



Rekomendacja nr 109/2014

z dnia 22 kwietnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie *Erwinia* L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9, C83.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie *Erwinia* L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C82.9 (chłoniak nieziarniczy, nieokreślony).

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie *Erwinia* L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.5 (chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany)).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że z uwagi na brak dowodów naukowych dla skuteczności klinicznej stosowania *Erwinia* L-asparaginazy w leczeniu chłoniaków nieziarniczych nieokreślonych, finansowanie tej technologii u chorych z rozpoznaniem zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C82.9 nie jest zasadne.

Finansowanie leku znajduje natomiast uzasadnienie w grupie chorych z rozpoznaniem: chłoniaka limfoblastycznego (rozlanego – ICD-10: C83.5). *Erwinia* L-asparaginaza jest zalecana w rzadkich i pojedynczych przypadkach u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie *E. coli* L-asparaginazy (w tym pegasparaginazy) ze względu na spektrum występujących działań niepożądanych. Oceniany lek cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i minimalnie gorszą skutecznością w stosunku do *E. coli* L-asparaginazy, w związku z powyższym nie można wykazać przewagi żadnego z nich.

Substancja czynna *Erwinia* L-asparaginaza nie jest dostępna w Polsce, nie jest również zarejestrowana centralnie przez EMA. Z uwagi na brak danych NFZ dotyczących aktualnego stanu finansowania *Erwinia* L-asparaginazy w przedmiotowym wskazaniu, brak liczby



pacjentów, dla których wnioskowano o leczenie, oraz brak informacji skąd sprowadzono lek, jak również fakt, iż oceniane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym (*off-label*), określenie poziomu finansowania jest utrudnione.

Zgodnie z danymi NFZ dla *Erwinia* L-asparaginazy we wskazaniu C91.0, średnia cena za 1 mg substancji czynnej, sprowadzanej w latach 2011-2013, wynosiła 0,293 zł. W ocenie Prezesa Agencji wydaje się, że koszt refundacji ocenianej technologii medycznej w przeliczeniu na 1 mg nie powinien przekraczać wyżej wymienionej ceny.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie *Erwinia* L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9, C83.5 (chłoniak nieziarniczny, nieokreślony i chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany)), na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Substancja czynna *Erwinia* L-asparaginaza nie jest dostępna w Polsce, nie jest również zarejestrowana centralnie przez EMA.

Problem zdrowotny

ICD-10: C83.5 Chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoxyczości (NK). Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. U dzieci dystrybucja podtypów histopatologicznych jest inna niż u dorosłych. Występują 3 dominujące grupy NHL: chłoniaki B-komórkowe (B-NHL), w tym chłoniaki Burkitta (białaczki z dojrzałych komórek B; 30–50%); limfoblastyczne chłoniaki prekursorowe pre-T i pre-B (LBL) (20–30%) oraz anaplastyczne chłoniaki wielkokomórkowe (ALCL) (10–20%). Chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT stanowią około 8%, węzłowe strefy brzeżnej – około 2%, śledzionowe – około 1%, limfoplazmocytozowe – około 1% NHL.

Niezależnie od stadium zaawansowania i czynników rokowniczych, decyzja o podjęciu leczenia przeciwnowotworowego powinna zależeć od ewentualnego występowania objawów, dolegliwości lub powikłań choroby. Jeżeli objawy lub powikłania nie występują, leczenie przeciwnowotworowe nie jest wskazane, a jedynie czujna obserwacja. W przypadkach, w których leczenie systemowe (chemioterapia) jest konieczne, optymalną metodą jest immunochemioterapia (chemioterapia stosowana łącznie z przeciwciałem o nazwie rytuksymab, wiążącym się z limfocytami B za pośrednictwem cząsteczki CD20). Najczęściej jest stosowana chemioterapia wg programu CVP lub CHOP (cytostatyki – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon z lub bez doksorubicyny).

ICD-10: C82.9 Chłoniak nieziarniczny guzkowy, nieokreślony

Chłoniak guzkowy jest chorobą nowotworową wywodzącą się z limfocytów B grudek chłonnych. Jest najbardziej typowym przykładem chłoniaków o przebiegu przewlekłym. Jest to nowotwór limfocytów B wywodzących się z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych węzła chłonnego o charakterystycznej budowie guzkowej w obrazie mikroskopowym.

Odrębną jednostką chorobową jest chłoniak z ośrodków rozmnażania pierwotny skórny – najczęstsza (60%) postać skórny chłoniaka z komórek B. Wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem i rzadko wymaga leczenia chemioterapią.

Charakterystyczną cechą komórek tego chłoniaka jest przemieszczenie genów i nadmierna aktywność genu BCL-2, który blokuje mechanizmy programowanej śmierci komórki (apoptoza – biologiczny

mechanizm eliminujący komórki niebezpiecznie uszkodzone) i powoduje nadmierne wydłużenie życia zmienionych nowotworowo komórek. Istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg choroby jest wzajemne oddziaływanie między komórkami chłoniaka a komórkami układu odpornościowego w mikrośrodowisku węzła chłonного. Przewaga komórek T, w tym komórek o funkcji regulatorowej, wiąże się z przebiegiem łagodnym, natomiast przewaga komórek o funkcjach zapalnych (monocyty, komórki wspomagające, np. dendrytyczne) wiąże się z przebiegiem bardziej agresywnym.

Aktualna klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia na podstawie obrazu morfologicznego stopniowanie od stopnia I do IIIB na podstawie liczby komórek pobudzonych (centroblastów) w polu widzenia mikroskopu oraz ich układu tkankowego (komórki w rozproszeniu lub tworzące lite pola komórek). Chłoniak grudkowy w stopniu IIIB wykazuje cechy podobne do chłoniaków agresywnych i powinien być traktowany tak jak chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Pozostałe stopnie morfologiczne chłoniaka grudkowego nie mają znaczenia praktycznego.

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka.

W przypadkach chłoniaków powolnych, lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny SCT. W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii. Leczenie chłoniaków agresywnych, w przeciwieństwie do chłoniaków powolnych, powinno być wdrożone jak najwcześniej z intencją uzyskania CR i wyleczenia. Standardowa chemioimmunoterapia w oparciu o schemat CHOP lub cykle pochodne w połączeniu z rytuksymabem jest wystarczającym postępowaniem leczniczym u chorych bez względu na wiek i z niskim ryzykiem wg IPI. Bardzo agresywne NHL leczy się w oparciu o chemioterapię wielolekową i profilaktykę zmian w OUN.

Opis wnioskowanego świadczenia

L-asparaginaza rozkłada aminokwas L-asparaginy w przestrzeni zewnątrz-komórkowej. Patologiczne limfoblasty wskazują bardzo niską aktywność syntetazy asparaginy, stąd też ich proliferacja zależy od dostępności tego aminokwasu w płynie zewnątrzkomórkowym. Eliminacja asparaginy z otoczenia nowotworowych limfoblastów prowadzi do zahamowania w nich biosyntezy białek, następnie syntezy DNA i śmierci komórki.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Erwinase jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z *Escherichia coli* u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzym mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem Erwinase jako enzymem immunologicznie odrębnym.

Produkt leczniczy Erwinase nie jest obecnie zarejestrowany na terenie Polski. Ponadto nie jest on dopuszczony do obrotu w Europie na drodze procedury centralnej.

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji rządowych w innych państwach stwierdzono, iż oceniany lek Erwinase w dawce 10 000 IU/fiolkę jest dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu na terenie Holandii, Irlandii oraz w Stanach Zjednoczonych, gdzie jest zarejestrowany jako lek sierocy, we wskazaniu: leczenie chorych na ALL, u których rozwinęła się reakcja nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazę.

Alternatywna technologia medyczna

W przedmiotowych wskazaniach C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony i C83.5 chłoniak nieziarniczny rozlany: limfoblastyczny (rozlany), w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe: Asparaginasum, Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Chlorambucilum, Cisplatinum, Cladribinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fludarabini phosphas, Ifosfamidum, Interferonum alfa-2b, Melphalanum, Mercaptopurinum, Methotrexatum, Pegasparagasum, Thiotepa, Tioguaninum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas;

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono jedną publikację stanowiącą wyniki randomizowanego badania III fazy EORTC-CLG nr 58881, w której porównano zastosowanie L-asparaginazy pochodzącej ze szczepów *Escherichia coli* z L-asparaginazą pochodzącą ze szczepów *Erwinia chrysanthemi*. Głównym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest niezgodność populacji włączonej do badania klinicznego EORTC-CLG nr 58881 z wnioskowaną. Do badania włączano pacjentów z diagnozą białaczki limfoblastycznej (n=653) lub chłoniaka limfoblastycznego (n=47). Pacjenci z białaczką limfoblastyczną stanowili większość pacjentów (93%), a wyników badania nie przedstawiono w podziale na subpopulacje. W związku z tym, że większość rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka limfoblastycznego jest tożsamy z rekomendacjami leczenia białaczki limfoblastycznej i opiera się na tych samych dowodach klinicznych, zdecydowano się włączyć niniejszą publikację do analizy klinicznej. Dodatkowo autorzy publikacji wskazali, iż wyniki w subpopulacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym nie różniły się istotnie statystycznie od wyników populacji ogólnej.

Do badania włączono pacjentów pediatrycznych (poniżej 18 roku życia). Pacjenci podlegali randomizacji do jednego z dwóch ramion badania – ramienia *E. coli* asparaginazy (n=354, pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym n=20) lub ramienia *Erwinia* asparaginazy (n=346, pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym n=27). Asparaginaza podawana była w tej samej dawce niezależnie od jej pochodzenia wynoszącej 10 000IU/m² dwa razy w tygodniu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od zdarzenia, definiowany jako czas od odpowiedzi całkowitej na leczenie do nawrotu choroby lub śmierci pacjenta. W przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie, czas wolny od zdarzenia uznawano za równy 0. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano 6-letni czas wolny od zdarzenia, był niższy w grupie *Erwinia* asparaginazy (73,4% vs. 59,8%; p=0,0004). Hazard względny braku remisji choroby, nawrotu lub śmierci pacjenta wyniósł 1,59 (95%CI: 1,23-2,06). Szacowane całkowite przeżycie 6-letnie wyniosło 83,9% w ramieniu *E. coli* asparaginazy i 75,1% w ramieniu *Erwinia* asparaginazy (p=0,002). Szacowany hazard względny śmierci wyniósł 1,66 (95%CI: 1,20-2,23).

Skuteczność praktyczna

Nie analizowano skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

W przebiegu leczenia L-asparaginazą obserwuje się stosunkowo niewiele działań niepożądanych w porównaniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym są reakcje nadwrażliwości, związane z wytwarzaniem przeciwciał. Wysoka immunogenność L-asparaginazy wynika z tego, iż jest ona obcogatunkowym białkiem, izolowanym z różnych szczepów bateryjnych. Ciężkość i częstość odczynów alergicznych na L-asparaginazę może zależeć od wielu czynników, m.in. etapu leczenia, rodzaju stosowanego preparatu oraz drogi podania.

W badaniu EORTC-CLG nr 58881 zaburzenia krzepnięcia krwi występowały częściej w grupie *E. coli* asparaginazy w porównaniu z grupą *Erwinia* asparaginazy (30,2% vs. 11,9%, p=0,0001). Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Erwinase, do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku zalicza się:

- nadwrażliwość, włączając pokrzywkę, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, a nawet szok anafilaktyczny (w przypadku ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości leczenie powinno zostać natychmiast ostatecznie przerwane);
- zaburzenia krzepnięcia krwi (np. zakrzepica), z powodu upośledzenia syntezy białek.

Raportowano zakrzepicę naczyń obwodowych, płucnych oraz w obrębie OUN, która jest potencjalnie śmiertelna, bądź może mieć opóźnione skutki w zależności od miejsca powstania. Do zaburzeń

krzepnięcia przyczynia się również sama choroba (białaczka), równoczesna terapia sterydami oraz centralne cewniki żyłne. Obserwowane działania niepożądane są zazwyczaj odwracalne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono dowodów skuteczności klinicznej stosowania *Erwinia* L-asparaginazy w grupie chorych z chłoniakiem nieziarniczym guzkowym, nieokreślonym (C82.9), w związku z czym zdecydowano o przedstawieniu analizy kosztów-konsekwencji opartej o analizę kosztów stosowania *Erwinia* L-asparaginazy.

W przypadku chłoniaków nieziarniczych rozlanych: limfoblastyczny (rozlany) (C83.5) analiza kliniczna wykazała, iż stosowanie *E. coli* asparaginazy wiązało się z uzyskaniem wyższej skuteczności leczenia w porównaniu ze stosowaniem *Erwinia* asparaginazy oraz istotnie statystycznie częściej występującymi zaburzeniami krzepnięcia krwi. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi *Erwinia* L-asparaginazy zalecana jest do stosowania wyłącznie u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie *E. coli* L-asparaginazy ze względu na spektrum występujących zdarzeń niepożądanych. W związku z powyższymi rozumieć należy, iż *Erwinia* L-asparaginazy stosowana jest w ostatniej linii leczenia L-asparaginazą i nie jest możliwe wskazanie bezpośredniego komparatora. Zdecydowano o przedstawieniu analizy minimalizacji kosztów dla populacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym, której celem było wskazanie różnicy kosztów między terapią poszczególnymi formami L-asparaginazy.

Koszty 14-dniowej terapii oszacowano na około 21,5 tys. PLN w przypadku *Erwinia* L-asparaginazy, około 3,6 tys. PLN w przypadku *E. coli* L-asparaginazy i około 6,7 tys. PLN w przypadku pegasparagazy.

Wyniki analizy podstawowej analizy minimalizacji kosztów dla populacji pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na charakter finansowania omawianych technologii (bezpłatnie) wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatników.

Stosowania *Erwinia* L-asparaginazy w 14-dniowym horyzoncie czasowym wiązało się średnio ze wzrostem kosztów rzędu 17,9 tys. PLN (14,6 – 22,2 tys. PLN) w porównaniu ze stosowaniem *E. coli* L-asparaginazy oraz rzędu 14,8 tys. PLN (10,9 – 19,7 tys. PLN) w porównaniu ze stosowaniem pegasparagazy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. W związku z brakiem wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji oraz potencjalnie niską liczebnością populacji docelowej zdecydowano o przedstawieniu kosztów podania leku na jednego pacjenta. Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania *Erwinia* L-asparaginazy w ramach chemioterapii w porównaniu z dotychczas stosowanymi schematami leczenia opartymi o *E. coli* L-asparaginazę lub pegasparagazę, finansowanie *Erwinia* L-asparaginazy ze środków publicznych u jednego pacjenta będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 97 tys. PLN (79 tys. PLN – 689 tys. PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka limfoblastycznego lub guzowego, w tym dwie rekomendacje Polskiej Unii Onkologii (PUO 2013), European Society for

Medical Oncology (ESMO 2011), British Committee for Standards in Haematology (McNamara 2011), National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2011).

Żadna z rekomendacji dotyczących terapii chłoniaka grudkowego nie odnosiła się do stosowania L-asparaginazy jakiegokolwiek pochodzenia.

Dwie rekomendacje dotyczące terapii chłoniaka limfoblastycznego odnosiły się do stosowania L-asparaginazy. NCCN 2011 zaleca stosowanie schematu leczenia BFM (Berlin-Frankfurt-Munster), w którym asparaginaza stosowana jest w fazie indukcji oraz w fazie opóźnionego wzmocnienia leczenia oraz stosowanie schematu CALGB, w którym asparaginaza stosowana jest w fazie indukcji oraz w fazie wczesnej intensyfikacji leczenia. Rekomendacja nie wskazuje pochodzenia L-asparaginazy (*Erwinia* lub *E. coli* asparaginaza). Polskie wytyczne rekomendują stosowanie asparaginazy w schemacie leczenia PALGALL6 w fazie indukcji +/- fazie konsolidacji.

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji dotyczących finansowania *Erwinia* L-asparaginazy.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 28.03.2014 r. (znak: MZ-PLD-460-19199-98/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie erwinia l-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C82.9, C83.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9 i C83.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9 i C83.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport nr: AOTM-RK-431-14/2014. Erwinia l-asparaginazy, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9, C83.5. Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.