

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 problemu decyzyjnego

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax.+48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2018



SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	3
Indeks skrótów	4
1. Cel i metodyka	6
2. Problem zdrowotny	8
2.1. Wnioskowane wskazanie	8
2.2. Definicje	8
2.3. Etiologia i patogenezę	9
2.4. Rozpoznanie	11
2.5. Obraz kliniczny	13
2.6. Przebieg naturalny i rokowanie	14
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą	16
2.8. Jakość życia i aktywność zawodowa	21
2.9. Aktualne postępowanie medyczne w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego	23
2.9.1. Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej	23
2.9.2. Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego	26
2.9.3. Praktyka kliniczna leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego w Polsce	27
2.9.3.1. Dzieci i młodzież do 18 roku życia	29
2.9.3.2. Dorośli	31
2.9.4. Asparaginazy	56
2.9.4.1. Zjawisko nadwrażliwości na L-asparaginazę	57
2.9.4.2. Przeciwciała anti-Aspa oraz zjawisko <i>cichej inaktywacji</i>	58
3. Interwencja	60
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	60
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania	60
3.1.2. Wskazanie do stosowania	61
3.1.3. Dawkowanie i sposób podania	61
3.1.4. Przeciwwskazania	63
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	65
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	65
4. Komparatory	67
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych	67
4.1.1. Pegaspargaza (Oncaspar® postać: roztwór do wstrzykiwań i infuzji)	67
5. Efekty zdrowotne	69
6. Rodzaj i jakość dowodów	70
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	71
8. Załączniki	72
9. Piśmiennictwo	73
10. Spis tabel	78
11. Spis rysunków	79

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 problemu decyzyjnego

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: **grudzień 2018 r.**

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

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.**

INDEKS SKRÓTÓW

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
COG	Children’s Oncology Group
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
HSCT	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
L-Asp	L-asparaginaza
LBL	Chłoniak limfoblastyczny (ang. lymphoblastic lymphoma)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease)
NCCN	Ang. National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAA	Nadir aktywności asparaginazy (ang. nadir serum asparaginase activity)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PBCRN	ang. Pan Birmingham Cancer Research Network

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 problemu decyzyjnego

PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PEG-Asp	pegaspargaza
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outomes), typ badania (ang. Study)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
SICRH	St. Jude Children's Research Hospital
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o refundację nowej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego Oncaspar® (pegaspargaza), będącej proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, we wszystkich wskazaniach refundacyjnych objętych załącznikiem C.48 Obwieszczenia Ministra Zdrowia [80]:

- C.82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy),
- C.83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane,
- C.84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T,
- C.85 Inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych,
- C.91 Białaczka limfatyczna,
- C.92 Białaczka szpikowa.

Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest pegaspargaza (pegylowana forma *E. coli* L-asparaginazy). Obecnie w Polsce substancja ta jest finansowana i stosowana, jako składnik leczenia wielu schorzeń hematologicznych, w tym najczęściej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD 10: C91.0) i chłoniaka limfoblastycznego (ICD 10: C83.5) [80].

Aktualnie jedyną finansowaną postacią leku zawierającego substancję czynną *pegaspargasum* jest Pegaspargase®/Oncaspar® [kod EAN 5909990950812]¹, zwany w dalszej części analiz Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji) dostępny w postaci roztworu, dla którego decyzja refundacyjna obowiązuje do dnia 30 czerwca 2019 r. Obecnie refundowany produkt leczniczy został zarejestrowany w procedurze narodowej w 2002 roku (numer pozwolenia 9508). W roku 2016 Europejska Agencja ds. Leków (EMA) dopuściła do obrotu produkt leczniczy Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań lub infuzji na terenie całej EU (w ramach procedury centralnej) nakładając obowiązek uchylenia decyzji rejestracyjnych nadanych w ramach procedury narodowego dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu, w tym również w Polsce.

[Redacted content]

¹ W 2017 roku dotychczas zarejestrowany jako Oncaspar® produkt leczniczy zmienił nazwę na Pegaspargase®. Zgodnie z informacją przekazaną przez Wnioskodawcę nigdy nie wyprodukowano żadnego opakowania produktu leczniczego o nazwie Pegaspargase®. Na potrzeby niniejszych analiz przyjęto nazewnictwo wskazane w Obwieszczeniu MZ tj. Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji, kod EAN 5909990950812

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 problemu decyzyjnego

Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, rodzaj włączanych badań).

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Oncaspar® proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji dotyczy wskazań objętych następującymi kodami ICD-10 tj:

- C.82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy),
- C.83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane,
- C.84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T,
- C.85 Inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych,
- C.91 Białaczka limfatyczna,
- C.92 Białaczka szpikowa [80].

Przyjęty zakres wnioskowanego wskazania dla interwencji ocenianej odzwierciedla zakres wskazań dla wybranego komparatora – tj. substancji czynnej *pegaspargasum*. Powołując się na decyzję o numerze 16KCH/132/28W z dnia 20.06.2016 roku dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji, kod EAN: 5909990950812 ustalono jednocześnie kategorię dostępności refundacyjnej, wskazując, iż Oncaspar® stosowany jest w chemioterapii we wskazaniach klinicznych objętych następującym kodem ICD-10:

- C.82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy),
- C.83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane,
- C.84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T,
- C.85 Inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych,
- C.91 Białaczka limfatyczna,
- C.92 Białaczka szpikowa [86].

Zatem wnioskowany zakres wskazań dla analizowanego produktu leczniczego jest tożsamy z aktualnie obowiązującym zakresem wskazań refundacyjnych dla pegaspargazy wynikającym z decyzji Ministra Zdrowia.

2.2. Definicje

ICD-10: 91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

ICD-10: 83.5 Chłoniak limfoblastyczny



Ostre białaczki limfoblastyczne jak również chłoniaki limfoblastyczne określane są wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku, odpowiednio 20% lub więcej oraz poniżej 20%. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku obie postaci uważane są za tę samą jednostkę chorobową [6], jakkolwiek te ostatnie kwalifikowane są do innego kodu ICD-10: C83.5.

Klasyfikacja nowotworów z prekursorów limfocytów wg WHO 2016 [6]:

- Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B

- Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B, nieokreślone
 - Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B z powtarzalnymi zmianami genetycznymi:
 - Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B z t(9;22) (q34.1;q11.2);BCR-ABL1
 - Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B z t(v;11q23.3); KMT2A rearanżowane
 - Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B z t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
 - Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B z hiperdiploidią
 - Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B z hipodiploidią
 - Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B z t(5;14) (q31.1;q32.3) IL3-IGH
 - Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B z t(1;19) (q23;p13.3);TCF3-PBX1
 - Tymczasowa jednostka: Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B podobna do BCR-ABL1
 - Tymczasowa jednostka: Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii B z iAMP21
- Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii T
 - Tymczasowa jednostka: Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z wczesnych prekursorów komórek T
 - Tymczasowa jednostka: Ostra białaczka/chłoniak limfoblastyczny z linii NK

Podstawą tej klasyfikacji jest wyróżnienie podtypów nowotworów o zdefiniowanym ryzyku genetycznym. ALL jest białaczkową postacią chłoniaka limfoblastycznego, a nazwy białaczka używa się wówczas, gdy stwierdza się nacieki limfoblastów powyżej 20%. Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: odpowiednio 20% lub więcej i poniżej 20% [7].

ALL/LBL cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Możemy wyróżnić ALL z linii limfocytów B i T. W ramach każdej z podgrup wyróżnione są podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych. Istotne jest rozróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji (9; 22), zwanej chromosomem Philadelphia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL i pozostałych podtypów określanych jako ALL Ph(-) [7].

- **Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL) to nowotwory z komórek prekursorowych limfocytów. Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2016 roku obie postaci są uważane za tę samą jednostkę chorobową.**

2.3. Etiologia i patogeneza

Ze względu na opisywane przypadki współwystępowania ALL/LBL u bliźniąt jednojajowych sugeruje się predyspozycję genetyczną tej choroby, jednak jej etiologia jest nieznaną. Patogenetyczną przyczyną rozwoju ALL są mutacje powstających we wczesnych etapach różnicowania komórek linii limfoidalnej, czyli limfoblastów. Skutkami tych mutacji są zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja, co z czasem prowadzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfoblastów do krwi. Miejscem dojrzewania limfocytów T jest grasica, która w związku z tym może być punktem wyjścia nowotworu. W początkowej fazie choroby często stwierdza się w tym przypadku zajęcie śródpiersia [5]. W przypadku linii limfocytów B fizjologicznym miejscem dojrzewania jest szpik kostny, dlatego jego zajęcie decyduje tu o obrazie klinicznym.

Leczenie za pomocą cytostatyków takich jak inhibitory topoizomerazy II: etopozyd i antracykliny może prowadzić do rozwoju białaczki wtórnej wywołanej terapią (ang. therapy related ALL-t ALL), jednak dochodzi do tego stosunkowo rzadko. Wtedy ostra białaczka limfoblastyczna może rozwinąć się w ciągu około 1-3 lat od zastosowania cytostatyków, a rokowanie zwykle jest takie, jak w białaczce pierwotnej [5].

Jak podkreślają najnowsze badania, różnice w ALL u dorosłych i dzieci, mogą mieć złożone podłoże zależne od etiologii choroby. Zgodnie z paradygmatem „2 uderzeń” (ang. *two-hit*) Knudsona, aby doszło do rozwoju nowotworu, niezbędne są dwa genetyczne zdarzenia, dlatego sugeruje się 2 różne podtypy tej samej choroby. Przypuszcza się, że w dziecięcej ALL pierwsza mutacja zachodzi w bardziej dojrzałych limfoidalnych ukierunkowanych komórkach progenitorowych, podczas gdy w ALL u dorosłych pierwsza mutacja zachodzi w multipotencjalnej komórce macierzystej [10].

Pochodzenie klonu białaczkowego u dorosłych jest związane z mniej ukierunkowanymi komórkami, a tym samym bardziej opornymi na leki cytostatyczne. Może mieć to związek z istniejącymi mechanizmami oporności, charakterystycznymi dla tych komórek. Przypuszcza się, że komórki białaczkowe wywodzą się z wczesnych stadiów komórek macierzystych, które mają potencjał rozwojowy w kierunku komórek progenitorowych mieloidalnych lub limfoidalnych. Wysoki odsetek dorosłych z ALL z koekspresją antygenów mieloidalnych potwierdza tę hipotezę. Ekspresja niektórych białek oporności wielolekowej, w tym PGP, MRP4 i BCRP jest cechą charakterystyczną niedojrzałego fenotypu w prawidłowych hematopoetycznych komórkach progenitorowych. Wnioskuje się, że nowotwory hematologiczne z ekspresją PGP rozwijają się poprzez nowotworową transformację prawidłowej komórki hematopoetycznej z ekspresją PGP. Zakładając, że ALL dorosłych wywodzi się z komórek macierzystych, a dziecięca ALL z ukierunkowanych komórek progenitorowych, to w ALL u dorosłych może występować wyższa ekspresja tych białek transportowych w białaczkowych komórkach macierzystych. To czyni je bardziej opornymi na chemioterapię. Mniejsza wrażliwość białaczkowych komórek macierzystych w ALL u dorosłych może to mieć związek z tym, że komórki macierzyste są mniej podatne na działanie czynników proapoptotycznych. Postuluje się również nową teorię białaczkowej komórki macierzystej. Podtypy ALL o zróżnicowanym obrazie cytogenetycznym (zwłaszcza BCR-ABL, TEL-AML i MLL-AF4) mogą mieć pochodzenie z odmiennych białaczkowych komórek macierzystych [10].

Stożenie udokumentowania czynników ryzyka [16]:

- Ogólnie akceptowane
 - Płeć męska;
 - Wiek (2–5 lat);
 - Dobry stan ekonomiczny;
 - Rasa (biała i czarna);
 - Ekspozycja na promieniowanie jonizujące in utero;
 - Lecnicze napromieniowanie;
 - Zespół Downa;
 - Neurofibromatoza typ I;
 - Zespół Blooma;
 - Zespół Schwachmana;
 - Ataxia telangiectasia;
- Podejrzane
 - Wysoka masa urodzeniowa;
 - Poronienia u matki w wywiadzie;
- Dowody ograniczone
 - Palenie tytoniu przed ciążą;
 - Ekspozycja rodziców na węglowodory;
 - Dieta witaminą K u noworodków;
 - Spożywanie alkoholu przez matkę w czasie ciąży;
 - Ekspozycja na pole elektryczne i magnetyczne;
 - Leczenie chloramfenikolem;
- Prawdopodobnie bez znaczenia

- Ultradźwięki
- Kontakt z radonem.

2.4. Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest wykazanie obecności nacieku limfoblastów w szpiku i krwi (ALL) lub w narządach i tkankach pozaszpikowych (LBL). Ponieważ ocena cytologiczna krwi i szpiku nie pozwala na jednoznaczne określenie pochodzenia komórek blastycznych, konieczne jest potwierdzenie za pomocą badania immunofenotypowego z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Badanie cytometryczne umożliwia ponadto określenie podtypu immunologicznego choroby oraz identyfikację aberrantnych fenotypów służących do monitorowania stanu minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w toku leczenia. Badania cytogenetyczne i molekularne służą określeniu podtypu cytogenetycznego, a w szczególności identyfikacji ALL Ph(+). Wykrycie transkryptu BCR-ABL oraz identyfikacja klonalnych rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego (TCR, *T-cell receptor*) pozwalają na monitorowanie MRD. Pomimo mnogości podtypów, praktyczne znaczenie mają jedynie 3 podtypy ALL: z prekursorów linii B-komórkowej, z dojrzałych komórek B oraz T-komórkowa ALL [10].

Według aktualnie obowiązujących kryteriów diagnostycznych do ustalenia rozpoznania ALL u dorosłych zgodnie z klasyfikacją WHO 2008 niezbędne są: diagnostyka cytomorfologiczna, badanie fenotypu komórek białaczkowych metodą fluorymetrii przepływowej, ocena kariogramu, badanie aberracji genowych metodami biologii molekularnej [19].

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi do ustalenia rozpoznania ALL/LBL wykorzystuje się następujące badania pomocnicze:

- badania krwi obwodowej, które umożliwiają stwierdzenie niedokrwistości, małopłytkowości oraz granulocytopenii przy ogólnej leukocytozie, która może być prawidłowa, obniżona lub też znacznie podwyższona; dla podtypów wywodzących się z linii T znamienne jest bardzo duża i szybko narastająca leukocytoza [15]
- badania szpiku, które stanowią podstawę wstępnego rozpoznania białaczki - badanie cytologiczne wykazuje przewagę jednego typu komórek blastycznych przy równoczesnej regresji linii erytropetycznej i megakariopoetycznej;
- badanie immunofenotypu komórek krwi lub szpiku, które ma znaczenie rozstrzygające, gdyż limfoblasty białaczkowe mogą być trudne do odróżnienia od komórek nisko zróżnicowanych białaczek z innych linii i stanowi podstawę określenia podtypu immunofenotypowego, który jest niezbędny do określenia wyboru leczenia i rokowania. W praktyce do rozpoznania wymagana jest obecność w cytoplazmie lub błonie komórkowej co najmniej 2 antygenów specyficznych liniowo [7]. Przeprowadza się je z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Badanie cytometryczne umożliwia ponadto określenie podtypu immunologicznego choroby oraz identyfikację aberrantnych fenotypów służących do monitorowania stanu minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w toku leczenia [5];
- badania cytogenetyczne i molekularne służą określeniu podtypu cytogenetycznego, a w szczególności identyfikacji ALL Ph(+) [5]. ALL z translokacją między chromosomami 9 i 22, czyli z chromosomem Ph stanowi 20-30% przypadków chorych na ALL i jest częstsza w postaci *common* ALL i u osób starszych (do 50%). Jest to postać o najwyższym stopniu ryzyka [7]. Wykrycie transkryptu BCR-ABL oraz identyfikacja klonalnych rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego (TCR, *T-cell receptor*) pozwalają na monitorowanie MRD [5]. U większości chorych (50-70% przypadków) występują zaburzenia kariotypu w postaci zmian ilości chromosomów i ich zmian strukturalnych (translokacje, inwersje i delecje). Powtarzające się zmiany cytogenetyczne i molekularne stały się podstawą do klasyfikacji WHO, która zawiera postaci białaczek z nazwą odpowiadającą zmianie cytogenetycznej. Inne zaburzenia

cytogenetyczne mogą występować indywidulanie i stanowić niekorzystne czynniki rokownicze, np. t(8;14), monosomia 7, 7q – zmiany złożone w liczbie ≥ 3 , warianty translokacji t(2; 8) lub t(8;22) [7]. Obecność specyficznych onkogenów wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Szczegółowe oznaczenia translokacji wykrywane są metodami biologii molekularnej (PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy, ang. *polymerase chain reaction*) [7].

- badania obrazowe: RTG/TK klatki piersiowej; USG jest pomocna w określeniu wielkości węzłów chłonnych i śledziony [7]. U wszystkich pacjentów należy wykonać prześwietlenie klatki piersiowej: P-A i boczne, lewego nadgarstka (grzbietowo-dłoniowe) oraz kręgosłupa lędźwiowego (boczne). Klinicznymi wskazaniami do dalszych badań radiologicznych są bóle i oznaki braku stabilizacji układu kostnego. Jeśli otrzymane wyniki nie są jednoznaczne, to pomocne może być badanie MR [15].

Tabela 1. Badania laboratoryjne i obrazowe niezbędne do ustalenia rozpoznania i oceny zaawansowania choroby oraz stanu klinicznego chorych na ALL/LBL [4]

Badania ukierunkowane na ustalenie rozpoznania	Możliwe nieprawidłowości
Morfologia krwi z rozmazem ocenianym mikroskopowo	Leukocytoza lub leukopenia Neutropenia Niedokrwistość Małopłytkowość Obecność komórek blastycznych w rozmazie
Biopsja aspiracyjna szpiku z oceną cytologiczną, immunofenotypową, cytogenetyczną i molekularną (obowiązkowo badanie w kierunku obecności transkryptu BCR-ABL)	Naciek komórkami blastycznymi Fenotyp typowy dla komórek prekursorowych limfocytów Obecność aberracji chromosomowych Obecność charakterystycznych fuzji genowych
Badanie histopatologiczne zajętych narządów (w przypadku braku zajęcia szpiku)	Naciek komórkami blastycznymi o fenotypie typowym dla komórek prekursorowych limfocytów
Ocena zaawansowania choroby	Możliwe nieprawidłowości
Zdjęcie RTG klatki piersiowej	Poszerzenie cienia śródpiersia
Badanie USG jamy brzusznej*	Splenomegalia Hepatomegalia Limfadenopatia brzuszna
Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną	Pleocytoza z obecnością komórek blastycznych
Ocena stanu klinicznego przed rozpoczęciem terapii	
Badania biochemiczne krwi: próby wątrobowe, kreatynina, elektrolity, LDH	
Badania układu krzepnięcia	
Grupa krwi	
Badania wirusologiczne: antygen HBs, przeciwciała anty-HCV, przeciwciała anty-HIV	
Badanie EKG	

Kryterium podstawowym rozpoznania wstępnego ostrej białaczki limfoblastycznej i/lub chłoniaka limfoblastycznego jest wykazanie $\geq 20\%$ limfoblastów białaczkowych we krwi lub w szpiku, a wyjątkowo wykonuje się również badanie węzła chłonnego. Celem ustalenia dokładnego rozpoznania konieczne jest określenie immunofenotypu (jest to możliwe w ciągu kilku godzin) oraz przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych (możliwe w ciągu kilku dni) [7].

Częstość występowania białaczek limfoblastycznych u dorosłych [19]:

- białaczka limfoblastyczna B komórkowa inaczej nieokreślona (najczęściej) ;
- podtyp z t(9; 22), przy czym obecność białka p210kd (typowe dla przewlekłej białaczki szpikowej) może występować nawet w 50% przypadków;
- białaczka limfoblastyczna B komórkowa z hyperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek)

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 problemu decyzyjnego

- białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%);
- pozostałe typy ALL u dorosłych występują rzadko, zwykle z częstością ok. 1%.

Ostra białaczka limfoblastyczna u dorosłych często cechuje się niekorzystnymi właściwościami cytogenetycznymi, zwłaszcza związanymi z wysoką częstością występowania chromosomu Philadelphia (Ph+) będącego następstwem translokacji t(9; 22) u 25–53% dorosłych, lecz tylko u 3–5% dzieci. Hyperdiploidia (tj. liczba chromosomów 51–63 w limfoblastach, a zwłaszcza obejmującą potrójną triploidię chromosomów 4, 10 i 17) jest korzystnym czynnikiem rokowniczym występującym u około 25% dzieci, ale u mniej niż 5% dorosłych z ALL [20, 21]. Fuzja TEL-AML1 występuje u około 22–25% dzieci oraz u 2–3% dorosłych ALL. Nawet w obrębie podgrup z tą samą cytogenetyką limfoblastów, odsetki wyleczeń u dorosłych są niższe niż u dzieci [10].

Szczególnie ważne jest dokonanie w procesie diagnostycznym rozpoznania różnicowych obejmujących:

- ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia* lub *acute myelogenous leukemia*) – szczególnie postacie niezróżnicowane;
- mononukleozę zakaźną i inne infekcje wirusowe, zwłaszcza przebiegające z małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną;
- przyczyny pancytopenii, z niedokrwistością plastyzną włącznie;
- chłoniaki nieziarnicze [7].

2.5. Obraz kliniczny

Ostra białaczka limfoblastyczna jest heterogenną chorobą rozrostową, w której obraz kliniczny może znacząco różnić się w zależności od wieku pacjenta, immunotypu, zmian genetycznych i molekularnych [7,22]. Najczęstsze dolegliwości, które stwierdza się u pacjentów zwykle 2-6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania to:

- ogólne osłabienie;
- brak łaknienia;
- objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosa i gardła.

Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bledzi powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia [15]. Jeżeli u chorych na skutek wyparcia prawidłowych elementów krwi ze szpiku dochodzi do małopłytkowości, to pojawiają się objawy skazy krwotocznej w postaci wybroczyn oraz podbiegnięć krwawych na skórze i błonach śluzowych. Czasami występują bóle kostne, a ich przyczyną są ogniskowe zmiany destrukcyjne kości spowodowane naciekiem kości blastami. Stosunkowo rzadko stwierdza się u pacjentów powiększenie narządów limfatycznych [27].

Przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne rozwijają się w ciągu kilku tygodni. Wyróżnia się:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenią (zakażenia), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna);
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość [5].

Najczęstszym powodem podejrzenia ALL/LBL są nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej:

- pancytopenia;
- hiperleukocytoza z obecnością komórek blastycznych w rozmazie;

- łączna liczba leukocytów może mieścić się w granicach normy lub być obniżona (postać aleukemiczna);
- zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, lactate dehydrogenase) we krwi.

W badaniu cytologicznym szpiku stwierdza się zwiększony odsetek komórek blastycznych. W przypadku nowotworów z linii limfocytów T postaci pierwotnie pozaszpikowe (LBL) występują częściej i przejawiają się zazwyczaj zajęciem śródpiersia, nierzadko z obecnością płynu w jamie opłucnej [5]. U około 5% dzieci w czasie ustalania rozpoznania stwierdza się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (CUN) przez proces nowotworowy [15]. U dzieci i u dorosłych ostra białaczka limfoblastyczna wykazuje istotnie odmienne właściwości biologiczne, wpływające na obraz kliniczny. Dotyczą one zarówno charakterystyki immunofenotypowej, jak i cytogenetycznej i molekularnej komórek białaczkowych. U dorosłych częściej występują cechy związane ze złym rokowaniem. Z klinicznego punktu widzenia szczególnie ważne są różnice dotyczące wysokości leukocytozy, wyższej częstości koekspresji antygenów mieloidalnych, rzadszego występowania antygenu CD10, a przede wszystkim gorszej odpowiedzi na terapię indukującą [10].

2.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Faza początkowa choroby charakteryzuje się możliwością występowania tylko nieprawidłowości w badaniach krwi natomiast w okresie zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne, czasem związane z lokalizacją nacieków w ośrodkowym układzie nerwowym, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do zgonu w ciągu kilku tygodni [7]. W czasie leczenia istotne jest określenie wyjściowej oceny rokowania stanu pacjentów. Znaczenie kategorii ryzyka może ulegać zmianie w miarę postępu leczenia. Nie ma dostatecznych danych dla określenia ryzyka w niedawno wydzielonych postaciach genetycznych. Uważa się, że negatywny wpływ na przebieg ma obecność t(4; 11) (MLL-AF4), t(1; 19), niska hipodiploidia (<44 chromosomów) i zmiany złożone kariotypu ≥ 5 [7].

Wyróżnia się następujące kategorie ryzyka [10]:

- standardowe: wiek <35 lat; leukocytoza <100 000/ μ l w ALL z linii T oraz T-LBL; immunofenotyp – w LL/LBL z linii T postać korowa (DC1a+), pre-T (CD7, CD34); uzyskanie CR (remisja całkowita, ang. *complete remission*) w ciągu <4 tygodni;
- pośrednie – pozostałe postacie niewymienione w kategorii powyżej i poniżej;
- bardzo duże – kariotyp t(9; 22) [Ph+, BCR/ABL+].

ALL jest heterogenną grupą chorób i ta heterogenność odnosi się również do wrażliwości na L-asparaginazę. Wrażliwość i oporność komórek nowotworowych na wyczerpanie asparaginy ma z kolei przełożenie na efekt terapeutyczny [23]. Białaczki z translokacją TEL-AML1 – t(12; 21), charakteryzują się w wieku dziecięcym stosunkowo dobrym rokowaniem i wykazują wysoką wrażliwość na ten lek. Grupa białaczek, do niedawna niewyodrębniana za pomocą klasycznych metod diagnostycznych, o profilu ekspresji genów podobnym do białaczek z obecnością translokacji BCR-ABL1, charakteryzują się natomiast opornością na L-asparaginazę. Może to tłumaczyć obserwację, że odpowiedź na L-asparaginazę stanowi ważny czynnik prognostyczny w ALL i brak takiej odpowiedzi *in vitro* związany jest z wysokim prawdopodobieństwem wznowy białaczki, niezależnie od wyjściowej kwalifikacji pacjenta do grupy ryzyka [24].

U chorych z pierwotnie pozaszpikową postacią choroby (LBL) postępowanie nie odbiega istotnie od stosowanego u pacjentów z postacią białaczkową. Pewne różnice mogą dotyczyć chorych z pierwotnym zajęciem śródpiersia. Monitorowanie odpowiedzi wymaga obrazowania z zastosowaniem tomografii komputerowej. Często pozostają jednak zmiany resztkowe (> 2 cm) o niejasnym znaczeniu rokowniczym. W tych przypadkach pomocne może być badanie z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej. Dodatni wynik może wskazywać na brak CR i konieczność uzupełnienia leczenia o napromienianie. Może też stanowić podstawę kwalifikacji do allo-HSCT.

W ostatnich latach u dzieci z ALL nastąpił ogromny postęp w leczeniu i uzyskaniu długotrwałej remisji. Zintensyfikowane schematy leczenia asparaginazą umożliwiły wydłużenie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w grupie dzieci z ALL o 10-15% [25]. W roku 1960 roku jedynie 3% dzieci leczonych na ALL miało 5-letni okres

przeżycia. Obecnie około 80% dzieci leczonych na ALL osiąga całkowitą remisję i ma 5-letni okres wolny od choroby po zakończeniu leczenia, a raportowane odsetki całkowitego przeżycia sięgają, a nawet przekraczają 90% (dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat). Według wyników polskiego badania „Analiza czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci leczonych w regionie kujawsko-pomorskim w latach 1976-2010” prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (OS) poprawiło się z $0,196 \pm 0,053$ w latach 1976-83 do $0,862 \pm 0,042$ w latach 2002-2010, a prawdopodobieństwo 5-letniego EFS w tym samym okresie czasu z $0,074 \pm 0,034$ do $0,766 \pm 0,045$. [26]. Mimo tak dużego postępu w leczeniu ALL nadal głównym niepowodzeniem są wznowy świadczące o lekooporności komórek nowotworowych [7,22]. Rocznie w Polsce pierwszą wznową ALL rozpoznaje się u 20–30 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć:

- w jamie szpikowej (wznowa szpikowa). Wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej.
- w narządach pozaszpikowych — ośrodkowym układzie nerwowym (CUN), jądrach (wznowa pozaszpikowa). Stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków [27].
- komórki nowotworowe pojawiają się zarówno w szpiku, jak i poza nim (wznowa mieszana).

Wyniki leczenia ściśle wiążą się z cechami nawrotu kwalifikującymi pacjenta do określonej grupy rokowniczej. W małej grupie o najlepszym rokowaniu (S1) są one dobre — 3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosi 0,9; dużo gorsze wyniki uzyskuje się w pozostałych grupach rokowniczych. U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy, którą wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii (CTH) [27].

U dorosłych, mimo poprawy w ostatnich latach, jedynie 38% do 50% osiąga długotrwałe przeżycie [28]. Odsetek całkowitych 5-letnich przeżyć znacznie się zwiększył i w latach 2000-2005 wyniósł w zależności od wieku:

- <30 lat – 54%,
- 30-44 lat – 35%,
- 45-60 lat – 24%,
- >60 lat – 13%.

U dorosłych z grupy zwiększonego ryzyka z CR1, leczonych allo-HCT w latach 2000-2009 odsetek ten wyniósł 45%-50% [7]. Inne źródła podają, że u chorych poniżej 60 roku życia aktualnie uzyskuje się długotrwałe przeżycia na poziomie 30–40%, w grupie wiekowej 60–70 lat na poziomie 10–15%, a powyżej 70 lat na poziomie < 5% [19]. Lepsze wyniki u dzieci przypisuje się wyższemu odsetkowi korzystnych podtypów genetycznych, skuteczniejszym opcjom terapeutycznym i lepszemu *compliance* [28]. Natomiast główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania całkowitej remisji (CR) [5]. W grupie standardowego ryzyka 5-letnie przeżycie pacjentów leczonych chemioterapią wynosi powyżej 50%, a ryzyko wznowy 40–50%, natomiast dla pacjentów wysokiego ryzyka wskaźniki wznów wynoszą od 75 do 80%. Dotychczas uważano, iż u dorosłych dla

- U dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną dokonano ogromnego postępu w leczeniu i uzyskaniu długotrwałej remisji. Zintensyfikowane schematy leczenia asparaginazą doprowadziły do wydłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń o 10-15%.
- Wobec jedynie 3% z 5-letnim przeżyciem w roku 1960, obecnie około 80% dzieci leczonych na ALL osiąga całkowitą remisję i ma 5-letni okres wolny od choroby po zakończeniu leczenia, a raportowane odsetki całkowitego przeżycia przekraczają 90%
- W grupie dorosłych, mimo poprawy leczenia w ostatnich latach, jedynie 38% do 50% osiąga długotrwałe przeżycie.

wszystkich chorych w grupie wysokiego ryzyka allotransplantacja komórek hematopoetycznych (alloHSCT) jest leczeniem docelowym [20].

2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią jedną czwartą chorych [9]. Liczba nowych zachorowań w populacji polskiej wynosi około 420 rocznie, w tym w wieku poniżej 18 r.ż. około 250 rocznie [10]. Białaczki u dzieci stanowią około 8% ogółu wszystkich białaczek w każdym wieku [10].

Ostra białaczka **limfoblastyczna** jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego i najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 25–30% wszystkich nowotworów u pacjentów do 18 roku życia i dotyka około 75% dzieci z rozpoznaniem białaczki [9,10].

[REDACTED]

W innych krajach Europy wskaźnik rozpoznania ALL wynosi około 44/1 mln dzieci. W długofalowych obserwacjach na przestrzeni lat nie stwierdzono zmian w częstości jej występowania [15]. ALL obejmuje około 85% ostrych białaczek u dzieci i około 20% ostrych białaczek u dorosłych [5].

Częstość występowania ostrych białaczek limfoblastycznych zmienia się wraz z wiekiem. W populacji pediatrycznej najwyższa częstość zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną dotyczy dzieci w wieku 2–5 lat (6,2/100 tysięcy dzieci/rok), następnie w wieku 5–9 lat (2,7/100 tysięcy/rok) i 10–14 lat (1,6/100 tysięcy/rok). Wśród nastolatków ALL obejmuje około 6% wszystkich nowotworów tego wieku.

U dorosłych średnia zachorowalność na ALL wynosi, wg różnych źródeł, 1–1,5/100 tysięcy osób/rok, co stanowi około 1,1–1,2% wszystkich nowotworów i jest ona największa u osób starszych (> 65 lat) [5, 10]. U dorosłych, powyżej 30 roku życia obserwuje się wzrost liczby zachorowań wraz z wiekiem, z częstością zachorowań od 0,4/100 tysięcy/rok u osób w wieku 30–40 lat do 2,4/100 tysięcy/rok u osób powyżej 75 lat.

Tabela 2. Współczynniki zapadalności na ALL w podziale na grupy wiekowe – wg. Styczyński 2006 [7]

Grupa wiekowa [lata]	Zapadalność
2 - 5	6,2/100 tysięcy dzieci/rok
5 - 9	2,7/100 tysięcy/rok
10-14	1,6/100 tysięcy/rok
30 - 40	0,4/100 tysięcy/rok
≥ 75	2,4/100 tysięcy/rok

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [17], białaczka limfatyczna (ICD-91) jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci².

Chłoniak limfoblastyczny należy do kategorii: *Chłoniak nie-Hodgkina* (kody ICD-10: C82-C85). Chłoniaki nie- Hodgkina są ósmą przyczyną zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet. Szacuje

² Z powodu braku szczegółowych danych w rejestrze dla ALL poniżej przytoczono dane dla białaczki limfatycznej.

się, że chłoniaki tę diagnozuje się rocznie u ponad 350000 osób. Liczba zgonów wynosi około 200000. Chłoniaki nie-nie-Hodgkina stanowią około 3% zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe u mężczyzn i 2.5% u kobiet. Około 40% zachorowań notuje się w krajach Ameryki Północnej i Unii Europejskiej. Najwyższe współczynniki zachorowalności notuje się w USA, Australii i Europie Zachodniej (powyżej 10/10⁵). W Europie Środkowej zachorowalność utrzymuje się na poziomie około 4/10⁵. Najniższa zachorowalność charakteryzuje środkową i południowo-wschodnią Azję (<3/10⁵). W Europie najniższą częstość obserwuje się na Bałkanach i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce [8]. Udział chłoniaków nie-Hodgkina w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi około 2% u obu płci. Większość zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina występuje u osób między szóstą a ósmą dekadą życia (około 70% u obu płci). Chłoniaki nie-Hodgkina najczęściej występują w ósmej dekadzie życia, ale częstość ich występowania zaczyna wzrastać po 50 roku życia. Chłoniaki nie-Hodgkina są również jedną z chorób nowotworowych stosunkowo często występujących u dzieci (0-19 lat): 7,5% nowotworów u chłopców, 5% u dziewcząt i młodych dorosłych: (20-44 lat) 5,2% u mężczyzn i 2,4% u kobiet. W ciągu ostatnich trzech dekad zachorowalność na chłoniaki nie-Hodgkina mierzona współczynnikiem standaryzowanym zwiększała u obu płci. Można wyróżnić dwa okresy: ostatnie dwie dekady XX wieku z szybszym tempem wzrostu i pierwszą dekadę XXI wieku z wolniejszym wzrostem. Zachorowalność na chłoniaki nie-Hodgkina u mężczyzn w najmłodszej grupie wieku nie zmienia się znacząco w ciągu ostatnich 3 dekad (0,9/10⁵ w 1980 roku wobec 1,0/10⁵ w 2010 roku). Wśród dorosłych obserwowana jest tendencja rosnąca a we wszystkich grupach wiekowych, przy czym wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) od połowy lat 90 XX wieku doszło do wyraźnego osłabienia tempa wzrostu. Podobne tendencje widoczne są w populacji kobiet (rys. 4): u dzieci nie obserwuje się wzrostu umieralności, natomiast wśród młodych dorosłych (20-44 lat) i osób starszych (po 65 roku życia) widoczny jest wzrost zachorowalności; wyjątkiem pozostaje grupa kobiet w średnim wieku (45-64 lat), w której zachorowalność w ciągu ostatniej dekady wzrastała bardzo wolno.

Poniżej zostały przedstawione dane epidemiologiczne dla Polski dla białaczki limfatycznej (ICD-10: C91) i dla chłoniaków niezziarnicznych rozlanych (ICD-10: C83) ponieważ brak jest danych dla ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) oraz dla chłoniaka limfoblastycznego (LBL).

W okresie 2009-2015 liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną u dzieci (wiek 0-19) wyniosła 1224, a współczynnik zachorowalności wynosił 2,51. U dorosłych (>20 lat) liczba zachorowań wyniosła 9454, a współczynnik zapadalności 5,20. W tabelach poniżej zaprezentowano całkowitą liczbę zachorowań oraz zgonów w latach 2009-2015 oraz w podziale na płeć i grupy wiekowe.

Tabela 3. Zachorowania i zgony – białaczka limfatyczna (ICD-91), mężczyźni i kobiety [17]

Rok	Zachorowania	Współczynnik zapadalności	Zgony	Współczynnik umieralności
2009	1628	4,27	1196	3,13
2010	1614	4,19	1216	3,16
2011	1555	4,04	1301	3,38
2012	1658	4,30	1254	3,25
2013	2234	5,80	1307	3,39
2014	1989	5,17	1201	3,12
2015	1883	4,90	1279	3,35

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 problemu decyzyjnego

Tabela 4. Zachorowania i zgony – chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-83), mężczyźni i kobiety [17]

Rok	Zachorowania	Współczynnik zapadalności	Zgony	Współczynnik umieralności
2009	1432	3,75	459	1,20
2010	1577	4,09	505	1,31
2011	1577	4,09	542	1,41
2012	1671	4,34	502	1,30
2013	1598	4,15	522	1,36
2014	1736	4,51	471	1,22
2015	1608	4,18	609	1,58

Tabela 5. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne ICD-91 w Polsce w latach 2010-2015, w populacji mężczyzn [17]

Przedział wiekowy	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2015	33	32	15	20	11	11	7	13	22	27	41	99	145	183	133	115	97	62
2014	44	46	9	11	10	10	12	14	18	43	65	110	166	173	139	116	110	65
2013	53	30	14	15	12	8	11	13	29	30	70	131	171	182	161	144	114	69
2012	60	31	14	18	9	13	13	16	15	29	63	89	134	110	108	106	92	47
2011	51	23	17	21	13	9	10	14	14	37	67	100	112	99	110	98	85	45
2010	56	33	20	23	25	9	15	10	14	29	56	105	127	88	114	91	64	25

Tabela 6. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne ICD-91 w Polsce w latach 2010-2015, w populacji kobiet [17]

Przedział wiekowy	0-4	5-9	10-14	15-19	2-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2015	51	42	11	11	6	6	4	9	13	20	28	74	84	134	90	88	82	64
2014	33	18	8	11	8	3	4	7	9	20	35	53	106	99	97	116	116	85
2013	38	35	10	10	7	4	8	10	13	21	36	51	118	135	120	145	128	88
2012	36	27	7	12	5	5	5	11	9	23	31	48	81	80	68	83	89	71
2011	38	23	11	11	6	3	8	5	9	15	26	40	67	55	85	103	75	50
2010	37	22	10	12	10	4	1	7	9	13	28	73	82	68	87	100	86	61

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 problemu decyzyjnego

Tabela 7. Liczba zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane ICD-83 w Polsce w latach 2010-2015, w populacji mężczyzn [17]

Przedział wiekowy	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2015	0,61	0,86	1,51	0,49	1,19	0,82	0,91	1,60	2,73	3,52	3,05	5,77	8,68	13,84	20,15	23,47	18,76	24,37
2014	0,69	0,79	0,75	0,75	0,76	1,12	1,22	1,24	2,98	3,26	4,14	6,46	9,77	14,88	18,91	23,20	30,68	18,02
2013	0,58	0,92	0,63	0,54	0,67	1,08	1,54	1,66	2,61	3,06	5,27	6,02	9,76	14,50	18,98	23,76	21,51	18,27
2012	0,38	1,06	0,41	1,04	1,15	1,11	1,25	1,77	2,44	2,76	4,60	7,19	10,48	17,02	20,58	25,45	26,22	16,82
2011	0,09	0,22	0,60	0,91	0,91	0,79	1,95	2,10	2,15	3,27	4,63	6,90	9,78	13,15	14,95	20,07	17,58	23,68
2010	0,00	1,29	0,77	0,32	0,68	1,09	1,14	2,03	2,34	2,94	4,62	7,88	10,40	15,42	19,85	24,04	22,02	14,61

Tabela 8. Liczba zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane ICD-83 w Polsce w latach 2010-2015, w populacji kobiet [17]

Przedział wiekowy	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2015	0,00	0,70	0,34	0,61	0,08	0,92	1,06	0,92	1,73	1,64	2,02	4,30	7,20	10,37	14,24	13,41	15,17	15,27
2014	0,21	0,62	0,11	0,39	0,64	0,89	1,06	0,94	2,41	2,93	4,19	5,01	8,81	10,23	15,43	17,64	15,32	8,89
2013	0,00	0,32	0,44	0,38	0,31	0,79	0,95	1,36	1,37	2,13	2,52	4,59	7,56	11,16	13,57	14,88	12,41	13,06
2012	0,00	0,00	0,22	0,27	0,82	0,89	0,83	1,12	1,65	2,51	3,18	5,58	8,07	9,75	12,23	16,66	15,72	10,90
2011	0,10	0,11	0,73	0,17	0,80	0,69	0,84	1,01	1,26	1,97	2,91	4,36	7,56	10,46	12,01	14,27	16,10	8,80
2010	0,00	0,11	0,00	0,33	1,12	0,74	0,65	1,34	1,62	1,67	3,34	4,54	7,03	12,38	15,11	16,13	12,80	11,33

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację Analizy wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) [18].

- Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego i najczęstszą postacią białaczki u dzieci
- Udział chłoniaków nie-Hodgkina w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi około 2% u obu płci. Większość zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina występuje u osób między szóstą a ósmą dekadą życia (około 70% u obu płci). Chłoniaki nie-Hodgkina najczęściej występują w ósmej dekadzie życia, ale częstość ich występowania zaczyna wzrastać po 50 roku życia.

2.8. Jakość życia i aktywność zawodowa

Pojęcie jakości życia obejmuje wiele obszarów życia człowieka i związane jest ze sposobem, w jaki funkcjonuje on w środowisku naturalnym i społecznym. Białaczki i chłoniaki są najczęstszymi nowotworami wieku dziecięcego i młodzieńczego. Lęk, strach, długa terapia, inwazyjne leczenie, bolesne zabiegi oraz powikłania mają duży wpływ na poczucie zadowolenia z życia. Choroby nowotworowe można uznać za szczególne źródło lęku ze względu na negatywny społeczny obraz schorzenia i niepewne rokowanie, powiązanie zagrożenia aktualnego z przyszłością, wysoki poziom niepewności oraz zagrożenie podstawowych wartości i dążeń życiowych [29].

U dzieci, w okresie trwania choroby aż 80% doświadcza bólu, który spowodowany jest zarówno samą chorobą, zabiegami inwazyjnymi, jak i stosowanym leczeniem. Jak wykazały badania, najsilniejszy ból związany jest z zabiegami diagnostycznymi na oddziałach hematologiczno-onkologicznych, jak: nakłucie palca, żyły, iniekcje oraz punkcja lędźwiowa i aspiracja szpiku kostnego [32]. Bardzo często ból wywołany zabiegami diagnostycznymi jest określany przez dzieci, jako znacznie gorszy, niż ten spowodowany chorobą. Różne zabiegi przeprowadzane bez odpowiedniego znieczulenia, mogą wywołać u dziecka lęk, który znacznie zwiększa odczucie bólu podczas późniejszych procedur medycznych. Według badań ból odczuwany jest z różnym natężeniem w ciągu całego dnia, a najbardziej w godzinach porannych [32]. Te niekorzystne symptomy związane z zabiegami, takimi jak iniekcje, są szczególnie uciążliwe dla pacjentów chorych na ALL, ponieważ są to osoby najczęściej młode, a leczenie jest długie [43].

Biorąc pod uwagę, iż stopień skomplikowania leczenia ALL bez względu na rodzaj stosowanego protokołu jest znaczny, liczba samych interwencji jak również cykliczność ich podawania skutkuje koniecznością dłuższej hospitalizacji, licznych wkłuc w celu podania określonych interwencji. Asparaginazy, jako jedne ze składowych leczenia ALL stosowane są również w kilku iniekcjach (dożylnych lub domięśniowych), a szczegółową liczbę powtórzeń dawki oraz sposób podania określają zapisy protokołu. Niewątpliwą przewagą pegaspargazy nad pozostałymi typami L-Aspa stosowanymi w leczeniu ALL jest zmniejszona liczba podań w stosunku do natywnej postaci L-Aspa, związane jest to z istotnie dłuższym okresem półtrwania PEG-Asp w porównaniu do pozostałych dostępnych typów L-Aspa. Szacuje się, iż jedna dawka pegaspargazy odpowiada około sześciu do dziewięciu dawkom natywnej L-asparaginazy potrzebnymi do osiągnięcia tej samej efektywności terapeutycznej u pacjentów po raz pierwszy poddanych terapii [44]. Jest to związane z czasem półtrwania w organizmie, który dla pegaspargazy wynosi ok. 5.5 do 6 dni i jest 5 razy dłuższy niż dla natywnej L-asparaginazy i 9 razy dłuższy niż dla Erwinia L-asparaginazy [44]. Dodatkowo natywna forma L-asparaginazy jest podawana zawsze jako iniekcja domięśniowa, natomiast pegaspargaza może być podawana również dożylnie, bez wpływu na jej efektywność czy toksyczność [40]. Różnica w drogach podania tych leków ma duże znaczenie dla pacjentów chorych na ALL, ponieważ iniekcje domięśniowe są znacznie bardziej bolesne od iniekcji dożylnych [45].

Okres dorastania to czas wielu przemian w funkcjonowaniu młodzieży, a posiadanie sensu życia przez człowieka stanowi konieczny warunek rozwoju i samorealizacji. U nastolatków, białaczka powoduje osłabienie fizyczne, poczucie permanentnego zmęczenia i zmniejszenie tolerancji wysiłku umysłowego [32]. Oznacza to, że są bardziej narażeni na częstsze i silniejsze przeżywanie stresów i frustracji. Z powodu poczucia zależności od rodziny, izolacji od rówieśników, bolesnych zabiegów, bólu oraz zmienionych warunków dotychczasowego życia dochodzi u nich do wyzwalań się wielu niepożądanych emocji lub działań, takich jak: bunt wobec własnej sytuacji, izolacja od zdrowych rówieśników, wzmożona drażliwość, zniechęcenie, rezygnacja, [32].

Lęk, jako przeżycie subiektywne prowadzi do dysfunkcji organizmu przebiegającego w postaci:

- bezsenności;
- zaburzeń gastrycznych;
- zaburzeń układu krążenia i oddechowego czy też chorób skóry;
- obniżenia odporności immunologicznej;
- wystąpienia lub nasilenia zaburzeń o charakterze depresyjnym bądź samej depresji.

To powoduje, że lęk ze wszystkimi jego następstwami, stanowi ważny predyktor jakości życia. Na obniżenie jakości życia, obok obciążenia psychicznego, wpływają liczne dolegliwości somatyczne, często będące następstwem terapii, takie jak: zmęczenie, osłabienie i trudności w koncentracji, suchość w jamie ustnej, pieczenie warg i owrzodzenia na wewnętrznej powierzchni policzków i na podniebieniu, zaburzenia snu, zmiany w jamie ustnej, trudności w przełykaniu, brak apetytu, bolesne pęknięcia [32].

Chorzy w aktywnej chorobie niżej ocenili swoją jakość życia niż osoby w okresie remisji co może się wiązać ze zdarzeniami niepożądanymi leczenia. Na możliwość obniżenia jakości życia w trakcie leczenia onkologicznego wpływa wiele czynników, m.in. aktywność fizyczna, poziom odczuwanego bólu i uciążliwość powikłań [32]. Według wyników uzyskanych w badaniu *Furlong 2012*, w którym leczono pacjentów z ALL zgodnie z protokołem *DFCI 95-01* i dokonano oceny jakości życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza HUI2 i HUI3, stwierdzono utratę zależnej od zdrowia jakości życia w trakcie leczenia względem grupy kontrolnej (różnica istotna statystycznie), jednak utrata ta zmniejszała się w przebiegu trwania terapii. Pogorszenie jakości życia odzwierciedlała utrata 0,2 QALY, czyli 2 miesiące w pełnym zdrowiu. Utrata jakości życia dotyczyła przede wszystkim przemieszczania się, emocji, samopielęgnacji i bólu. Jakość życia zależna od zdrowia w trakcie dwuletniej terapii podtrzymującej była podobna między pacjentami poddanymi leczeniu i grupą kontrolną [35].

- Pacjenci chorzy na ALL/LBL narażeni są na pogorszenie jakości życia, przede wszystkim w zakresie przemieszczania się, emocji, samopielęgnacji i bólu. Badania wykazały, że najsilniejszy ból związany jest z tak powszechnie stosowanymi zabiegami diagnostycznymi na oddziałach hematologiczno-onkologicznych, jak: nakłucie palca, żyły, iniekcje oraz punkcja łądźwiowa i aspiracja szpiku kostnego.
- Terapia przy użyciu pegaspargazy umożliwia zmniejszenie liczby iniekcji, od sześciu do dziewięciu razy w porównaniu z natywną L-asparaginazą, ograniczając narażenie na ból pacjentów chorych na ALL.
- Pegaspargaza, w przeciwieństwie do natywnej L-asparaginazy może być podawana dożylnie, co znacznie poprawia komfort pacjentów podczas terapii, gdyż iniekcje domięśniowe wiążą się z dużym dyskomfortem bólowym

2.9. Aktualne postępowanie medyczne w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego

2.9.1. Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Wytyczne *National Cancer Institute* (NCI) wymieniają 3 formy L-asparaginazy, które są obecnie stosowane w leczeniu dzieci chorych na ALL [46]:

- PEG L-asparaginazę – *E.coli* L-ASP związaną kowalencyjnie z glikolem polietylenowym, stosowana najczęściej w terapii indukcyjnej oraz poindukcyjnej u nowo zdiagnozowanych pacjentów. Może być podawana i.m. lub i.v., ponadto charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania w surowicy niż natywna *E.coli* L-ASP, co powoduje, że jej efekt terapeutyczny utrzymuje się przez dłuższy okres po wstrzyknięciu.
- *Erwinia* L-asparaginazę – standardowo stosowaną u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną *E.coli* L-ASP lub PEG-L-ASP. Jej okres półtrwania w surowicy jest znacznie krótszy niż PEG L-ASP i natywnej L-ASP, co wiąże się z koniecznością zwiększenia częstości jej podawania w celu podtrzymania uzyskanego efektu terapeutycznego.
- natywną *E.coli* L-asparaginazę.

przy czym zaznaczają, iż w USA dostępne są jedynie PEG L-Asp i *Erwinia* L-Asp.

Według *National Cancer Institute* PEG L-asparaginaza jest najczęściej wykorzystywanym lekiem podczas terapii ALL w fazie indukcji oraz w fazach poindukcyjnych u nowo zdiagnozowanych pacjentów leczonych w Stanach Zjednoczonych oraz w zachodniej Europie [46].

Tabela 9. Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci według *National Cancer Institute* (NCI) [46]

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schemat leczenia
<i>National Cancer Institute</i> (NCI) [46]	2018	Stany Zjednoczone	Dzieci	<p>Schemat leczenia dzieci z ALL jest podzielony na następujące etapy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. INDUKCJA REMISJI <ul style="list-style-type: none"> • w celu uzyskania całkowitej remisji choroby (CR); faza ta trwa zwykle ok. 4 tyg. • chemioterapia złożona z: winkrystyny, kortykosteroidów (prednizonu lub deksametazonu) i pegaspargazy (PEG-ASP) • dodatkowo w niektórych protokołach stosuje się lek z grupy antracyklin: doksorubicynę lub daunorubicynę (protokoły grup BFM, St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH); Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium (DFCI)); w protokołach Pediatric Oncology Group (COG) antracyklin nie stosuje się w przypadku chorych z grupy standardowego ryzyka z ALL z prekursorowych limfocytów B. • Ok. 98% pacjentów osiąga CR po zakończeniu tej fazy 2. TERAPIA POINDUKCYJNA <ul style="list-style-type: none"> • następuje po osiągnięciu całkowitej remisji choroby • składa się z terapii konsolidacyjnej/ terapii intensyfikacyjnej i postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki OUN oraz terapii podtrzymującej lub kontynuacji terapii.

- postępowani zapobiegające rozwojowi białaczki OUN – na tym etapie występuje w protokołach wszystkich grup BFM, DFCI, SJCRH, COG
3. TERAPIA KONSOLIDACYJNA/INTENSYFIKACYJNA – opiera się głównie na chemioterapii, której intensywność zależy od grupy ryzyka. Najczęściej stosowany jest protokół BFM, na który składają się następujące fazy:
- wczesnej konsolidacji (określanej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja), stosuje się tu cyklofosfamid, cytarabinę (niskie dawki) oraz tiopuryny (merkaptopiopurynę lub tioguaninę);
 - faza przejściowej terapii podtrzymującej (ang. interim maintenance phase), obejmującą wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m²) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin bądź zwiększoną dawką metotreksatu (rozpoczynając od dawki 100 mg/m²) bez stosowania ratunkowej dawki leku Leucovorin;
 - reindukcji (bądź opóźnionej intensyfikacji), która zazwyczaj opiera się na tych samych lekach co terapia indukcyjna (w tym pegaspargazy) i faza wczesnej konsolidacji.
- Schemat leczenia BFM został przyjęty przez wiele organizacji (w tym COG), przy czym zastosowano następujące zmiany:
- intensyfikację leczenia dla chorych o wysokim ryzyku, poprzez dodanie dodatkowej przejściowej terapii podtrzymującej i/lub fazę reindukcji oraz poszerzenie spektrum produktów leczniczych, stosowanych w poszczególnych fazach (dodanie winkrystyny oraz pegaspargazy do przejściowej terapii podtrzymującej);
 - eliminację lub skrócenie niektórych faz u chorych z niższym ryzykiem w celu minimalizacji ostrej oraz długoterminowej toksyczności.
- Ponadto wiele innych grup stosuje inne schematy terapii postindukcyjnej:
- POG: zakłada intensyfikację leczenia poprzez terapię wysokimi dawkami antymetabolitów (np.: wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m²) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin), bez zastosowania fazy reindukcji/opóźnionej intensyfikacji;
 - DFCI: zakłada leczenie L-ASP przez 20-30 tyg. począwszy od 7 tyg. leczenia, podawanej w połączeniu z terapią podtrzymującą (winkrystyna/deksametazon, niskie dawki metotreksatu, merkaptopuryny, podawanej nocą), natomiast nie obejmuje opóźnionej fazy intensyfikacyjnej, jednakże zalecają podawanie dodatkowych dawek dokсорubicyny (zamiast metotreksatu) w czasie fazy intensyfikacji u chorych z wysokim ryzykiem.
4. FAZA PODTRZYMUJĄCA
- zazwyczaj trwa 2-3 lata
 - większość protokołów zaleca w tej fazie codzienne stosowanie merkaptopuryny (6-MP) oraz cotygodniowe doustne lub pozajelitowe podawanie metotreksatu (MTX).

Według wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) w terapii ALL stosuje się dwie formy L-asparaginazy [47]:

- pegaspargaza (PEG-Asp)
- Erwinia L-asparaginaza

PEG-Asp jest powszechnym elementem terapii ALL u dzieci, młodzieży oraz młodych dorosłych i może być podawany domięśniowo lub dożylnie, przy czym dożylna droga podania jest coraz częściej wykorzystywana.

Tabela 10. Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej według National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [47]

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schemat leczenia
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [47]	2018	Stany Zjednoczone	Ogólne	<p>NCCN zaleca stosowanie następujących schematów poszczególnych etapów leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> INDUKCJA <ul style="list-style-type: none"> stosowana kombinacja winkrystyny, antracyklin (daunorubicyny, doksorubicyny), kortykosteroidów (np.: prednizonu, deksametazonu) z lub bez pegaspargazy i/lub cyklofosfamidu. w celu profilaktyki zdarzeń niepożądanych w obrębie OUN stosuje się dodatkowo antymetabolity, tj.: metotreksat, cytarabinę i/lub merkaptopuryny. stosuje się schematy czterolekowe (BFM/COG), złożone z winkrystyny, antracyklin, kortykosteroidu i pegaspargazy; ponadto w schemacie CALGB do powyższych 4 produktów leczniczych dołącza się jeszcze cyklofosamid; KONSOLIDACJA <ul style="list-style-type: none"> zaleca się stosowanie wysokich dawek metotreksatu, cytarabiny, merkaptopuryny, pegaspargazy (stosowane jako część fazy konsolidacji bądź intensyfikacji u dzieci); TERAPIA PODTRZYMUJĄCA <ul style="list-style-type: none"> zaleca się stosowanie codziennie 6-MP (6-merkaptopuryna) i co tydzień metotreksatu (zazwyczaj w połączeniu z okresową winkrystyną i kortykosteroidami) przez 2 lata u dorosłych i 2-3 lata u dzieci; terapia celowana – zalecana jest do stosowania jako część terapii indukcyjnej, konsolidacyjnej i/lub podtrzymującej w leczeniu nowo rozpoznanej ALL oraz nawracającej lub odpornej ALL m.in. u chorych na ALL z obecnością chromosomu Philadelphia (selektywne inhibitory kinazy tyrozynowej), czy też u chorych na B- ALL (ostra białaczka limfoblastyczną B- komórkowa) z ekspresją CD-20, szczególnie dojrzłą B-cell ALL (przeciwciała monoklonalne przeciwko CD20 np. rytuksymab), a także nawracającej odpornej T-ALL (ostra białaczka limfoblastyczną T- komórkowa) (nelarabina).

Tabela 11. Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej według Pan Birmingham Cancer Research Network (PBCRN) i World Health Organization

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schemat leczenia
Pan Birmingham Cancer Research Network (PBCRN) [48]	2014	Wielka Brytania	Dorośli	<p>Zgodnie z wytycznymi</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych w wieku 25-65 lat na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nieobecnością chromosomu Philadelphia rekomenduje się stosowanie chemioterapii indukcyjnej, oraz po przebyciu intensywnego leczenia zakwalifikowanie do allogenicznego przeszczepu. Natomiast w przypadku, gdy stan pacjenta uniemożliwia przebycie intensywnej terapii indukcyjnej (z powodu stanu sprawności, wieku > 65 r.ż., chorób współistniejących) wytyczne te zalecają stosowanie najlepszego leczenia podtrzymującego w tym transfuzji, bądź też zmniejszenie intensywności chemioterapii; u chorych w wieku 16-24 r.ż. z nieobecnością chromosomu Philadelphia, konieczne jest stosowanie dostosowanego do wieku protokołu pediatrycznego oraz włączanie tych chorych do badań klinicznych. L-asparaginaza pełni ważny element terapii w fazie indukcji i intensyfikacji <p>Chorym na ALL z obecnością chromosomu Philadelphia opisywane wytyczne zalecają stosowanie imatynibu w dawce 600 mg/d. począwszy, jak najszybciej jest to możliwe, od chwili potwierdzenia statusu BCR-ABL Ph +, i kontynuować podawanie leku do momentu przeszczepu, bądź progresji choroby. Przerwanie leczenia należy też rozważyć, jeżeli nie stwierdzi się remisji choroby po 2 cyklach chemioterapii w połączeniu z imatynibem. Inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji (dasatynib i nilotynib) wykazały w</p>

badaniach klinicznych skuteczność w leczeniu ratunkowym dla chorych z nawracającą oporną ALL, jednak nie są one zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi. Ponadto, jeżeli tylko jest to możliwe, rekomenduje się przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu.

- Wytyczne te zalecają również stosowanie leczenia wspomagającego (tj. allopurinol, rasbirykaza) u wszystkich chorych na ALL

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Populacja	Schemat leczenia
World Health Organisation (WHO) [49]	2017	Świat	Ogólne	Zgodnie z dokumentem WHO L-asparaginaza została wymieniona, jako jeden z niezbędnych leków w terapii ALL, jest rekomendowana do stosowania w leczeniu ALL w terapii początkowej (ang. <i>steps I</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Ponadto lista rekomendowanych do stosowania leków w leczeniu ALL u dzieci obejmuje następujące produkty lecznicze: deksametazon, merkaptopuryna, metyloprednizolon, prednizolon, winkrystyna, cyklofosfamid, cytarabina, daunorubicyna, doksorubicyna, hydrokortyzon, metotreksat, tioguanina.

2.9.2. Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego

Według wytycznych National Cancer Institute (NCI) standardowe leczenie chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u dzieci opiera się na protokołach [50]:

- **GER-GPOH-NHL-BFM-95**: Prednizon, deksametazon, winkrystyna, daunorubicyna, doksorubicyna, L-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat, 6-merkaptopuryna, 6-tioguanina i terapia radiologiczna OUN, wyłącznie dla pacjentów z zajęciem OUN. Czas trwania leczenia chłoniaka limfoblastycznego z limfocytów T i limfocytów B wynosi 24 miesiące.
- **COG-A5971 (NCT00004228)**: Prednizon, deksametazon, winkrystyna, daunorubicyna, doksorubicyna, L-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat, 6-merkaptopuryna i 6-tioguanina.
 - Stadium I lub II (ramię A0, choroba lokalna): zmodyfikowany schemat leczenia nowotworów dziecięcych (CCG) BFM (prednizon, deksametazon, winkrystyna, daunorubicyna, doksorubicyna, L-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat, 6-merkaptopuryna, 6-tioguanina, i zmniejszona liczba zabiegów dooponowych podczas konserwacji)
 - Stadium III lub IV (randomizacja 2 × 2):
 - Pierwsza randomizacja: **Ramię A1** (choroba rozsiana, bez zajęcia OUN): Zmodyfikowany schemat CCG BFM bez intensyfikacji. W trakcie wstępnej fazy podtrzymującej brak podania metotreksatu w postaci dużej dawki leku, ale leczenie dopęcherzowe jest podawane podczas fazy leczenia podtrzymującego. **Ramię B1** (choroba rozsiana, bez zajęcia OUN): schemat GER-GPOH-NHL-BFM-95 bez intensyfikacji i bez podawania dooponowego podczas leczenia.

- Druga randomizacja: **Ramię A2** (choroba rozsiana, bez zajęcia OUN): Zmodyfikowany schemat CCG BFM (ramię A1) ze wzmocnioną indukcją i opóźnioną intensyfikacją. **Ramię B2** (choroba rozsiana, bez zajęcia OUN): schemat GER-GPOH-NHL-BFM-95 (ramię B1) ze wzmocnioną indukcją i opóźnioną intensyfikacją. Pacjentów z chorobą OUN leczono bez randomizacji z dodatkiem radioterapii.

Porównywalne wyniki leczenia zaobserwowano dla ramion A1, B1, A2 i B2 [50].

Możliwości leczenia nawrotowego chłoniaka limfoblastycznego (LBL) obejmują [50]:

- Leczenie za pomocą nelarabiny lub schematów chemioterapii zawierających nelarabinę (nelarabina, cyklofosfamid i etopozyd)
- ICE (ifosfamid, karboplatyna i etopozyd)
- Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (SCT).

Według wytycznych NCI leczenie chłoniaka limfoblastycznego u dorosłych odbywa się za pomocą tych samych schematów co w przypadku leczenia ALL [51].

Według wytycznych NCCN chłoniaka limfoblastycznego pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym na ogół odnoszą korzyść z leczenia za pomocą protokołów stosowanych w ALL powinni być leczeni w ośrodku, który ma doświadczenie w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego. Chemioterapia powinna być rozpoczęta tak szybko, jak to możliwe; chemioterapia skojarzona wykazała poprawę odpowiedzi na leczenie, chociaż do nawrotu dochodzi często. U pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym obserwowano 5-letni DFS między 60% a 80% u dzieci i pomiędzy 55% a 95% u dorosłych po podaniu cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizon (schemat CHOP) lub inne schematy podobne do schematu CHOP. Schemat Hyper-CVAD (cykle frakcjonowanego cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny i deksametazonu na przemian z cyklami dużych dawek metotreksatu i cytarabiny) jest również powszechnym schematem stosowanym w przypadku leczenia chłoniaka limfoblastycznego. Wskaźnik odpowiedzi 100% zaobserwowano w pojedynczym badaniu, przy 91% pacjentów osiągających CR i 3-letnie PFS 66%. Należy jednak zauważyć, że u 40% do 60% osób dorosłych dochodzi do nawrotu choroby, co sugeruje, że inne terapie w tym HCT, mogą być uzasadnione [47].

2.9.3. Praktyka kliniczna leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego w Polsce

Leczenie pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną/chłoniaka limfoblastycznego ma charakter radykalny, a jego głównym celem jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby) [5]. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10⁻³. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu [5].

Zanik wszystkich klinicznych i szpikowych dowodów choroby i przywrócenie normalnej hematopoezy jest uznawane jako osiągnięcie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) [23,36].

Całkowita remisja jest definiowana, jako:

- mniej niż 5% komórek blastycznych w cytologicznej ocenie szpiku;
- brak komórek blastycznych we krwi obwodowej;
- brak nacieków narządowych;

- cechy regeneracji hematopoezy w morfologii krwi, to znaczy neutrofile powyżej $1 \times 10^9/l$, płytki powyżej $100 \times 10^9/l$ [5].

Celem długoterminowym jest udokumentowana długotrwała odpowiedź całkowita (CR 5-10 letnia), a remisję hematologiczną uważa się za krótkoterminowy cel leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej [36].

Leczenie ALL/LBL powinno być prowadzone w ośrodkach onkohematologicznych dysponujących wyspecjalizowanym personelem, salami zapewniającymi izolację chorych oraz odpowiednimi możliwościami diagnostycznymi. Poszczególne narodowe grupy badawcze wypracowały własne protokoły dostosowane do doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań. Do najbardziej powszechnie stosowanych należą schematy leczenia opracowane przez grupy: Berlin-Frankfurt-Münster (BFM); Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium (DFCI); *Children's Oncology Group* (COG).

W jeszcze mniej licznej grupie dorosłych chorych na ALL, poszczególne narodowe grupy badawcze wypracowały oryginalne protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań [5].

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest jednym z najbardziej skomplikowanych schematów terapeutycznych w onkologii. Planując terapię w ostrej białaczce limfoblastycznej u każdego chorego przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest [7, 20]:

- ustalenie podtypu ALL/LBL wg klasyfikacji WHO 2008. Zawsze należy wykonać badanie kariogramu, oprócz fenotypizacji limfoblastów, a w białaczkach B-komórkowych dodatkowo wykonać badanie BCR-ABL (w przypadku dodatniego wyniku wykonać badanie ilościowe) oraz t(4;11) MLL-AF4;
- określenie standardowych czynników prognostycznych. Istotne znaczenie dla wyboru leczenia mają postacie BCR-ABL dodatnie, które w kategoriach prognostycznych uznawane są za kryterium bardzo wysokiego ryzyka;
- oznaczenie fenotypu limfoblastów dla celów monitorowania MRD. Jest to bardzo ważny element przy diagnozie, gdyż od jakości tego badania może zależeć dalsza stratyfikacja leczenia, a w ostatnich opracowaniach ocena MRD w trakcie leczenia okazała się być najważniejszym niezależnym czynnikiem prognostycznym.

2.9.3.1. Dzieci i młodzież do 18 roku życia

Leczenie ALL

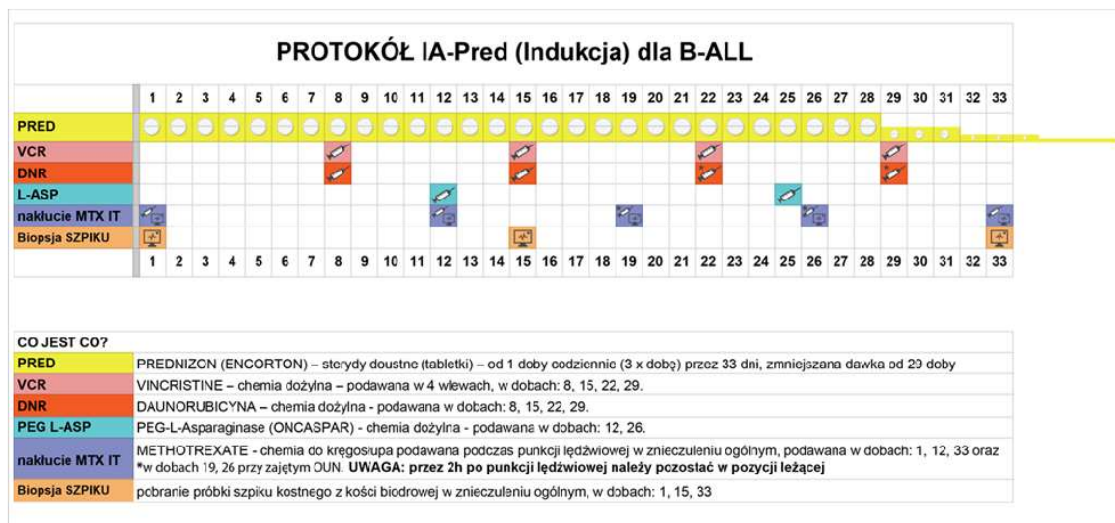
W Polsce protokoły leczenia ALL u dzieci są opracowywane). Raczej przez Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Aktualny program, stosowany od 1.10.2018 roku, jest oznaczony akronimem AIEOP-BFM ALL 2017 [11, 13].

W programie leczenia **AIEOP-BFM ALL 2017** wielkość dawki jednostkowej PEG-Asp wynosi 2500 IU/m². W grupie standardowego (SR) i pośredniego ryzyka (IR), w których skład wchodzi łącznie około 80% pacjentów z de novo ALL, podawane są 3 dawki PEG-Asp (2 dawki w Indukcji i jedna w re-Indukcji). W grupie wysokiego ryzyka (HR), w której skład wchodzi około 20% pacjentów, podawanych jest 6-9 dawek PEG-Asp (2 dawki w Indukcji, 1 w Konsolidacji, 3 w blokach Konsolidacji HR i 3 w re-Indukcji). Pacjenci przygotowani do przeszczepu HSCT nie otrzymują re-Indukcji. W przypadku wystąpienia nadwrażliwości na PEG-Asp lub cichej inaktywacji, podawana jest kryzantaspaza w dawce 20 000 IU/m²/dawkę p.i. (1 godz.) lub i.m. co drugi dzień przez 2 tygodnie (7 dawek). W przypadku wystąpienia ciężkiego zapalenia trzustki (około 1% pacjentów) istnieją przeciwwskazania do stosowania jakiegokolwiek L-asparaginazy [11].

Protokół IA (Indukcja) w ramach programu leczenia AIEOP-BFM ALL 2017

Przez pierwsze 8 dni podawane są sterydy. W 8 dobie sprawdzana jest reakcja na leczenie sterydami i w zależności od typu białaczki i odpowiedzi na leczenie sterydami pacjenci są leczeni wg. nieco innych schematów Indukcji [13]:

- pacjenci z B-ALL leczeni są Protokołem IA-Pred
- pacjenci z T-ALL i dobrą odpowiedzią na sterydy (tzw. PGR – Prednisone Good Response) są leczeni Protokołem IA-Dexa
- pacjenci z T-ALL i złą odpowiedzią na sterydy (tzw. PPR – Prednisone Poor Response) są leczeni Protokołem IA-CPM



Rysunek 1. Schemat protokołu IA-Pred (Indukcja) w ramach programu leczenia AIEOP-BFM ALL 2017 [13]

Protokół IA-Dexa – różni się od Protokołu IA-Pred (dla B-ALL) jedynie tym, że od 8 doby zamiast Prednisone podawany jest inny steryd: Dexamethazon także doustnie (tabletki) – od 8 doby (3x dziennie) codziennie przez 21 dni, potem przez kolejne 9 dni redukcja dawki o połowę co 3 dni. Tylko dla T-ALL ze dobrą odpowiedzią na sterydy w 8 dobie.

Protokół IA-CPM – różni się od Protokołu IA-Pred (dla B-ALL) jedynie tym, że w 10 dobie podawana jest dodatkowa chemioterapia dożylna tzw. CPM (CYKLOFOSAMID/ENDOKSAN). Tylko dla T-ALL ze złą odpowiedzią na sterydy w 8 dobie.

Przez ten czas większość pacjentów przebywa w szpitalu. W dniu postawieniu diagnozy (na podstawie wyników biopsji szpiku) zaczyna się leczenie. Etap Indukcji dla wszystkich pacjentów trwa planowo 33 dni [13].

Stosowane leki w Protokole IA:

- PRED (prednizon, Encorton) – sterydy doustne (tabletki) – od 1 doby codziennie (4 x dobę) przez 38 dni. Od 29 doby redukcja dawki o połowę co 3 dni.
- *DEXA (deksametazon) – sterydy doustne (tabletki) – od 8 doby (3xdozownie) codziennie przez 21 dni, potem przez kolejne 9 dni redukcja dawki o połowę co 3 dni. *Tylko dla T-ALL z dobrą odpowiedzią na sterydy w 8 dobie.
- VCR (winkrystyna) –chemioterapia dożylna – podawana w dobach: 8, 15, 22, 29
- DNR (daunorubicyna) –chemioterapia dożylna – podawana w dobach: 8 (I'A/IA), 15 (I'A/IA), 22 (IA), 29 (IA)
- PEG L-ASP (pegaspargaza / ONCASPAR) –jw. chemioterapia dożylna – podawana w dobach: 12, 26. W przypadku uczulenia na ten lek stosuje się zamiennik - kryzantaspazę
- MTX-IT (metotreksat) chemioterapia dokanałowa podawana podczas punkcji lędźwiowej – podawana w dobach: 1, 12 (często przesuwana na 15 dobę), 33. Przy zajętych OUN dodatkowe dwa nakłucia lędźwiowe z dokanałowym podaniem MTX IT w dobach: 19 i 26.
- *CPM (cyklofosamid/endoksan) –jw. dożylna – podawana w dobie 10. *Tylko dla T-ALL ze złą odpowiedzią na sterydy w 8 dobie.

Podczas punkcji lędźwiowej (w dobach 1, 12, 33) następuje pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego. W dniach 1, 15, 33 wykonywana jest biopsja szpiku (tzw. mielogram). Po zakończeniu ETAPU 1 (Indukcji), w 36 dobie leczenia zaczyna się ETAP 2 (konsolidacja) [13].

Leczenie LBL

W Polsce leczenie dzieci młodzieży do 18 roku życia odbywa się w ramach protokołu **EURO-LB-02** opracowanego i przyjętego przez Europejską Grupę ds. Leczenia Nieziarniczych Chłoniaków u Dzieci (EICNHL) [14]. Dzieci z chłoniakami limfoblastycznymi typu T i pre-B – protokół EURO-LB-02 otrzymują profazę składającą się z prednizonu oraz dokanałowego podania Metotreksatu w 1 i 7 dniu leczenia. Po profazie następuje indukcja faza 1/a następnie faza lb. Po I randomizacji przeprowadzonej w czasie profazy (w czasie 7 dni od początku leczenia) pacjenci zostają losowo przydzieleni do leczenia indukującego z prednizonem lub deksametazonem – faza la. Dwa tygodnie po zakończeniu fazy lb indukcji chorzy otrzymują protokół M, składający się z codziennego podawania 6-merkaptopuryny i 4 cykli z metotreksatem 5g/m². Po protokole M następuje dalsza stratyfikacja chorych w zależności od stadium klinicznego choroby. Dzieci z NHL w stadium I lub II rozpoczynają leczenie podtrzymujące remisję (codziennie 6-merkaptopuryna + metotreksat 1 x/tydzień) trwające w zależności od wyniku II randomizacji 18 lub 24 miesiące (licząc od 1 dnia profazy). Pacjenci z NHL w stadium III lub IV w 2 tygodnie po zakończeniu protokołu M rozpoczynają 8 lekową reindukcję. Po zakończeniu reindukcji i po 2 tygodniowej przerwie rozpoczyna się leczenie podtrzymujące remisję trwające w zależności od wyniku losowania 18 lub 24 miesiące [3]. Pacjenci nie odpowiadający na leczenie, czyli chorzy z guzem, który nie uległ zadowalającej regresji w 33 dniu terapii (o mniej niż 35% wstępnej objętości guza) i/lub wykazują obecność blastów szpiku >=5% i/lub stwierdza się u nich obecność blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym, powinni być leczeni wg protokołu dla ALL z grupy HR-wysokiego ryzyka, a w indywidualnych przypadkach rozważa się możliwość lokalnego napromieniania guza. Dla pacjentów z wstępnym zajęciem OUN (typ oceny 2: >=5 blastów w PMR i/lub nacieki w rdzeniu lub OUN i/lub objawy porażenia nerwów czaszkowych): dodatkowo podaje się leki cytostaticzne (metotreksat) dokanałowo w 18 i 27 dniu protokołu I, u dzieci 1–2 r. Życia naświetlania w dawce 12 Gy, >= 2 lat – dawką 18 Gy, u dzieci poniżej 1 roku – bez napromieniania, termin naświetlań bezpośrednio po

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 problemu decyzyjnego

zakończeniu reindukcji, przy dobrym stanie ogólnym. Ocena odpowiedzi na leczenie w protokole EURO-LB-02: przeprowadzana jest w 33 dniu od 1 dnia leczenia.

W przypadku obecności guza resztkowego w śródpiersiu w 33 dniu terapii w ocenie reakcji na leczenie stosuje się następujące kryteria:

- Redukcja wyjściowej objętości guza o < niż 35% – brak odpowiedzi (ang. *non-responder*), choroba stabilna.
- Redukcja wyjściowej objętości guza o 35–65% – efekt obiektywny.
- Redukcja o 65–85% – odpowiedź częściowa.
- Redukcja o > niż 85% – bardzo dobra odpowiedź częściowa.

Postępowanie terapeutyczne przy braku odpowiedzi na leczenie w protokole EURO-LB-02: obejmuje weryfikację chirurgiczną guza resztkowego jedynie przy redukcji guza o < niż 35% (ang. *non-responder*) wtedy konieczne jest potwierdzenie braku odpowiedzi badaniem histopatologicznym, z weryfikacją w ośrodku referencyjnym. W przypadku obecności komórek żywych przechodzi się na leczenie jak dla ALL grupa HR. W pozostałych przypadkach obowiązuje kontynuacja protokołu i rozpoczęcie fazy Ib [4]. Analiza zróżnicowania klinicznego chłoniaków u dzieci przy zastosowaniu stratyfikacji wg. Murphy wykazuje, że w przeciwieństwie do referencyjnych grup onkologicznych przeważająca liczba zachorowań jest wykrywana w Polsce zbyt późno w III i IV stadium klinicznym [14].

[Redacted text block]

2.9.3.2. Dorośli

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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 problemu decyzyjnego

[Redacted content]

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 problemu decyzyjnego



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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 problemu decyzyjnego



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 problemu decyzyjnego

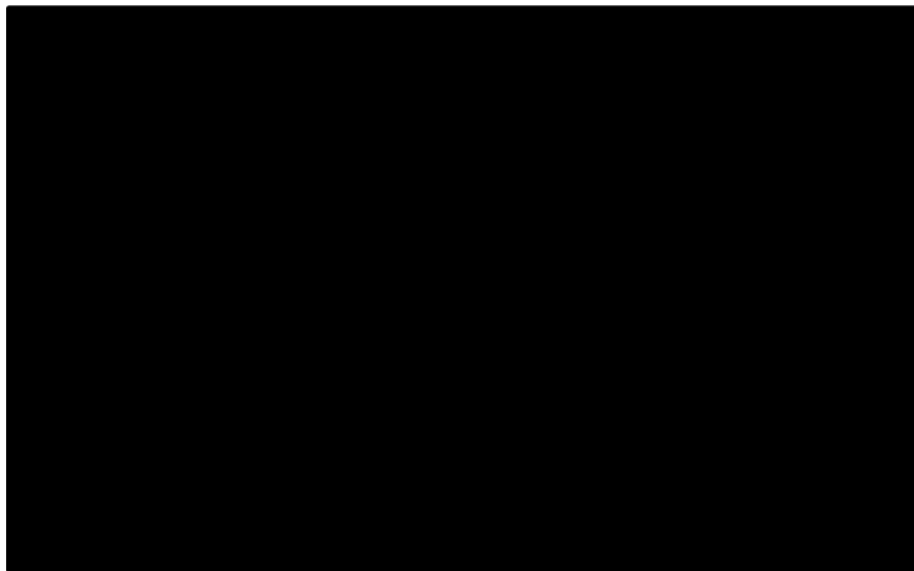
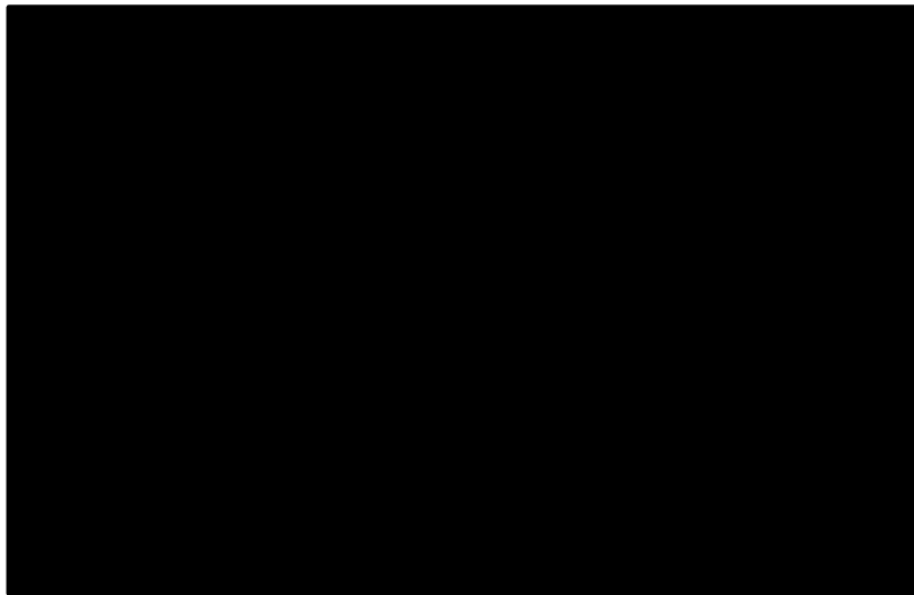
[Redacted content]

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 problemu decyzyjnego

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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 problemu decyzyjnego



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 problemu decyzyjnego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 problemu decyzyjnego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 problemu decyzyjnego

[Redacted content]

Opis przypadku			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
Problemy decyzyjne			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
Wskazania do leczenia			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			

Oncaspar® (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków niezłaziennych (kody ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza problemu decyzyjnego

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 problemu decyzyjnego



[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 problemu decyzyjnego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- W Polsce w leczeniu dzieci > 1 roku życia i młodzieży chorych na ALL stosuje się głównie protokół *AIEOP-BFM ALL 2017*, jedynie u niemowląt (0-12 miesięcy) oraz u dzieci z ALL Ph(+) stosuje się odmienne schematy leczenia tj. odpowiednio stosowany protokół *Interfant-06* oraz protokół *EsPhALL*. Leczenie wznowy ALL prowadzone jest w oparciu o zapisy protokołu *IntReALL 2010*;
- [REDACTED]
- W Polsce w protokołach pediatrycznych leczenia ALL asparaginazą pierwszego wyboru jest pegaspargaza, leczonych jest nią ok. 250 pacjentów rocznie. U 10% pacjentów leczonych według protokołu *AIEOP-BFM 2017* na skutek wystąpienia reakcji alergicznej dokonywana jest zmiana leczenia z pegaspargazy na kryzantaspazę;
 - W Polsce u dorośli w leczeniu ALL stosuje się głównie protokół *PALG ALL7*, w którym podobnie jak u dzieci, asparaginazą pierwszego wyboru jest pegaspargaza. W przypadku wystąpienia alergii klinicznej (cichej lub jawnej) dokonywana jest zmiana leczenia na kryzantaspazę;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

2.9.4. Asparaginazy

Asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego [54]. W zależności od protokołu leczenia asparaginaza jest stosowana na różnych etapach, zwykle pojawia się w fazie indukcji i reindukcji, ale może być również użyta w fazie wczesnej konsolidacji (wczesna intensyfikacja).

L-asparaginaza jest to enzym o aktywności hydrolazy katalizujący reakcję rozszczepienia endogennego aminokwasu L-asparaginy na kwas asparaginowy i amoniak. W większości komórek ludzkich niedobór endogennej asparaginy może być kompensowany na drodze alternatywnej syntezy z kwasu asparaginowego i glutaminy z udziałem syntetazy asparaginowej [54, 55]. W przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej, w nowotworowo transformowanych limfoblastach występuje zmniejszona ekspresja enzymu syntetazy asparaginowej, przez co komórki nie są zdolne do syntezy niezbędnych ilości asparaginy i stają się zależne od zewnątrzkomórkowej puli asparaginy [24, 54, 55]. Enzymu asparaginazy w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej stosuje się w celu uzyskania trwałej deplecji asparaginy w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym [55, 56, 58]. Usunięcie L-asparaginy z osocza prowadzi do zahamowania syntezy DNA i RNA oraz białek, a w konsekwencji do apoptozy komórek blastycznych [54, 55]. Kluczem do skutecznego leczenia ALL za pomocą L-asparaginazy jest uzyskanie stałej deplecji asparaginy, przy doborze odpowiedniej dawki i schematu leczenia.

L-asparaginaza jest białkiem złożonym, o masie znacząco przewyższającej masę leków produkowanych chemicznie. Proces produkcji L-asparaginazy dla celów terapeutycznych jest o wiele bardziej złożony, a koszty wyższe, ponieważ L-asparaginaza należy do leków biologicznych, których wytwarzanie odbywa się przy użyciu metod biotechnologicznych. Obecnie w Polsce w leczeniu ALL stosuje się dwa preparaty L-asparaginazy pochodzące z dwóch źródeł bakteryjnych: *Escherichia coli* i *Erwinia chrysantemii*. *E.coli* asparaginaza występuje w postaci związanej z glikolem polietylenowym (PEG-aspargaza). Wszystkie preparaty są finansowane w Polsce ze środków publicznych – asparaginaza z *E.coli* (Pegaspargasum®) oraz kryzantaspaza (Erwinase®) refundowane są w ramach kategorii dostępności: leki stosowane w chemioterapii.

Każdy z wymienionych preparatów wykazuje różnice w zakresie parametrów farmakokinetycznych, immunogenności czy też występowania zdarzeń niepożądanych. Okres półtrwania pegylowanej postaci L-asparaginazy jest wielokrotnie dłuższy (około tygodnia) od *Erwinia* asparaginazy (mniej niż dobę).

Tabela 12. Farmakokinetyka asparaginaz [70]

Rodzaj asparaginazy	Najwyższe stężenie	Okres półtrwania
PEG-aspargaza	3 – 4 dzień	5,73 + 3,24 dnia
<i>Erwinia</i> asparaginaza (kryzantaspaza)	1 – 2 dzień	0,65 + 0,13 dnia

Skuteczność L-asparaginazy warunkowana jest uzyskaniem odpowiedniej aktywności enzymu i jest związana z poziomem asparaginy i czasem trwania deplecji asparaginy w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Przyjęto, że aktywność asparaginazy powyżej 100 IU/l (0,1 IU/mL) zapewni pożądane trwałe obniżenie poziomu (deplecję asparaginy) do stężenia poniżej 0,1 μmol/l, co jest uznawane za optymalny poziom terapeutyczny [54, 55]. Nie jest znany czas trwania deplecji asparaginy konieczny do rozpoczęcia nieodwracalnej apoptozy komórek nowotworowych – jest on zależny od protokołu leczenia [58]. W badaniach in vitro wykazano, że minimalny czas trwania deplecji asparaginy powodujący apoptozę komórek białaczkowych wynosi 4 dni [24, 59].

Pegylacja, czyli dołączenie glikolu polietylenowego do cząsteczki asparaginazy obniża również znacznie jej immunogenność w porównaniu z niezmodyfikowaną cząsteczką asparaginazy [44]. Jest to możliwe dzięki temu, że dołączenie cząsteczki glikolu polietylenowego pozwala na łatwiejszy dostęp asparaginy do aktywnych stref

enzymu. Dodatkowo dzięki pegylacji obniżony zostaje pobór asparaginazy przez układ siateczkowo-śródbłonkowy przez osłonięcie jego determinant antygenowych od wykrycia przez układ immunologiczny [44].

2.9.4.1. Zjawisko nadwrażliwości na L-asparaginazę

L-asparaginaza jest to białko pochodzenia bakteryjnego o wysokim ciężarze cząsteczkowym. Ma ono bardzo duży potencjał generowania odpowiedzi immunologicznej i może spowodować powstanie przeciwciał antyASP, które zmniejszają skuteczność asparaginazy przez zwiększenie jej usuwania i/lub neutralizowanie aktywności tego enzymu [54, 60]. Głównym powodem oporności na leczenie asparaginazą są właśnie powstające przeciwciała antyASP, które dodatkowo mogą powodować wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

W wyniku odpowiedzi immunologicznej na L-asparaginazę może wystąpić:

- Nadwrażliwość z manifestacją kliniczną (nadwrażliwość kliniczna/reakcja alergiczna): objawy nadwrażliwości pod postacią reakcji miejscowych (rumień, obrzęk, świąd) lub objawy ogólnoustrojowe (wysypka, pokrzywka, duszność, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, a nawet wstrząs anafilaktyczny) [56, 60], jest częstym powodem przerwania leczenia asparaginazą lub zmiany rodzaju asparaginazy; reakcje alergiczne w stopniu nasilenia 2-4 (wg. *Common Terminology Toxicity Criteria*) są wskazaniem do przerwania leczenia asparaginazą [54, 56];
- Cicha inaktywacja (ang. „*silent inactivaton*”): inaktywacja enzymu i skrócenie jego okresu półtrwania, co powoduje obniżenie aktywności asparaginazy bez klinicznych objawów nadwrażliwości, co w przypadku braku monitoringu aktywności L-asparaginazy, prowadzi do kontynuacji terapii przy obniżonej aktywności enzymu [28, 38]. Cicha inaktywacja występuje najczęściej podczas terapii ALL, gdzie natywna niezmodyfikowana asparaginaza jest stosowana, jako indukcja. Efekt ten występuje znacznie rzadziej, gdy w indukcji stosowana jest pegaspargaza [38, 67, 69].

Reakcje nadwrażliwości na asparaginazę z jawnymi objawami klinicznymi występują z różną częstością w zależności od:

- rodzaju asparaginazy;
- dawkowania;
- drogi podania;
- czasu trwania leczenia;
- liczby iniekcji L-asparaginazy podczas jednej fazy leczenia;
- podania leku po przerwie w cyklach;
- leczenia towarzyszącego.

Reakcje nadwrażliwości z manifestacją kliniczną mają miejsce prawie wyłącznie podczas fazy poindukcyjnej (intensyfikacji, reindukcji), gdy przerwa w leczeniu asparaginazą sięga kilku tygodni lub miesięcy [28]. Niskie prawdopodobieństwo występowania reakcji nadwrażliwości klinicznej w fazie indukcji tłumaczy się opóźnieniem w odpowiedzi immunologicznej z powodu czasu potrzebnego do aktywacji układu dopełniacza i produkcji przeciwciał, podczas gdy objawy alergii w trakcie indukcji mogą być maskowane przez intensywne leczenie kortykosteroidami [28]. Nadwrażliwość kliniczna na pegaspargazę występuje rzadko, gdy jest stosowana w pierwszej linii leczenia (jako lek pierwszego wyboru) [11].

Tabela 18. Odsetek występowania reakcji nadwrażliwości klinicznej (jakiegokolwiek stopnia ciężkości) [34]

Badanie	N	PEG-Asp
Avramis 2002	118	3,7%
Henriksen 2015	615	12,8%

<i>Fernandez 2014</i>	1870	11,4%
<i>Liu 2012</i>	410	25,5%
<i>Salzer 2015</i>	2771	13,7%
<i>Vora 2014</i>	533	3,75%
<i>Salzer 2017</i>	1797	6,9%
<i>Silverman 2011</i>	232	11%

Najczęściej objawy nadwrażliwości klinicznej pojawiają się podczas kolejnej ekspozycji na lek, po dłuższej przerwie w jego stosowaniu [23, 24]. Wyniki niektórych badań wykazują, że do wystąpienia reakcji nadwrażliwości z manifestacją kliniczną dochodzi częściej u pacjentów z grup wysokiego ryzyka [21, 23]. Z drugiej strony, w protokole *St. Jude Total Protocol XV*, odnotowano częstsze występowanie reakcji alergicznych w grupie pacjentów z niskim ryzykiem w porównaniu z grupą pacjentów z ryzykiem wysokim/standardowym. Taki wynik sugeruje rolę chemioterapii w indukowaniu immunosupresji, modulującej odpowiedź immunologiczną na asparaginazę. Inne publikacje również sugerują immunosupresyjny wpływ współtowarzyszącej chemioterapii oraz terapii kortykosteroidami w zapobieganiu powstawania przeciwciał anti-asparaginaza jak również w obniżaniu ich poziomu [23].

Wystąpienie reakcji alergicznej wiąże się z niekorzystnym rokowaniem oraz mniejszym odsetkiem przeżyć wolnych od zdarzeń (EFS), choć istnieją również doniesienia przeczące takiej zależności [24]. Otrzymywane wyniki sugerujące brak wpływu na EFS, mogły wynikać ze stosowanej rutynowo w badaniach, w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, zmiany rodzaju stosowanej L-asparaginazy [57]. Jednocześnie w badaniu do protokołu DFCI 91-01, u 25 pacjentów, którzy nie mogli przyjmować asparaginazy dłużej niż przez 25 tygodni (planowane 30 tygodni leczenia asparaginazą), z powodu wystąpienia związanej z asparaginazą toksyczności (np. zapalenie trzustki, zakrzepica/krwotok), odnotowano niższy odsetek EFS (73%) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali pełną planowaną dawkę asparaginazy (90%). Wyniki tych badań podkreślają znaczenie podtrzymania leczenia L-asparaginazą przy wystąpieniu reakcji nadwrażliwości [57].

Na podstawie niektórych doniesień można wnioskować, że droga podania leku również wpływa na częstość występowania alergii na L-asparaginazę. Istnieją sprzeczne dane dotyczące tego, która z dróg podania zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości klinicznej. Wczesne publikacje wskazywały, że większa ilość reakcji alergicznych występuje przy podawaniu domięśniowym [57]. Z drugiej strony, opisywane było częstsze występowanie nadwrażliwości z manifestacją kliniczną po podaniu dożylnym leku w stosunku do podania domięśniowego [24]. Obecne prace wskazują na podobną częstość występowania reakcji alergicznych dla obu dróg podania [57].

2.9.4.2. Przeciwciała anti-Aspa oraz zjawisko cichej inaktywacji

L-asparaginazy są białkami o dużej masie cząsteczkowej, dlatego też wykazują potencjał do wywoływania odpowiedzi immunologicznej. Formowanie się przeciwciał anti-Aspa może prowadzić z kolei do spadku aktywności enzymatycznej, negatywnie wpływając na uzyskiwane przez pacjentów efekty zdrowotne.

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 anti-Aspa) PEG-Asp oraz kryzantaspazy jest stosunkowo niska, dane literaturowe wskazują, iż pojawia się ona w odpowiednio u 2-12% oraz 8-33% leczonych Erwinia asparaginase [30].

Pojawienie się przeciwciał może wystąpić niezależnie od wystąpienia objawów klinicznych nadwrażliwości (*cicha inaktywacja*), co potwierdzają liczne prace naukowe. W badaniu przeprowadzonym w populacji pediatrycznej,

w grupie 154 dzieci z ALL leczonych natywną *E.coli* asparaginazą, przeprowadzony w 29. dniu pomiar stężenia przeciwciał wykazał, że przeciwciała anty-asparaginaza powstały u 35% dzieci, z czego jedynie u 56% rozwinęła się nadwrażliwość kliniczna, podczas gdy u 44% wystąpiła cicha inaktywacja [21]. W badaniu CCG-1961 autorzy zaobserwowali, iż równoczesne wystąpienie objawów klinicznych i pojawienie się przeciwciał anty-Aspa dotyczyło 41% przypadków, podczas gdy sama cicha inaktywacja (bez manifestacji klinicznej) wystąpiła u niemalże 30% chorych [38].

Tabela 19. Odsetki występowania przeciwciał anty-asparaginaza w trakcie leczenia

Badanie	N	PEG-Asp
<i>Avramis 2002 [64]</i>	117	2%
<i>Dinndorf 2007 [31]</i>	118	12%
<i>Hawkins 2004 [65]</i>	28	11%
<i>Douer 2007 [62]</i>	25	4%
<i>Wetzler 2007 [62]</i>	85	9%*

*podgrupa chorych, u których doszło do deplecji asparaginy;

Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko L-asparaginazie i ich wpływ na wyniki leczenia nie są jednoznaczne. Według części autorów i 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 [21]. Istnieją jednak doniesienia, że obecność przeciwciał anty-L-asparaginaza nie wiąże się z niekorzystnym rokowaniem czy z mniejszym odsetkiem EFS [24]. Z drugiej strony w wielu badaniach wskazujących na brak wpływu na EFS (podobnie jak w przypadku wpływu wystąpienia reakcji alergicznej na EFS) rutynowo stosowano zmianę rodzaju asparaginazy w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, co mogło mieć wpływ na otrzymane wyniki kliniczne [28]. Istnieją także doniesienia na temat wpływu odpowiedzi immunologicznej na L-asparaginazę na farmakokinetykę deksametazonu – kolejnego kluczowego elementu terapii przeciwbiałaczkowej. Wykazano w nich, że obecność przeciwciał przeciwko L-asparaginazie wiąże się z szybszym klirensem deksametazonu oraz wyższym ryzykiem wznowy, w tym wznowy w ośrodkowym układzie nerwowym [24]. Odnotowuje się wyższy odsetek wystąpienia przeciwciał anty-asparaginaza w grupie niskiego ryzyka, a niższy w grupie pacjentów z grupy standardowego/wysokiego ryzyka, co sugeruje wpływ intensywnej chemioterapii na redukcję częstości powstawania przeciwciał.

Ponieważ pomiar aktywności L-asparaginazy nadal nie należy do rutynowej praktyki klinicznej, brak objawów nadwrażliwości związanych z powstaniem przeciwciał nie implikuje zmiany preparatu, a tym samym aktywność enzymu w surowicy pacjenta nie osiąga wartości skutecznych terapeutycznie, co może wpłynąć negatywnie na wyniki leczenia. W badaniu *Vrooman 2013*, odsetek 5-letniego EFS u pacjentów, którzy choć w jednym pomiarze mieli aktywność *E.coli* asparaginazy NSAA ≥ 100 IU/ml, wyniósł 85%-90% (zależnie od dawkowania), a u pacjentów ze stale niskim NSAA, u których nie dokonano zmiany typu asparaginazy 76-78% [71]. U pacjentów, u których dokonano natychmiastowej zmiany po wykryciu cichej inaktywacji odsetek 5-letniego EFS wzrósł do 95%. Podobnie w badaniu *Panosyan 2004* pacjenci, u których wykryto cichą inaktywację (29%) mieli większy odsetek zdarzeń (nawrót choroby, śmierć w czasie remisji, drugorzędowy nowotwór złośliwy) w stosunku do pacjentów, u których nie wystąpiła cicha inaktywacja (16% vs 5,2%, $p=0,01$) [38]. Podsumowując, wprowadzenie bieżącego monitorowania (ang. *real time*) aktywności asparaginazy powoli staje się standardem postępowania w leczeniu ALL i prawdopodobnie wpłynie na same wyniki leczenia.

3. INTERWENCJA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Oncaspar® [1]. Nowa postać leku Oncaspar® (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji) została dopuszczona do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA) 14 grudnia 2017 roku w ramach procedury rozszerzenia asortymentu (*line extension* - EMEA/H/C/3789/X/8). Dotychczas do obrotu była dopuszczona jedynie postać leku – roztwór do wstrzykiwań i/lub infuzji. Procedurę rozszerzenia asortymentu (*line extension*) stosuje się m.in. w przypadku zmiany lub dodania nowej postaci farmaceutycznej danego leku [82]. Decyzja EMA została podjęta, jako „Zmiana pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (art. 13 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady)” na podstawie badań porównawczych własności dwóch postaci leku Oncaspar®. Porównywalność parametrów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych między dwiema postaciami farmaceutycznymi produktu leczniczego Oncaspar®, tj. roztworem do wstrzykiwań i infuzji a proszkiem do sporządzania roztworu (rekonstruowany) wykazano u psów po podawaniu dawek pojedynczych i wielokrotnych (500 j/kg mc.) drogą dożylną [1]. Po rekonstrukcji proszku (nowa postać produktu leczniczego Oncaspar®) otrzymuje się taki sam roztwór do wstrzykiwań i infuzji, co w przypadku istniejącej gotowej postaci farmaceutycznej. Roztwór otrzymany z proszku jest podawany pacjentom w ten sam sposób, jak produkt leczniczy Oncaspar® dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji [2]. Pozostałe badania (w tym badania kliniczne) wymienione w dokumencie CHPL dla produktu leczniczego Oncaspar®, który jest wspólny dla obu postaci farmaceutycznych leku, przeprowadzono dla postaci leku będącego roztworem do wstrzykiwań i do infuzji [2].

Tabela 20. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Oncaspar [1]

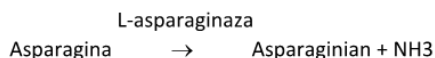
Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Oncaspar®
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna to kowalencyjny koniugat L-asparaginazy pochodzącej z <i>Escherichia coli</i> z glikolem monometoksypolietylenowym
Wygląd produktu leczniczego	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji. Biały do białawego proszek.
Rodzaj i zawartość opakowania	Każda fiolka zawiera 3750 jednostek (j) pegaspargazy. Po rekonstrukcji, 1 ml roztworu zawiera 750 jednostek pegaspargazy (jedna jednostka jest definiowana, jako ilość enzymu wymagana do uwolnienia 1 μmol amoniaku na minutę w pH 7,3 w temperaturze 37°C)
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1070/002
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	14 stycznia 2016 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	12/2018

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancja czynna to kowalencyjny koniugat L-asparaginazy pochodzącej z *Escherichia coli* z glikolem monometoksypolietylenowym.

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX24.

Mechanizm działania L-asparaginazy to enzymatyczne rozszczepienie aminokwasu L-asparaginy na kwas asparaginowy i amoniak. Wyczerpanie L-asparaginy we krwi powoduje zahamowanie syntezy białka, syntezy DNA i syntezy RNA, zwłaszcza w komórkach blastycznych białaczki, które nie są w stanie syntetyzować L-asparaginy i dlatego ulegają apoptozie. Z drugiej strony komórki prawidłowe są w stanie syntetyzować L-asparaginę i są w mniejszym stopniu narażone na jej szybkie wyczerpanie podczas leczenia enzymem L-asparaginazą. Pegylacja nie powoduje zmiany właściwości enzymatycznych L-asparaginazy, ale wpływa na właściwości farmakokinetyczne i zmniejsza znamienne immunogenność enzymu.



Okres półtrwania produktu leczniczego Oncaspar® po podaniu dożylnym wynosi 5,73 + 3,24 dnia. L-asparaginaza przenika w niewielkim stopniu do płynu mózgowo-rdzeniowego i przenika także do chłonki.

Wykazano, że najmniejsze stężenie asparaginazy w surowicy wynoszące $\geq 0,1$ j.m./ml wiąże się z eliminacją asparaginy (asparagina $< 0,4$ mcg/ml lub $3 \mu\text{M}$) i stężeniem w surowicy, na podstawie którego można przewidzieć aktywność kliniczną.

Działanie farmakodynamiczne:

Przeciwbiałaczkowe działanie L-asparaginazy wiąże się z utrzymującym wyczerpaniem L-asparaginy we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF). Działanie farmakodynamiczne produktu Oncaspar oceniano po podaniu domięśniowym (badanie CCG 1962) i dożylnym (badanie AALL07P4).

W badaniu CCG 1962 działanie farmakodynamiczne oceniano za pomocą seryjnych pomiarów stężenia asparaginy w surowicy (n=57) i CSF (n=50) u nowo zdiagnozowanych pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z ALL o standardowym ryzyku, którzy otrzymali trzy domięśniowe dawki produktu leczniczego Oncaspar (2500 j/m² pc.), jedną podczas indukcji i dwie podczas faz opóźnionej intensyfikacji. Zmniejszenie stężenia asparaginy w surowicy było widoczne w ciągu 4 dni po pierwszej dawce w fazie indukcji i osiągnęło wyraźnie najniższy poziom w ciągu 10 dni od podania dawki. Stężenie asparaginy w surowicy wynoszące w przybliżeniu $1 \mu\text{M}$ utrzymywało się około 3 tygodni. Stężenie asparaginy spadło do $< 3 \mu\text{M}$ w czasie, gdy aktywność asparaginazy wynosiła $> 0,1$ j/ml. Wyjściowe stężenie asparaginy w CSF przed leczeniem wynosiło $2,3 \mu\text{M}$ i zmniejszyło się do $1,1 \mu\text{M}$ w siódmym dniu i do $0,6 \mu\text{M}$ w 28. dniu od indukcji. W badaniu AALL07P4 oceniano działanie farmakodynamiczne produktu Oncaspar u 47 podlegających ocenie osób z ALL wysokiego ryzyka z komórek prekursorowych limfocytów B, którzy otrzymali dożylnie dawki produktu Oncaspar 2500 j/m² pc. w fazach indukcji i konsolidacji. Stężenie L-asparaginy zmniejszyło się poniżej granicy oznaczalności testu w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia faz indukcji i konsolidacji i utrzymywało się przez około 2 tygodnie. Stężenie asparaginy w CSF zmniejszyło się w ciągu 4 dni po dawce w fazie indukcji, pozostawało zasadniczo niewykrywalne do 18. dnia po podaniu leku. Na podstawie wyników tych dwóch badań, dawka 2500 j/m² pc. produktu Oncaspar podawana domięśniowo (CCG 1962) i dożylnie (AALL07P4) prowadzi do utrzymywania się zmniejszenia stężenia L-asparaginy przez około dwa tygodnie po przyjęciu dawki.

3.1.2. Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Oncaspar® wskazany jest jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych.

Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Oncaspar powinien być przepisywany i podawany przez lekarzy i (lub) personel opieki zdrowotnej mający doświadczenie w stosowaniu produktów przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy należy podawać w warunkach szpitalnych, przy zapewnionym dostępie do zestawu reanimacyjnego. Należy ściśle

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 problemu decyzyjnego

monitorować oraz uważnie obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego przez cały okres podawania produktu.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Oncaspar® zazwyczaj stosuje się, jako część protokołów chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych.

Dzieci i młodzież oraz dorośli w wieku ≤21 lat

Zalecana dawka produktu leczniczego Oncaspar® u pacjentów o powierzchni ciała (pc.) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ w wieku ≤ 21 lat wynosi 2500 j (co odpowiada 3,3 ml produktu leczniczego Oncaspar®)/ m^2 pc. co 14 dni.

Dzieci o powierzchni ciała $< 0,6 \text{ m}^2$ powinny otrzymywać 82,5 j (co odpowiada 0,1 ml produktu leczniczego Oncaspar®)/kg mc. co 14 dni.

Dorośli w wieku >21 lat

Jeżeli nie przepisano inaczej, zalecane dawkowanie u dorosłych w wieku > 21 lat wynosi 2000 j pegaspargazy (co odpowiada 2,67 ml produktu leczniczego Oncaspar®)/ m^2 pc. co 14 dni.

Leczenie można monitorować na podstawie minimalnej aktywności asparaginazy w surowicy mierzonej przed kolejnym podaniem produktu leczniczego Oncaspar®. Jeżeli wartości aktywności asparaginazy nie osiągają wartości docelowych, należy rozważyć zmianę na inny produkt asparaginazy.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ pegaspargaza to białko o wysokiej masie cząsteczkowej, nie jest ono wydalane przez nerki i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Oncaspar może być podawany jako wstrzyknięcie domięśniowe (IM.) lub infuzja dożylna (IV.).

W przypadku mniejszych objętości produktu leczniczego Oncaspar® preferowana jest domięśniowa droga podania. Gdy produkt leczniczy Oncaspar® jest podawany, jako wstrzyknięcie domięśniowe, objętość wstrzykiwana w jednym miejscu nie powinna przekraczać 2 ml u dzieci i młodzieży oraz 3 ml u dorosłych. W przypadku podania wyższej objętości dawka powinna być podzielona i podawana w kilku miejscach wstrzyknięcia. Dożylne infuzje produktu leczniczego Oncaspar® są zazwyczaj podawane w okresie 1–2 godzin w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy.

Rozcieńczony roztwór może być podawany wraz z już podawaną infuzją chlorku sodu 9 mg/ml lub 5% roztworu glukozy. W trakcie podawania produktu leczniczego Oncaspar® nie należy podawać tym samym zestawem do wlewu dożylnego innych produktów leczniczych.

Rekonstytucja

1. 5,2 ml wody do wstrzykiwań jest wstrzykiwane do fiolki przy użyciu strzykawki i igły 21 G.
2. Fiolka powinna być delikatnie obracana, aż do rekonstytucji proszku.
3. Po rekonstytucji, roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od widocznych cząstek stałych. Nie stosować, jeżeli rekonstruowany roztwór jest mętny lub jeżeli powstał osad. Nie wstrząsać.

Oncaspar® (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków niezłośliwych (kody ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – analiza problemu decyzyjnego

4. Roztwór należy zużyć w ciągu 24 godzin od rekonstrukcji pod warunkiem przechowywania w temperaturze poniżej 25°C.

3.1.3. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Oncaspar®:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (bilirubina >3 razy powyżej górnej granicy normy [GGN]);
- Aminotransferazy >10 razy GGN;
- Ciężka zakrzepica związana z wcześniejszą terapią L-asparaginazą w wywiadzie;
- Zapalenie trzustki w wywiadzie, w tym zapalenie trzustki związane z wcześniejszą terapią L-asparaginazą
- Ciężkie zdarzenia krwotoczne związane z wcześniejszą terapią L-asparaginazą w wywiadzie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdecydowanie zaleca się, aby za każdym razem, kiedy produkt Oncaspar jest podawany pacjentowi, odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu połączenia informacji o pacjencie i numerze serii produktu.

Przeciwciała przeciwko asparaginazie

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 produkty asparaginazy izolowanej z *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 dostępny 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 pacjentów otrzymujących Oncaspar zgłaszano występowanie zapalenia trzustki, w tym krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki prowadzące do zgonu. Należy poinformować pacjentów o objawach 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 rozpoczynać 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 pegaspargazę 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 pegaspargazę może być wydłużony czas protrombinowy (ang. *prothrombin time*, PT), wydłużony czas częściowej tromboplastyny (ang. *partial thromboplastin time*, PTT) oraz hipofibrynogenemia. 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. Gdy występuje znaczące zmniejszenie stężenia fibrynogeny 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. Należy zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy Oncaspar jest podawany w skojarzeniu z lekami o działaniu hepatotoksycznym, zwłaszcza w przypadku istniejącego zaburzenia czynności wątroby. Pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia zmian parametrów czynności 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 czynność 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. 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

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

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 problemu decyzyjnego

pośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i pegaspargazą, doustne środki antykoncepcyjne nie są uznawane za dopuszczalną metodę antykoncepcji.

Zawartość sodu

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

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – Oncaspar® biorąc pod uwagę zarówno nazwę handlową produktu jak i nazwę substancji czynnej – pegasparginaza.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), The Scottish Medicines Consortium (SMC), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [75], Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) [76], Haute Autorité de Santé (HAS) i All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [78].

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla PEG-Asp, jako elementu skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Oncaspar®

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rodzaj rekomendacji
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [72]	Wielka Brytania/2016	Jako leczenie I wyboru w skojarzeniu z innymi lekami w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych, nowo rozpoznanych	pozytywna
Haute Autorité de Santé (HAS) [77]	Francja/2016	Jako leczenie I wyboru w skojarzeniu z innymi lekami w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych, nowo rozpoznanych i po nawrocie	pozytywna

Prezentowane dane dotyczą produktu leczniczego Oncaspar® dostępnego w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Tabela 22. Decyzje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Oncaspar®

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rodzaj rekomendacji
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee PTAC [73]	Nowa Zelandia/2003	u pacjentów po raz pierwszy zdiagnozowanych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, jako element wielolekowego protokołu chemioterapii	pozytywna
The Scottish Medicines Consortium (SMC) [74]	Szkocja/2016	jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych	pozytywna

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 problemu decyzyjnego

<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [75]</i>	Australia/2017	jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych	pozytywna
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)[78]</i>	Walia/2016	jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych	pozytywna

Prezentowane dane dotyczą produktu leczniczego Oncaspar® dostępnego w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

4. KOMPARATORY

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych

Obecnie jedynym zasadnym komparatorem, gdyż będącym tą samą substancją czynną finansowanym z budżetu płatnika publicznego jest pegaspargaza, dostępna w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji, zarejestrowana pod nazwą Oncaspar®, która finansowana jest w całym zakresie wskazań objętych refundacją zgodnie z załącznikiem C.48 tj. ICD-10:C82, C83, C84, C85, C91 oraz C92 [80]. Produkt Oncaspar® jest zakwalifikowany do grupy limitowej „1033.0, Pegaspargasum” i aktualnie jest jednym lekiem w tej grupie limitowej. [REDACTED]

- Aktualnie jedyną alternatywną technologią, która miałyby być zastąpiona przez pegaspargazę w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji w danym stanie klinicznym, jest obecnie finansowana pegaspargaza w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

4.1.1. Pegaspargaza (Oncaspar® postać: roztwór do wstrzykiwań i infuzji)

Pegaspargaza w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji została dopuszczona do obrotu na terenie Polski w drodze procedury narodowej pod nazwą Oncaspar® dnia 02 sierpnia 2002 roku. Kolejny ówczesny podmiot odpowiedzialny (Baxalta) dnia 19 listopada 2015 w drodze procedury centralnej (EMA) wprowadził do obrotu pegaspargazę w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji pod nazwą handlową Oncaspar®. Ponadto Wnioskodawca podał, iż przed wprowadzeniem procedury centralnej w Europie produkt leczniczy zawierający pegaspargazę został dopuszczony do obrotu w 1994 r. w Niemczech i w Polsce w 2002 r. we wskazaniu leczenia pacjentów z ALL, u których stwierdzono nadwrażliwość na natywną formę asparaginazy. EMA wydając zgodę na rejestrację pegaspargazy w procedurze centralnej, zaznaczyła, iż w momencie wprowadzenia do obrotu leku w procedurze centralnej, uzyskane w procedurze narodowej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Niemczech i Polsce zostaną wycofane [83]. [REDACTED]

Porównując charakterystyki produktów leczniczych interwencji wnioskowanej tj. Oncaspar® (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji) [1] oraz wybranego „komparatora” - Oncaspar® roztwór do wstrzykiwań i infuzji [2], widoczne jest iż produkty te różnią się głównie postacią farmaceutyczną leku i związaną z nią procedurą rekonstytucji interwencji wnioskowanej. Po rekonstytucji proszku (nowa postać produktu leczniczego Oncaspar®) otrzymuje się taki sam roztwór do wstrzykiwań i infuzji, co w przypadku istniejącej formy farmaceutycznej. Roztwór otrzymany z proszku jest podawany pacjentom w ten sam sposób, jak produkt leczniczy Oncaspar® dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

Tabela 23. Zestawienie najważniejszych cech produktu leczniczego Oncaspar® [1] vs Oncaspar® [2]

Informacje	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji	Roztwór do wstrzykiwań i infuzji
------------	---	----------------------------------

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 problemu decyzyjnego

Nazwa handlowa	Oncaspar®	Oncaspar®/Pegaspargase®
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji	Roztwór do wstrzykiwań i infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna to kowalencyjny koniugat L-asparaginazy pochodzącej z <i>Escherichia coli</i> z glikolem monometoksy polietylenowym	Substancja czynna to kowalencyjny koniugat L-asparaginazy pochodzącej z <i>Escherichia coli</i> z glikolem monometoksy polietylenowym
Wygląd produktu leczniczego	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Biały do białawego proszek.	Przezroczysty, bezbarwny roztwór.
Rodzaj i zawartość opakowania	Każda fiolka (5 ml) zawiera 3750 jednostek (j) pegaspargazy. Po rekonstytucji, 1 ml roztworu zawiera 750 jednostek pegaspargazy (jedna jednostka jest definiowana, jako ilość enzymu wymagana do uwolnienia 1 μmol amoniaku na minutę w pH 7,3 w temperaturze 37°C)	Jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 3750 jednostek (j) pegaspargazy. Jeden ml roztworu zawiera 750 jednostek pegaspargazy (jedna jednostka jest definiowana, jako ilość enzymu wymagana do uwolnienia 1 μmol amoniaku na minutę w pH 7,3 w temperaturze 37°C).
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1070/002	Nr 9508
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/przedłużenia pozwolenia	14 stycznia 2016 r.	02.08.2002 r. / 26.06.2007 r. / 10.12.2008 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	12/2018	-
Sposób podawania	Produkt leczniczy Oncaspar może być podawany jako wstrzyknięcie domięśniowe (IM.) lub infuzja dożylna (IV.).	Produkt leczniczy Oncaspar® może być podawany, jako wstrzyknięcie domięśniowe lub jako infuzja dożylna
Okres ważności	2 lata	2 lata
Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu	Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.	Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Podmiot odpowiedzialny	Les Laboratories Servier	Les Laboratories Servier

5. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [4], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

Mając na uwadze zarówno powyższe w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- odpowiedź hematologiczna;
- odpowiedź cytogenetyczna;
- brak objawów białaczki;
- czas do wystąpienia odpowiedzi;
- czas trwania odpowiedzi;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- bezpieczeństwo (w tym, zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla L-asparaginaz);

Ponadto, biorąc pod uwagę specyfikę problemu decyzyjnego poszukiwanymi punktami końcowymi będą wyniki odnoszące się do parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych obu postaci leku.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [4], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, których metodyka pozwala na ocenę efektywności eksperymentalnej porównywanych interwencji. W przypadku braku takich badań włączone zostaną badania o niższej wiarygodności (badania bez randomizacji, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej).

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i porównywanych interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Oncaspar®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPLW MiPB;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Oncaspar® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
<i>Populacja (wskazanie)</i>	Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną Pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym
<i>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
<i>Komparatory</i>	PEG-Asp (pegaspargaza) – <u>postać farmaceutyczna: roztwór do wstrzykiwań i infuzji</u> ; dawkowanie, częstotliwość oraz sposób podania zgodny za zapisami CHPL
<i>Wyniki</i>	<p>Parametry farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne</p> <p>Skuteczność</p> <p><u>Co najmniej jeden</u> z następujących istotnych klinicznie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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); <p>Ponadto (jeśli oceniano):</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunogenność; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utrata z badania; <p>Zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii (ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla L-Asp)</p>
<i>Typ badań</i>	Każde propektywne badanie kliniczne

8. ZAŁĄCZNIKI

Tabela 25. Wykaz wskazań wg ICD-10, w których finansowana jest substancja czynna pegaspargasum [80]

Pegaspargasum – refundowane wskazania wg. ICD-10
<p>c82 chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), c82.0 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy, c82.1 mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy, c82.2 wielkomórkowy, guzkowy, c82.7 inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego, c82.9 chłoniak nieziarniczy, nieokreślony, c83 chłoniaki nieziarnicze rozlane, c83.0 z małych komórek (rozlane), c83.1 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlane), c83.2 mieszany z dużych i małych komórek (rozlane), c83.3 wielkomórkowy (rozlane), c83.4 immunoblastyczny (rozlane), c83.5 limfoblastyczny (rozlane), c83.6 nieodróżnicowany (rozlane), c83.7 guz (chłoniak) burkitta, c83.8 inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych, c83.9 rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony, c84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek t, c84.0 ziarniak grzybiasty, c84.1 choroba sezary' ego, c84.2 chłoniak strefy t, c84.3 chłoniak limfoepitelioidalny, c84.4 obwodowy chłoniak z komórek t, c84.5 inne i nieokreślone chłoniaki t, c85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych, c85.0 mięsak limfatyczny, c85.1 chłoniak z komórek b, nieokreślony, c85.7 inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego, c85.9 chłoniak nieziarniczy, nieokreślony, c91 białaczka limfatyczna, c91.0 ostra białaczka limfoblastyczna, c91.1 przewlekła białaczka limfocytowa, c91.2 podostra białaczka limfocytowa, c91.3 białaczka prolimfocytarna, c91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell), c91.5 białaczka dorosłych z komórek t, c91.7 inna białaczka limfatyczna, c91.9 białaczka limfatyczna, nieokreślona, c92 białaczka szpikowa, c92.0 ostra białaczka szpikowa, c92.1 przewlekła białaczka szpikowa, c92.2 podostra białaczka szpikowa c92.3 mięsak szpikowy, c92.4 ostra białaczka promielocytowa, c92.5 ostra białaczka szpikowo-monocytowa, c92.7 inna białaczka szpikowa, c92.9 białaczka szpikowa, nieokreślona</p>

9. PIŚMIENICTWO

1. Oncaspar 750 j/ml, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji – charakterystyka produktu leczniczego
 2. Pegaspargase, 750 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji- charakterystyka produktu leczniczego
 3. <https://globenewswire.com/news-release/2017/10/13/1145287/0/en/Shire-plc-New-Formulation-of-ONCASPAR-pegaspargase-Receives-Positive-CHMP-Opinion-in-Europe-for-Patients-with-Acute-Lymphoblastic-Leukemia-ALL.html>
 4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
 5. Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. Krzakowski M, Warzocha K. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Tom 2, str. 813-822. Gdańsk 2013. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_książka_2_NUC_ostre_białaczki.pdf
 6. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., ... & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood, 127*(20), 2391-2405.
 7. Hołowiecki J. Białaczki ostre. Gajewski P (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
 8. <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/> [dostęp: 20.12.2018]
 9. Hołowiecki J, Giebel S. Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne. W: Krzakowski M, Jędrzejczak W, Kowalczyk J. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Tom 2, s. 640-652. Gdańsk 2012
 10. Styczyński J, Gil L. Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi. *Acta Haematologica Polonica*, 2006, 37, 2, str. 185-201
- [REDACTED]
- [REDACTED]
13. <http://www.białaczka.org/indukcja/> [dostęp: 20.12.2018]
 14. Chybicka A, Kazanowska B, Wróbel G. Nieziarnicze chłoniaki złośliwe (NHL) u dzieci. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40, Nr 2, str. 169–180.
 15. Kowalczyk J, Ostra białaczka limfoblastyczna: Krzakowski M red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Via Medica 2011
 16. Kowalczyk JR, Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.
 17. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 20.12.2018]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
19. Krawczyk-Kuliś M, Kyrucz-Krzemiń S. Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, nr 3, str. 395-402
 20. Piątkowska-Jakubas B, Skotnicki AB, Znaczenie badania minimalnej choroby resztkowej w nowoczesnym leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, *Acta Haematologica Polonica* 2011, 42, Nr 2, 103–107.
 21. Rizzari C, Conter V, Starý J, Colombini A, Moericke A, Schrappe M. Optimizing asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2013 Mar;25 Suppl 1 :S1-9
 22. Mały E, Przyborska M, Derwich K, Zmiany cytogenetyczne a pozostałe czynniki prognostyczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną – badanie jednośrodkowe, *Acta Haematologica Polonica* 2011, 42, nr 3, str. 507–512
 23. Shinnick SE, Browning ML, Koontz SE. Managing hypersensitivity to asparaginase in pediatrics, adolescents, and young adults. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2013 Mar-Apr;30(2):63-77
 24. Walenciak J, Zalewska-Szewczyk B. Czynniki warunkujące aktywność terapeutyczną L-asparaginazy. *Acta haematologica Polonica* 45 (2014) 35-40.

45. Place, A., Stevenson, K., Vrooman, L., Harris, M., Hunt, S., O'Brien, J., Supko, J., Asselin, B., Athale, U., Clavell, L., Cole, P., Kelly, K., Laverdiere, C., Leclerc, J., Michon, B., Schorin, M., Welch, J., Lipshultz, S., Kutok, J., Blonquist, T., Neuberg, D., Sallan, S. and Silverman, L. (2015). Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli l-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 16(16), pp.1677-1690.
46. National Cancer Institute Guidelines; Version April 5, 2018: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq> [dostęp: 20.12.2018]
47. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 1.2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf [dostęp: 20.12.2018]
48. Pan Birmingham NHS Cancer Network, Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults, 2014, <https://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/CancerPbAcuteLymphoblasticLeukaemia.pdf> [dostęp: 20.12.2018]
49. 20th WHO Model List of Essential Medicines (March 2017) http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1 [dostęp: 20.12.2018]
50. <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#section/322> [dostęp: 20.12.2018]
51. <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq#section/279> [dostęp: 20.12.2018]
52. Pui CH, Evans WE. Drug therapy: treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-178
53. Seibel NL. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:374-80
54. Rizzari, C., Conter, V., Starý, J., Colombini, A., Moericke, A. and Schrappe, M. (2013). Optimizing asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Current Opinion in Oncology*, 25, pp.S1-S9.
55. Piątkowska-Jakubas B, Krawczyk-Kuliś M, Giebel S; Adamczyk-Cioch M, Czyż A, Lech-Marańda E, Paluszewska M, Pałynyczko G, Piszcz J, Hołowiecki J. Stosowanie L-asparaginazy w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. *Pol Arch Med Wewn*. 2008; 118 (11): 664-669
56. Czogała M, Sztefko K, Rogatko I, Balwier W. Ocena wpływu obniżenia aktywności L-asparaginazy i reakcji alergicznej na wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. *Postępy Nauk Medycznych* 4/2014, str. 231-237
57. Salzer W, Seibel N, Smith M. Erwinia asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Oct;12(10):1407-14.
58. Vieira Pinheiro JP, Boos J: The best way to use L-asparaginase in childhood acute lymphatic leukaemia – still to be defined. *Br J Haematol* 2004; 125: 117-127.
59. Asselin BL, Ryan D, Frantz CN et al. In vitro and in vivo killing of acute lymphoblastic leukemia cells by L-asparaginase. *Cancer Res* 1989; 49 (15): 4363-8
60. Willer, A., Gerss, J., Konig, T., Franke, D., Kuhnel, H., Henze, G., von Stackelberg, A., Moricke, A., Schrappe, M., Boos, J. and Lanvers-Kaminsky, C. (2011). Anti-Escherichia coli asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated E coli asparaginase: a retrospective analysis within the ALL-BFM trials. *Blood*, 118(22), pp.5774-5782.
61. Woo, M., Hak, L., Storm, M., Evans, W., Sandlund, J., Rivera, G., Wang, B., Pui, C. and Relling, M. (1998). Anti-asparaginase antibodies following E. coli asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 12(10), pp.1527-1533.
62. Douer, D., Yampolsky, H., Cohen, L., Watkins, K., Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults 55 years old or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007 109: 2744-2750
63. Wetzler, M., Sanford, B., Kurtzberg, J., DeOliveira, D., Frankel, S., Powell, B., Kolitz, J., Bloomfield, C. and Larson, R. (2007). Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood*, 109(10), pp.4164-4167.
64. Avramis, V. I., Sencer, S., Periclou, A. P., Sather, H., Bostrom, B. C., Cohen, L. J., ... & Hilden, J. M. (2002). A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*, 99(6), 1986-1994.

65. Hawkins, D. S., Park, J. R., Thomson, B. G., Felgenhauer, J. L., Holcenberg, J. S., Panosyan, E. H., & Avramis, V. I. (2004). Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Cancer Research*, 10(16), 5335-5341.
66. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute
67. Müller HJ, Löning L, Horn A et al.: Pegylated asparaginase (Oncospar) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. *Br J Haematol* 2000; 110: 379-384.
68. Stock, W., Douer, D., DeAngelo, D. J., Arellano, M., Advani, A., Damon, L., ... & Bleyer, A. (2011). Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leukemia & lymphoma*, 52(12), 2237-2253.
69. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, te Loo DM, Bierings MB, van den Bos C, Kollen WJ, Hop WC, Lanvers-Kaminsky C, Relling MV, Tissing WJ, van der Sluis i.m.. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014 Mar 27;123(13):2026-33
70. Avramis VI, Panosyan EH. Pharmacokinetic/pharmacodynamics relationships of asparaginase formulations: the past, the present and recommendations for the future. *Clin Pharmacokinetic*. 2005;44:367–393.
71. Vrooman LM et al. Postinduction Dexamethasone and Individualized Dosing of Escherichia Coli L-Asparaginase Each Improve Outcome of Children and Adolescents With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From a Randomized Study—Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 20;31(9):1202-10
72. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta408/chapter/4-Committee-discussion>, [dostęp: 20.12.2018]
73. <http://www.pharmac.govt.nz> [dostęp: 20.12.2018]
74. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegaspargase-encaspar-abbreviatedsubmission-119716/> [dostęp: 20.12.2018]
75. <https://www.tga.gov.au/orphan-drugs> [dostęp: 20.12.2018]
76. <http://www.cadth.ca> [dostęp: 20.12..2018]
77. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2656388/en/encaspar-e-coli-asparaginase-antineoplastic-agent [dostęp: 20.12.2018]
78. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2067> [dostęp: 20.12.2018]
79. 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
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>
[dostęp: 20.12.2018]
80. Załącznik c.48 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.
81. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oncaspar® (dotyczy jedynie: roztwór do infuzji lub wstrzykiwań)
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160114133735/anx_133735_pl.pdf (dostęp: 20.12.2018 r)
82. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WCS00003981.pdf [dostęp: 20.12.2018]
83. Oncaspar: Assessment report https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/encaspar-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.12.2018]

[Redacted text block]

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 problemu decyzyjnego

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Badania laboratoryjne i obrazowe niezbędne do ustalenia rozpoznania i oceny zaawansowania choroby oraz stanu klinicznego chorych na ALL/LBL [4]	12
Tabela 2. Współczynniki zapadalności na ALL w podziale na grupy wiekowe – wg. Styczyński 2006 [7]	16
Tabela 3. Zachorowania i zgony – białaczka limfatyczna (ICD-91), mężczyźni i kobiety [17].....	17
Tabela 4. Zachorowania i zgony – chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-83), mężczyźni i kobiety [17].....	18
Tabela 5. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne ICD-91 w Polsce w latach 2010-2015, w populacji mężczyzn [17]	19
Tabela 6. Liczba zachorowań na białaczki limfatyczne ICD-91 w Polsce w latach 2010-2015, w populacji kobiet [17].....	19
Tabela 7. Liczba zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane ICD-83 w Polsce w latach 2010-2015, w populacji mężczyzn [17]	20
Tabela 8. Liczba zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane ICD-83 w Polsce w latach 2010-2015, w populacji kobiet [17]	20
Tabela 9. Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci według <i>National Cancer Institute</i> (NCI) [46]	23
Tabela 10. Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej według <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN) [47]	25
Tabela 11. Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej według <i>Pan Birmingham Cancer Research Network</i> (PBCRN) i <i>World Health Organization</i>	25
.....	31
.....	32
.....	34
.....	42
.....	43
.....	51
Tabela 18. Odsetek występowania reakcji nadwrażliwości klinicznej (jakiegokolwiek stopnia ciężkości) [34]	57
Tabela 19. Odsetki występowania przeciwciał anti-asparaginaza w trakcie leczenia.....	59
Tabela 20. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Oncaspar [1]	60
Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Oncaspar®	65
Tabela 22. Decyzje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Oncaspar®	65
Tabela 23. Zestawienie najważniejszych cech produktu leczniczego Oncaspar® [1] vs Oncaspar® [2]	67
Tabela 24. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	71
Tabela 25. Wykaz wskazań wg ICD-10, w których finansowana jest substancja czynna pegaspargasum [80]	72

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat protokołu IA-Pred (Indukcja) w ramach programu leczenia AIEOP-BFM ALL 2017 [13].....	29
.....	41
.....	41
.....	47
.....	47
.....	49
.....	54