



**Rekomendacja nr 144/2013**  
**z dnia 21 października 2013 r.**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego**  
**podanie leku Erwinase w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu**  
**ICD-10 C.91.0**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej polegającego na podaniu produktu leczniczego Erwinase (*Erwinia* asparaginaza) 10 000 jednostek/fiolkę, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C.91.0).

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z *E.coli.*, *Erwinia* L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Również dostępne rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie Erwinase w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości z uwagi na jego odrębność immunologiczną. Dodatkowo produkt leczniczy ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z asparaginazą pochodzącą z *E.coli.*

**Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Erwinase (*Erwinia* asparaginaza) 10 000 jednostek/fiolkę, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C.91.0).

**Problem zdrowotny**

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.



Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

ALL występują często u dzieci, stanowiąc ok. 25% wszystkich nowotworów w wieku do 15 lat i około 75% wszystkich białaczek w tej grupie wiekowej.

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/1 mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/1 mln dzieci. Szczyt zachorowań na ALL występuje u dzieci między 2-gim a 5-tym rokiem życia. We wszystkich grupach wiekowych utrzymuje się przewaga płci męskiej. Pośród wszystkich zachorowań na ALL, około 80% stanowią rozrosty z komórek B. Wśród dzieci przewaga ALL z komórek B jest większa, stanowiąc 88% wszystkich białaczek limfoblastycznych. Na przestrzeni ostatnich lat stwierdza się wydłużenie czasu przeżycia chorych na ALL.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. W roku 2010 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił 3,3/100 000 w populacji chłopców w wieku do 19 lat i 2,2/100 000 u dziewczynek w wieku do 19 lat. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W 2010 roku w Polsce zarejestrowano 904 nowych przypadków białaczki limfatycznej w populacji męskiej oraz 710 w populacji żeńskiej (łącznie 1 614 przypadków). Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce w 2010 r. wyniósł odpowiednio 0,6/100 000 (24 przypadki) oraz 0,4/100 000 (17 przypadków).

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Zgodnie z dokumentem 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**

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, opisanych metod leczenia oraz opinii ekspertów klinicznych i aktualnych danych NFZ można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi stosowanymi obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, jako część złożonego protokołu terapii, są inne formy L-asparaginazy: natywna postać L-asparaginazy, otrzymywana z *Escherichia coli* oraz forma pegylowana natywnej L-asparaginazy *E.coli* (PEG-asparaginaza).

## Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych, włączono natomiast 2 badania randomizowane (3 publikacje) zaprojektowane w celu bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *Erwinia* asparaginazy względem *E.coli* asparaginazy w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (w wieku 0-18 lat): badanie *Moghrabi 2007* oraz badanie 58881 (publikacje: *Duval 2002* i *Vilmer 2000*).

W badaniu *Moghrabi 2007* wykazano, iż 5-letni EFS w grupach chorych, przyjmujących *Erwinia*-ASP osiągnęło istotnie statystycznie mniej chorych względem grupy przyjmującej *E.coli*-ASP (odpowiednio:  $78\% \pm 4\%$  vs.  $89\% \pm 3\%$ ,  $p=0,01$ ). Również istotnie statystycznie częściej w tej grupie obserwowano nawrót choroby (*E.coli*-ASP:  $10\%$  vs. *Erwinia*-ASP:  $19\%$ ,  $p=0,02$ ).

Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu 58881 (na podstawie publikacji *Duval 2002*), gdzie 6-letni EFS w grupie chorych otrzymujących oceniany lek osiągnęło  $59,8\% \pm 2,6\%$  chorych, względem  $73,4\% \pm 2,4\%$  chorych, przyjmujących *E.coli*-asparaginazę ( $p=0,0004$ ). Również 6-letnie przeżycie całkowite w grupie chorych przyjmujących lek *Erwinase* osiągnął mniejszy odsetek chorych względem grupy przyjmującej *E.coli*-asparaginazę (odpowiednio:  $75,1\% \pm 2,3\%$  vs.  $83,9\% \pm 2,0\%$ ). Ponadto w grupie chorych leczonych ocenianą formą asparaginazy częściej występował nawrót choroby względem chorych, otrzymujących *E.coli*-asparaginazę (odpowiednio 110 (34,5%) vs. 77 (23,1%)). Również w grupie przyjmującej *Erwinia*-asparaginazę w porównaniu do L-asparaginazy wyizolowanej z *E.coli* u większego odsetka chorych nie nastąpiła remisja choroby oraz nie wystąpiła całkowita odpowiedź po zakończeniu fazy indukcji leczenia (kolejno: 12 (3,8%) vs. 4 (1,2%); 21 (6,6%) vs. 12 (3,6%)).

## Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

## Bezpieczeństwo stosowania

Analizę profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego *Erwinase* wykonano w oparciu o wyniki 2 randomizowanych badań, włączonych w wyniku przeglądu systematycznego (badanie *Moghrabi 2007*, publikację *Duval 2002* do badania 58881), jak również jedno nierandomizowane badanie, niespełniające kryteriów włączenia i wykluczenia, jednak opisujące toksyczność ocenianego leku w porównaniu do *E.coli* L-asparaginazy (*Eden 1990*).

W obu włączonych w przeglądzie systematycznym badaniach w grupie chorych przyjmujących *Erwinia*-asparaginazę ogólnie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane względem *E.coli* asparaginazy. W badaniu *Moghrabi 2007* w grupie chorych otrzymujących *Erwinia*-asparaginazę względem grupy *E.coli*-asparaginazę rzadziej obserwowano objawy toksyczności (ogółem), alergie, zapalenia trzustki oraz zakrzepicę (kolejno:  $10\%$  vs.  $24\%$ ;  $6\%$  vs.  $14\%$ ;  $2\%$  vs.  $6\%$ ;  $1\%$  vs.  $5\%$ ), natomiast w badaniu 58881 rzadziej w tej grupie względem *E.coli* asparaginazy raportowano zaburzenia krzepnięcia krwi ( $11,8\%$  vs.  $30,2\%$ ), neurotoksyczność (w 3-4 stopniu nasilenia wg WHO) ( $1,4\%$  vs.  $2,5\%$ ), drgawki ( $0,3\%$  vs.  $1,7\%$ ), przypadki cukrzycy wymagające podania insuliny ( $0,6\%$  vs.  $1,4\%$ ) oraz w odniesieniu do toksyczności w obrębie wątroby i zakażenia w 3-4 stopniach nasilenia według skali WHO (odpowiednio:  $3,8\%$  vs.  $4,5\%$ ;  $4,6\%$  vs.  $5,1\%$ ).

Również wyniki badania *Eden 1990*, włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania leku *Erwinase*, potwierdzają lepszy profil bezpieczeństwa *Erwinia* asparaginazy względem *E.coli* asparaginazy. W grupie przyjmującej *Erwinia* asparaginazę rzadziej obserwowano: śpiączkę i drgawki, niedobór fibrynogenu we krwi, ostre zapalenia trzustki, cukrzycę, jak również zgony z powodu toksyczności.

Zaobserwowane w opisanych badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane są zgodne z działaniami niepożądanymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego *Erwinase*, według której do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianego leku należą: reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, szok anafilaktyczny) oraz zaburzenia krzepnięcia krwi (np. zakrzepica).

Przedstawione powyżej wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Erwinase są zgodne z wynikami oraz wnioskowaniem autorów publikacji, wskazanych przez eksperta klinicznego. Sugerują one, iż *Erwinia* L-asparaginazy, charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa przy jednoczesnej mniejszej skuteczności w przypadku podawania jej w tej samej dawce względem *E.coli* asparaginazy. Jednakże należy zauważyć, iż zgodnie z rekomendacją, zawartą w opracowaniu wtórnym *Pieters 2011* oraz wnioskami z badania *Vrooman 2010* (będącego podstawą zatwierdzenia przez FDA w dniu 18 listopada 2011 r. stosowania leku Erwinase w leczeniu ALL, u chorych z reakcją nadwrażliwości na *E.coli* asparaginazę) lek Erwinase jest zalecany do stosowania u chorych na ALL z nadwrażliwością na *E.coli* asparaginazę. Stanowisko to jest zgodne otrzymanymi opiniami ekspertów klinicznych.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w latach 2010 – 2013 wydano 64 zgody na leczenie asparaginazą w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Odpowiednio:

- w 2010 r. wydano zgody dla 16 pacjentów, wartość zgód oszacowano na kwotę 503 671,89 zł,
- w 2011 r. wydano zgody dla 17 pacjentów, wartość zgód oszacowano na kwotę 331 427,66 zł,
- w 2012 r. wydano zgody dla 18 pacjentów, wartość zgód oszacowano na kwotę 837 015,44 zł,
- w 2013 r. wydano zgody dla 13 pacjentów, wartość zgód oszacowano na kwotę 698 509,50 zł (według danych z pisma NFZ datowanego na 30.09.2013 r.).

Jednocześnie Prezes Agencji zauważa, że obecny mechanizm finansowania uniemożliwia negocjowanie stosunkowo wysokiej ceny leku. Mechanizm ten jest także wadliwy pod względem prawnym, ponieważ produkt leczniczy Erwinase (*Erwinia* L-asparaginaza) jest aktualnie finansowany w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.), mimo iż nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych protokołów terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (National Cancer Institute (NCI) z 2013 r., National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2013 r., PBCRN z 2011 roku, Polska Unia Onkologii (PUO) z 2011 r. oraz World Health Organization (WHO) z 2011 r.).

W czterech z odnalezionych rekomendacji klinicznych (w tym wytycznych PUO z 2011 r.) L-asparaginaza była rekomendowana do stosowania w większości faz leczenia ALL, przy czym jedynie wytyczne NCCN oraz NCI z 2013 roku odnosiły się bezpośrednio do ocenianego leku Erwinase i zalecały jego stosowanie w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości (zgodnie z treścią wytycznych NCCN: uogólnionych reakcji alergicznych lub anafilaksji) na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z *E.coli*.

Dodatkowo wytyczne NCI z 2013 r. podkreślają, iż przy zmianie stosowanej formy L-asparaginazy (natywnej czy pegylowanej postaci) na *Erwinia* L-asparaginazę konieczne jest zwiększenie częstości jej dawkowania w celu podtrzymania uzyskanego efektu terapeutycznego, z uwagi na krótszy okres półtrwania w surowicy krwi *Erwinia* L-asparaginazy. Udowodniono ponadto, iż zwiększona częstość stosowania tej formy L-ASP nie miała negatywnego wpływu na chorych.

W wytycznych PUO z 2011 roku nie przedstawiono rekomendacji odnoszących bezpośrednio do podawania ocenianego leku.

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów klinicznych w Polsce lek Erwinase jest podawany w przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej na PEG-Asparaginazę, która jest stosowana z kolei w przypadku wystąpienia alergii na natywną postać L-asparaginazy, otrzymanej z *E.coli*.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych ani informacji odnośnie refundacji ze środków publicznych ze środków publicznych i jej poziomu w innych krajach dotyczących stosowania *Erwinia* L-asparaginazy w leczeniu ALL.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 4.07.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/1), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie leku Erwinase w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.91.0, na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 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 w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”.

#### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”.
2. Raport nr: AOTM-OT-431-28/2013. Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczną, kod ICD-10 C.91.0. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.