycznej leku *pegaspargasum* w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji (Oncaspar®, *Servier*) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej lub chłoniaka limfoblastycznego.

2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS i przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu systematycznego

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Dzieci, młodzież i dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną; Dzieci i młodzież i dorośli z chłoniakiem limfoblastycznym	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Interwencja (I)	PEG-Asp (pegaspargaza) – <u>postać farmaceutyczna: proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji</u> ; dawkowanie, częstotliwość oraz sposób podania zgodny za zapisami CHPL	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory (C)	PEG-Asp (pegaspargaza) – <u>postać farmaceutyczna: roztwór do wstrzykiwań i/lub infuzji</u> ; dawkowanie, częstotliwość oraz sposób podania zgodny za zapisami CHPL	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki zdrowotne (O)	Parametry farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne Skuteczność <u>Co najmniej jeden</u> z następujących istotnych klinicznie punktów końcowych: Przeżycie całkowite (OS); Przeżycie wolne od choroby (DFS); Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); Przeżycie wolne od nawrotu (RFS); Całkowita remisja choroby (CR); Odpowiedź na leczenie (ORR); Jakość życia (QoL); Ponadto (jeśli oceniano): Immunogenność; Bezpieczeństwo: Zgony; Utrata z badania; Zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii (ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla L-Asp)	Inne niż przedstawione w kryteriach włączenia
Typ badań (S)	Każde prospektywne badanie kliniczne	Inny niż przedstawiony w kryteriach włączenia
Inne kryteria	Badania/publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; Badania dostępne w języku polskim oraz angielskim	Abstrakty, doniesienia konferencyjne, Publikacje dostępne w języku innym niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

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

- przegląd badań wtórnych: opublikowane w formie pełnego tekstu, przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) w zakresie populacji i interwencji oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pegaspargazy w leczeniu ALL;
- poszerzona analiza skuteczności praktycznej (dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania obserwacyjne IV fazy; jeśli są dostępne);
- poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - ✓ profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL;
 - ✓ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMIpB, EMA, FDA, UPPSALA Monitoring Center;

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

2.4. Metody identyfikacji badań

2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano pegaspargazę (Oncaspar®) stosowaną jako element leczenia przeciw nowotworowego w analizowanych populacjach pacjentów.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- *elektroniczne bazy danych:*
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment;

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

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

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku.

Ostatnie przeszukiwanie w bazach medycznych przeprowadzono 04.12.2018 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (A.G-P., M.G.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

Oncaspar (pegasparagaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

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

Przeszukano następujące zasoby:

- *elektroniczne bazy danych:*
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- *rejestr badań klinicznych:*
 - www.clinicaltrials.gov;
 - www.clinicaltrialregister.eu.

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

Ostatnie wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono: 04.12.2018 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (A.G-P., M.G.), którzy w przypadku wystąpienia niezgodności uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT). Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [5].

2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (PEG-Asp, pegasparagaza) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu) Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „*Pegasparagase OR Oncaspar*”.

Odnaleziono odpowiednio 148 oraz 21 badań klinicznych, z których żadne nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

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

2.6. Ocena jakości danych

2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (ang. selection bias) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

- wypaczenie przeprowadzenia badania (ang. performance bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (ang. attrition bias) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (ang. detection bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (ang. reporting bias) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

3. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o objęcie refundacją oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997) [8]:

- ✓ sprecyzowane pytanie kliniczne,
- ✓ pełna strategia wyszukiwania,
- ✓ predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych,
- ✓ *critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań,
- ✓ prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 04.12.2018 r.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) i innych materiałów/ stron nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniający kryteria włączenia do analizy (PICOS) tj., oceniających skuteczność i bezpieczeństwo podawania *pegaspargasum* dostępnej w dwóch różnych postaciach farmaceutycznych w leczeniu chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną i chłoniaka limfoblastycznego.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

4. WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej nie zidentyfikowano badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną podania nowej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego Oncaspar® tj. proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Europejska Agencja ds. Leków (EMA) na etapie weryfikacji poprawności metodologicznej przedstawionych przez Wnioskodawcę dokumentów złożonych w celu dopuszczenia do obrotu nowej postaci farmaceutycznej Oncaspar® uznała, że produkty lecznicze zarejestrowane pod nazwą Oncaspar®, pomimo, iż różnią się postacią farmaceutyczną zawierają w swoim składzie tę samą substancję czynną – pegaspargasum w jednakowych stężeniach, tj. 1 ml roztworu zawiera 750 jednostek (IU) pegaspargazy. Jak podaje podmiot odpowiedzialny, proszek po rekonstytucji staje się roztworem i zawiera takie samo stężenie substancji aktywnej jak to obecne w gotowym (przyp. przygotowanym przez wytwórcę roztworze) dostępnym produkcie leczniczym Oncaspar® roztwór, zatem dawkowanie jak również droga podania pozostają takie same dla obu postaci leku. Wszystkie przytoczone powyżej informacje, sprawiły, iż Europejska Agencja ds. Leków (EMA) wydając w 2017 roku pozytywną decyzję dotyczącą dopuszczenia do obrotu proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji przeprowadzonej w ramach procedury poszerzenia asortymentu (ang. *line extension*) dla produktu leczniczego Oncaspar® nie wskazała, aby konieczne było przeprowadzenie dodatkowych badań klinicznych dokumentujących efektywność kliniczną substancji czynnej, dostępnej w nowej postaci. Jak podaje sama Agencja, podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki badania wskazującego na porównywalność parametrów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych między dwiema postaciami farmaceutycznymi produktu leczniczego Oncaspar® przeprowadzonego na psach rasy *beagle* po podaniu drogą dożylną dawek pojedynczych i wielokrotnych w wielkości 500 IU/kg [12]. Podmiot odpowiedzialny przedłożył takie badanie, pomimo że w tym konkretnym przypadku oba produkty lecznicze są z założenia równoważne, gdyż stanowią roztwory wodne, o jednakowym składzie i stężeniu substancji czynnych do podawania parenteralnego. EMA pośrednio wskazuje, iż dla nowej postaci leku obowiązujące są wyniki badań klinicznych przeprowadzonych dla jego pierwotnej postaci farmaceutycznej tj. roztworu do wstrzykiwań lub infuzji [12].

Również sam proces technologiczny wytwarzania obu postaci produktu leczniczego Oncaspar® przebiega w niemal identyczny sposób. Jedynym różnicującym etapem wytwarzania umiejscowionym na samym końcu procesu technologicznego jest konieczność zmiany roztworu w proszek, co następuje w drodze liofilizacji, poprzez pozbawienie roztworu rozpuszczalnika.

Przeprowadzone porównawcze badania analityczne (fizyko-chemiczne: stabilność cząsteczki, jej potencjał, stopień czystości etc.) obu postaci leku Oncaspar® nie wskazywały na istnienie znaczących różnic w zakresie parametrów fizyko-chemicznych losowo wybranych serii produktów. Jak podaje sam Wnioskodawca celem wprowadzenia nowej postaci leku Oncaspar® jest poprawa dostępności produktu leczniczego na rynku farmaceutycznym. Wyniki badań dotyczących stabilności cząsteczki *pegaspargasum* w roztworach wodnych wskazały, na istnienie ryzyka wystąpienia de-PEGylacji leku, spowodowanej hydrolitycznym rozszczepieniem nietrwałego wiązania estrowego na łączeniu bursztynian sukcyminidylowy - glikol monometoksylopietylenowy (SS-PEG) w okresie 12 miesięcy od wytworzenia leku, wprowadzenie alternatywnej, stałej postaci leku, zapewni utrzymanie ciągłego łańcucha dostaw.

Podsumowując, w świetle przytoczonych powyżej informacji należy uznać, iż nowa postać farmaceutyczna produktu leczniczego Oncaspar® (*Servier*) tj. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawierającego substancję czynną *pegaspargasum* nie różni się w sposób wpływający na efekty zdrowotne od dotychczas dostępnej postaci farmaceutycznej leku *pegaspargasum* w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji (Oncaspar®, *Servier*).

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

5.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa terapii produktu leczniczego (Oncaspar®) w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. serious), poważnych (ang. severe), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Oncaspar® (pegaspargaza) w omawianym wskazaniu.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 22 lutego 2018 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW/MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Zastosowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library.

5.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie: Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) – Oncaspar®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak – *European Medicines Agency, Food and Drug Administration* oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla produktu leczniczego Oncaspar®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisanych na podstawie informacji zawartych w ChPL dla produktu leczniczego Oncaspar® [11] proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, które to dane są tożsame z danymi przedstawionymi dla postaci farmaceutycznej: roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

5.3.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Działania niepożądane, które wiązano ze stosowaniem pegaspargazy, podano poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od poważnych do łagodnych.

Tabela 2. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Oncaspar® w oparciu o dane przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego [11]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia, sepsa		+			
	gorączka neutropeniczna	+				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, koagulopatia		+			
	niewydolność szpiku kostnego					+
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna	+				
	martwica toksyczno-rozplywna naskórka*					+
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt, hiperglikemia	+				
	hiperlipidemia, hipercholesterolemia		+			
	kwasica ketonowa, hipoglikemia					+
Zaburzenia i dróg żółciowych	hepatotoksyczność, stłuszczenie wątroby		+			
	martwica wątroby, żółtaczką, cholestazą, niewydolność wątroby				+	
Zaburzenia układu nerwowego	drgawki, obwodowa neuropatia ruchowa, omdlenia		+			
	zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii				+	
	senność, drżenie*					+
Zaburzenia naczyniowe	Zator***	+				
	Zakrzepica**		+			

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
	incydent mózgowo-naczyniowy, krwotok, zakrzepica zatoki strzałkowej górnej					+
Zaburzenia układu oddechowego, piersiowej i śródpiersia	Niedotlenienie		+			
Zaburzenia i jelit	zapalenie trzustki, biegunka, ból brzucha, nudności	+				
	wymioty, zapalenie jamy ustnej, wodobrzusze		+			
	martwicze zapalenie trzustki, zapalenie trzustki krwotoczne				+	
	torbiel rzekoma trzustki, zapalenie przyuszniczy*					+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	+				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból w kończynach		+			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	ostra niewydolność nerek*					+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka					+
Zaburzenia psychiczne	stan splątania					+
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększona aktywność ALAT/AsPAT, hipertriglicydemia, zmniejszone stężenie fibrynogenu we krwi, zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy, wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	+				
	wydłużony czas protrombinowy, zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, hiperkaliemia, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, niedobór fibrynogenu we krwi		+			
	podwyższone stężenie mocznika we krwi, przeciwciała przeciw pegaspargazie, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek krwi, hiperamonemia					+

*działania niepożądane obserwowano również w przypadku innych typów asparaginaz' ** zakrzepica CUN, *** w badaniu DFCl11-101 obserwowano przypadki zatoru tętnicy płucnej, zakrzepicy żyłnej, w tym zakrzepicy żyłnej kończyn i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych

Mając na uwadze powyższe dane do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem pegaspargazą należały: zaburzenia ze strony układu pokarmowego tj. biegunka, ból brzucha, nudności oraz zapalenie trzustki, a także objawy alergiczne/nadwrażliwość (w tym pokrzywka, wysypka, reakcja nadwrażliwości) jak również zmniejszony apetyt prowadzący w konsekwencji do zmniejszenia masy ciała.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

5.3.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się aby przy każdorazowym podaniu produktu leczniczego Oncaspar® odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu połączenia informacji o pacjenci i numerze serii produktu. Przeciwciała przeciwko asparaginazie mogą wiązać się z małą aktywnością asparaginazy ze względu na potencjalną aktywność neutralizującą tych przeciwciał. W takich przypadkach należy rozważyć zmianę na inny produkt asparaginazy.

Pomiar aktywności asparaginazy w surowicy lub osoczu można przeprowadzić w celu wykluczenia przyspieszonego zmniejszenia aktywności asparaginazy.

Nadwrażliwość

Podczas leczenia mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na pegaspargazę, w tym zagrażająca życiu anafilaksja, w tym u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na niezmodyfikowane produkty asparaginazy *E.coli*. Inne reakcje nadwrażliwości mogą obejmować: obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg, obrzęk powiek, rumień, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, skurcz oskrzeli, świąd i wysypkę.

W ramach rutynowych środków ostrożności, pacjenta należy monitorować przez jedną godzinę po podaniu, mając w do dyspozycji sprzęt do resuscytacji i inne środki niezbędne do leczenia anafilaksji (epinefrynę, tlen, steroidy dożylnie itd.). Stosowanie produktu leczniczego Oncaspar® należy przerwać u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości. Zależnie od ciężkości objawów, wskazanym środkiem zaradczym może być podawanie produktów leczniczych przeciwhistaminowych, kortykosteroidów i produktów leczniczych obkurczających naczynia.

Działanie na trzustkę

U chorych przyjmujących Oncaspar zgłaszano przypadki występowania zapalenia trzustki, w tym krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki prowadzące do zgonu. Należy poinformować pacjentów o ryzyku ich występowania wraz z podaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia trzustki, ponieważ nieleczone mogą prowadzić do zgonu. Jeśli jest spodziewane wystąpienie zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie produktu Oncaspar; jeśli wystąpienie zapalenia trzustki zostanie potwierdzone, nie należy ponownie rozpocząć leczenia produktem Oncaspar. Należy często monitorować aktywność amylazy i (lub) lipazy w surowicy, aby zidentyfikować wczesne objawy zapalenia trzustki. Ponieważ podczas jednoczesnego stosowania produktu Oncaspar z prednizonem może wystąpić zaburzenie tolerancji glukozy, należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Koagulopatia

U pacjentów przyjmujących pegaspargasum mogą występować poważne zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki strzałkowej. Stosowanie produktu leczniczego Oncaspar® należy przerwać u pacjentów z poważnymi zdarzeniami zakrzepowymi. U pacjentów otrzymujących pegaspargasum może być wydłużony czas protrombinowy (ang. *prothrombin time, PT*), wydłużony czas częściowej tromboplastyny (ang. *partial thromboplastin time, PTT*) oraz hipofibrinogenemia. Parametry krzepnięcia powinny być monitorowane przed rozpoczęciem terapii, a następnie okresowo w trakcie i po jej zakończeniu, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych o działaniu przeciwzakrzepowym jak kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, lub gdy są jednocześnie stosowane schematy chemioterapii zawierające metotreksat, daunorubicynę, kortykosteroidy.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

Gdy występuje znaczne zmniejszenie stężenia fibrynogenu lub niedobór antytrombiny III (ATIII), należy rozważyć odpowiednią terapię zastępczą.

Działanie na wątrobę

Terapia skojarzona z produktem leczniczym Oncaspar oraz lekami o działaniu hepatotoksycznym może spowodować ciężką toksyczność wątrobową oraz toksyczność ośrodkowego układu nerwowego. Należy zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy Oncaspar jest podawany w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu substancjami hepatotoksycznymi, zwłaszcza w przypadku istniejącego zaburzenia czynności wątroby. W tym przypadku pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia zmian parametrów czynności niewydolności wątroby.

U pacjentów dodatnich pod względem chromosomu Filadelfia, u których leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (np. imatynibem) jest skojarzone z terapią L-asparaginazą może istnieć zwiększone ryzyko hepatotoksyczności. Należy wziąć to pod uwagę, jeśli rozważa się stosowanie produktu Oncaspar w tych populacjach pacjentów. Ze względu na ryzyko hiperbilirubinemii zaleca się monitorowanie stężenia bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem każdej następnej dawki.

Działanie na ośrodkowy układ nerwowy

Terapia skojarzona z produktem Oncaspar może powodować toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Zgłaszano przypadki encefalopatii (w tym zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii). Oncaspar może powodować objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w postaci senności, splątania, drgawek. Należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia tych objawów, zwłaszcza jeśli Oncaspar jest stosowany w połączeniu z lekami o działaniu neurotoksycznym (takimi jak winkrystyna i metotreksat). Zahamowanie czynności szpiku kostnego Pegaspargaza może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego, zarówno bezpośrednio jak i pośrednio (przez zmieniające działanie hamujące czynności szpiku kostnego innych środków, takich jak metotreksat lub 6-merkaptopuryna). Z tego względu stosowanie produktu Oncaspar mogłoby zwiększać ryzyko zakażeń. Zmniejszenie liczby krążących limfoblastów jest dość często wyraźnie zaznaczone i w pierwszych dniach po rozpoczęciu terapii często obserwowane są prawidłowe lub zbyt niskie liczby leukocytów. Może to być związane ze znacznym zwiększeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. Może wystąpić nefropatia spowodowana kwasem moczowym. W celu monitorowania działania terapeutycznego należy uważnie monitorować liczbę krwinek we krwi obwodowej oraz szpik kostny pacjenta.

Hiperamonemia

Asparaginaza ułatwia szybką przemianę asparaginy i glutaminy do kwasu asparaginowego i kwasu glutaminowego oraz amoniaku, produktu ubocznego obu reakcji (patrz punkt 5.1). Dożylnie podanie asparaginazy może z tego względu powodować gwałtowne zwiększenie stężenia amoniaku w surowicy, następujące po podaniu. Objawy hiperamonemii są często przemijające i mogą obejmować: nudności, wymioty, ból głowy, zawroty głowy i wysypkę. W ciężkich przypadkach może się rozwinąć encefalopatia z zaburzeniem lub bez zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u starszych dorosłych pacjentów, co może zagrażać życiu lub spowodować zgon. Jeśli wystąpią objawy hiperamonemii, należy uważnie monitorować stężenie amoniaku.

Antykoncepcja

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

Podczas leczenia produktem Oncaspar i przez przynajmniej 6 miesięcy po odstawieniu produktu leczniczego Oncaspar należy stosować skuteczną metodą antykoncepcji inną niż doustna. Ponieważ nie można wykluczyć pośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i pegaspargazą, doustne środki antykoncepcyjne nie są uznawane za dopuszczalną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Zawartość sodu

Niniejszy produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę tj. zasadniczo „nie zawiera sodu”

5.3.3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Spowodowane przez pegaspargazę zmniejszenie stężenia białek w surowicy może zwiększać toksyczność innych produktów leczniczych, które wiążą się z białkami. Ponadto, hamując syntezę białka i podział komórek, pegaspargaza może zakłócać mechanizm działania innych substancji, które do swego działania wymagają podziałów komórkowych np. metotreksatu.

Metotreksat i cytarabina mogą oddziaływać z produktem Oncaspar na sposób: ich wcześniejsze podanie może synergistycznie nasilać działanie pegaspargazy. Jeżeli te substancje są podawane po pegaspargazie, jej wpływ może być antagonistycznie osłabiany.

Pegaspargaza może zakłócać metabolizm klirens innych produktów leczniczych, ze względu na jej działanie na syntezę białek i czynność wątroby, jak również na skojarzone podawanie z innymi produktami stosowanymi w chemioterapii, o których wiadomo, że oddziałują z enzymami układu CYP.

Stosowanie produktu leczniczego Oncaspar może prowadzić do wahan poziomu czynników krzepnięcia. Może to nasilać tendencje do krwawienia i (lub) zakrzepicy. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania antykoagulantów takich jak kumaryna, heparyna, dipirydamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne lub gdy są jednocześnie stosowane schematy chemioterapii zawierające metotreksat, daunorubicynę, kortykosteroidy, należy zachować ostrożność.

W przypadku jednoczesnego podawania glikokortykosteroidów (np. prednizonu) i pegaspargazy zmiany parametrów krzepnięcia (np. obniżenie stężenia fibrynogenu i niedobór antytrombiny III, ATIII) mogą być wyraźniejsze.

Leczenie winkrystyną bezpośrednio przed lub jednocześnie z pegaspargazą może zwiększać toksyczność pegaspargazy. Podawanie produktu leczniczego Oncaspar przed winkrystyną może zwiększać neurotoksyczność winkrystyny. Dlatego w celu zminimalizowania toksyczności, winkrystyna powinna być podawana przynajmniej 12 godzin przed podaniem produktu leczniczego Oncaspar.

Nie można wykluczyć pośredniej interakcji między pegaspargazą i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi ze względu na hepatoksyczność pegaspargazy, która może pogarszać klirens wątrobowy doustnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego nie jest zalecane jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Oncaspar z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. U kobiet w wieku rozrodczym należy stosować antykoncepcję inną niż doustna.

Jednoczesne szczepienie żywymi szczepionkami może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń zależnie od aktywności immunosupresyjnej pegaspargazy, i obecności choroby zasadniczej i skojarzonej chemioterapii. Dlatego szczepienie żywą szczepionką należy podawać nie wcześniej niż 3 miesiące po przerwaniu całego leczenia przeciwbiałaczkowego.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

5.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIpB oraz UMC

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*; <http://www.fda.gov>), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, www.ema.europa.eu/), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl>) oraz *Uppsala Monitoring Center*; w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych związanych z terapią na dzień 04.12.2018 r. Nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

6. OGRANICZENIA

Nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń dotyczących dostępnych danych jak również ograniczeń samej analizy.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

7. DYSKUSJA

7.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Oncaspar® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji nie zastosowano ograniczeń dotyczących populacji, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych, co ogranicza do minimum możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim lub polskim. Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [3]. Należy jednak podkreślić, iż w procesie selekcji nie zidentyfikowano prac spełniających kryteria włączenia, opublikowanych w językach innych niż wskazane powyżej, co pozwala założyć, iż ryzyko błędu w tym zakresie praktycznie nie występuje.

Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, aby umożliwić identyfikację badań wtórnych jak również innych badań zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych dokumentujących efektywność kliniczną pegaspargazy dostępnej w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej oraz chłoniaka limfoblastycznego.

7.2. Wybór komparatora

Z przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Oncaspar® (*pegaspargasum*) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji wynika, iż obecnie w Polsce substancja ta jest stosowana i finansowana ze środków publicznych w innej postaci (roztworu do wstrzykiwań lub infuzji). Obecnie na rynku dostępny jest jeden produkt leczniczy zawierający substancję *pegaspargasum* – *Oncaspar*®, Servier (rejestracja w ramach procedury narodowej).

Biorąc pod uwagę definicję technologii opcjonalnej, jako technologii możliwej do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, ww produkt leczniczy stanowi jedyny potencjalny komparator.

7.3. Wiarygodność zewnętrzna

Populację wnioskowaną stanowią dzieci i młodzież oraz dorośli z chorobami onkohematologicznymi, kwalifikujący się do leczenia pegaspargazą stosowaną jako jedna ze składowych złożonego leczenia przeciwbiałaczkowego. Wybrana populacja zawiera w sobie populację określoną w oparciu o zarejestrowane w Polsce wskazanie do stosowania produktu leczniczego Oncaspar® w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji [11]. Pegaspargaza do niedawna dostępna jedynie w formie fabrycznie przygotowanego roztworu do wstrzykiwań lub infuzji jest dostępna i stosowana w Polsce od ponad dekady. Jej wysoka skuteczność i bezpieczeństwo zostało licznie udokumentowane w badaniach klinicznych i potwierdzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Obecnie pegaspargaza stanowi standard leczenia wieku schorzeń hematologicznych u dzieci, młodzieży i dorosłych na całym świecie. Jej unikalne parametry farmakokinetyczne (w porównaniu z dotychczas stosowaną natywną L-Asp) i niska immunogenność, sprawiły, że

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

na przestrzeni ostatnich kilku lat stała się ona lekiem pierwszego wyboru wśród wszystkich dostępnych asparaginaz, wypierając całkowicie stosowanie natywnej L-Asp w wielu krajach.

Poszerzenie rejestracji dla produktu leczniczego Oncaspar® wprowadzone w 2017 roku przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) o nową postać farmaceutyczną leku tj. proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji poszerza asortyment leku (ang. *shelf-life*), co istotnie zwiększyło dostępność leku na rynku farmaceutycznym.

Podsumowując, efektywność kliniczna *pegaspargasum* (niezależnie od postaci farmaceutycznej, w której jest podawana) jest dobrze udokumentowana w warunkach wieloletniej praktyki klinicznej stosowania *pegaspargasum* (efektywność praktyczna), za czym przemawia ponad 20 letni okres stosowania leku w leczeniu białaczek, chłoniaków, mięsaków etc. w szeroko zakrojonej populacji chorych.

7.4. Wiarygodność wewnętrzna

Pominięto (nie dotyczy)¹.

7.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądaniami

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

¹ Do niniejszego przeglądu nie włączono badań klinicznych, a oceniana wiarygodność wewnętrzna odnosi się do oceny wartości/wiarygodności badania klinicznego, jako elementu pozwalającego na ocenę czy i w jakim zakresie leczenie wywołuje możliwe do zmierzenia efekty u uczestników

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

8. WNIOSKI

L-asparaginazy stanowią podstawę leczenia chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną i chłoniakiem limfoblastycznym zarówno w Polsce jak również na świecie. Obecnie w Polsce w leczeniu ALL wykorzystuje się dwie postacie asparaginaz: pegylowaną formę L-Asp produkowaną przez *Escherichia coli* (*pegaspargasum*) oraz odmienną biologicznie kryzantaspazę. Wszystkie rodzaje asparaginaz cechuje ten sam mechanizm działania, jednakże posiadają one różne parametry farmakokinetyczne oraz odmienne pochodzenie biologiczne, co skutkuje różnicami w dawkowaniu i częstotści podań. Dostępne obecnie L-asparaginazy różnią się od siebie nie tylko własnościami farmakokinetycznymi, ale również cechuje je odmienna immunogenność, czyli różnią się od siebie zdolnością do indukowania reakcji immunologicznych (potencjałem do wytwarzania przeciwciał). Immunogenność (pojawienie się przeciwciał anty-Aspa) PEG-Asp jest stosunkowo niska, dane literaturowe wskazują, iż pojawia się ona w odpowiednio u 2-12% przypadkach. Zgodnie z wynikami części badań, pacjenci, którzy wytworzyli przeciwciała przeciwko L-asparaginazie, trudniej osiągają remisję choroby, a także mają gorsze wyniki w medianie całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżyciu wolnym od choroby (DFS) oraz częściej pojawiają się u nich wznowy szczególnie w ośrodkowym układzie nerwowym, dlatego tak ważnym jest zapewnienie ciągłości terapii pegaspargazą. Zgodnie z uaktualnioną niedawno praktyką kliniczną leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce, lekiem z wyboru wśród asparaginaz jest pegaspargaza (wcześniej, w części protokołów np. ALLIC-BFM 2009 stosowano natywną postać L-Asp), w przypadku wystąpienia reakcji klinicznej (jawnej lub ukrytej) rodzaj asparaginazy ulega zmianie na kryzantaspazę.

W świetle zgromadzonych danych można stwierdzić, iż nowa postać farmaceutyczna produktu leczniczego Oncaspar® (*Servier*) tj. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawierającego substancje czynną *pegaspargasum* nie różni się w sposób wpływający na efekty zdrowotne od dotychczas dostępnej i finansowanej postaci farmaceutycznej leku *pegaspargasum* w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji (Oncaspar®, *Servier*). Ponadto, poszerzenie autoryzacji dla produktu leczniczego Oncaspar® wprowadzone w 2017 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA) o nową postać farmaceutyczną tj. proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zapobiega destabilizacji wiązania SS-PEG obecnego w cząsteczce leku. Jest to niezwykle istotny element wpływający na utrzymanie płynności dystrybucji leku, szczególnie w obliczu zwiększenia zapotrzebowania leku na rynku, wynikającego z istotnych zmian w zakresie praktyki klinicznej leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce. Ponadto, jak wskazuje podmiot odpowiedzialny produkt leczniczy Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji będzie dostępny tylko do końca marca 2019, z uwagi na stałe wstrzymanie obrotem tego leku.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Strategia wyszukiwania – pegaspargaza

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej: *Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Medline (via Pubmed)	The Cochrane Library	Embase
1.	Pegaspargase [MESH, Emtree]	198	71	1 244
2.	'polyethyleneglycol asparaginase'	0	0	0
3.	'pegylated L-Asparaginase'	259	2	0
4.	'pegasparaginase'	18	28	46
5.	'pegylated AND asparaginase'	121	26	305
6.	oncaspar	253	9	307
7.	pegaspargase	249	71	211
8.	#1-7/OR	275	108	1 405

Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2018 r.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: *www.clinicaltrials.gov* oraz *www.clinicaltrialregister.eu*

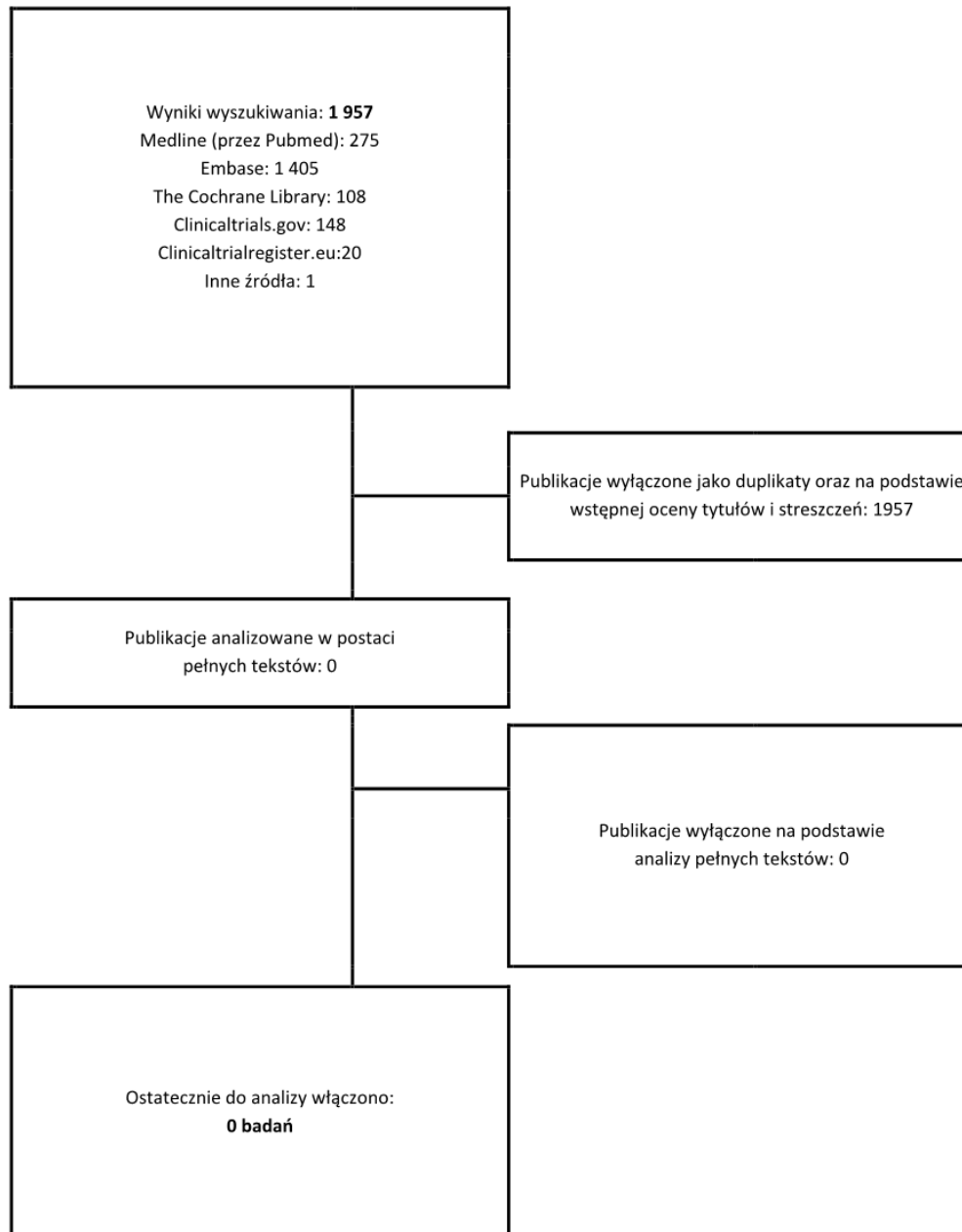
Lp.	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	Pegaspargase OR Oncaspar	148
1.	Pegaspargase OR Oncaspar	21

Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2018 r.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

9.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)



10. PIŚMIENNICTWO

10.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol 2009;62:1006–12..
6. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004; 328: 1490-1494.
7. Quality assessment for Case series. Nice guidelines (CG3): June 2003 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>)
8. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med.

10.2. Dane przedstawione w ramach analizy głównej

9. Oncaspar 750 j/ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji – charakterystyka produktu leczniczego
10. Oncaspar® - EMA Assessment Report https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/oncaspar-epar-public-assessment-report_en.pdf

10.3. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

11. Oncaspar 750 j/ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji – charakterystyka produktu leczniczego

10.4. Streszczenie, dyskusja i ograniczenia

12. Oncaspar 750 j/ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji – charakterystyka produktu leczniczego
13. Wehinger H, Furste HO: [Intensification of induction therapy of acute lymphoblastic leukemia with L-asparaginase in children. Results of a 5-year randomised study (author's transl)]. Klin Padiatr 1981, 193: 159-161.

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

II. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu systematycznego	9
Tabela 2. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Oncaspar® w oparciu o dane przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego [11]	18
Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej: <i>Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library</i>	28
Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: <i>www.clinicaltrials.gov</i> oraz <i>www.clinicaltrialregister.eu</i>	28

Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (kody ICD- 10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza efektywności klinicznej

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)	29
---	----