



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 219/2013 z dnia 21 października 2013 r.

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”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0”.*

**Uzasadnienie**

*L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Najczęściej stosowaną postacią L-asparaginazy jest asparaginaza pochodząca z bakterii E. coli, jednakże podczas jej stosowania dosyć często dochodzi do pojawiania się reakcji nadwrażliwości, łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym. W przypadku wystąpienia tego typu reakcji, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zaleca się podawanie L-asparaginazy o innym pochodzeniu biologicznym. Produkt leczniczy Erwinase jest uzyskiwany z bakterii Erwinia chryzantemii co pozwala na uniknięcie reakcji nadwrażliwości i kontynuowanie leczenia L-asparaginazą.*

*Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że Erwinase charakteryzuje się nieco odmienną farmakokinetyką (krótszy okres półtrwania) w stosunku do L-asparaginazy pochodzącej z E. coli, dlatego wskazana jest odpowiednia modyfikacja jej dawkowania.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Erwinase (Erwinia asparaginaza) 10 000 jednostek/fiolkę, liofilizat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna.

Zgodnie z decyzją Ministerstwa, wykonano ocenę skróconą ww. technologii, ograniczoną do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych, a w przypadku ich braku – z najbardziej



wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. W zakresie oceny farmakoekonomicznej wykorzystane zostały dostępne dane epidemiologiczne oraz dane będące w posiadaniu Narodowego Funduszu Zdrowia.

### **Problem zdrowotny**

ICD-10: C91 - Białaczka limfatyczna, C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna

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.

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej nie ma jednoznacznej definicji rozdziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%. Postacie wyróżnione przez WHO, takie jak postać Burkitta i ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, są zdefiniowane indywidualnie.

Wznowa ALL, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30-40 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć zarówno w jamie szpikowej (wznowa szpikowa), jak i w narządach pozaszpikowych - ośrodkowym układzie nerwowym, jądrach (wznowa pozaszpikowa). Wznowę mieszaną rozpoznaje się, jeżeli komórki nowotworowe pojawią się zarówno w szpiku, jak i poza nim. Wznowa szpikowa wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej. We wznowie pozaszpikowej stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków. Istotnym czynnikiem rokowniczym jest również czas wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu. Wznowy rozpoznawane wcześniej niż 18 miesięcy od daty rozpoznania pierwszego rzutu (bardzo wczesne) lub w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu (wczesne) oznaczają znaczną lekooporność komórek nowotworowych, wznowy późne (powyżej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu) wiążą się z większą szansą na przełamanie lekooporności komórek nowotworowych. U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy. Należy pamiętać, że transplantację wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii.

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 wnioskowanej technologii medycznej**

Ocenianą technologią jest produkt leczniczy Erwinase (asparaginaza izolowana z *Erwinia chrysanthemi*; *Erwinia* L-asparaginaza) stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

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

Zgodnie z dokumentem Charakterystyki 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.

## Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, opisanych metod leczenia oraz opinii eksperta klinicznego 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 (z lub bez metaanalizy wyników), spełniających przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia. 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*).

Ponadto w analizie klinicznej opisano wyniki oraz wnioski z 3 publikacji, przytoczonych przez eksperta klinicznego w jego opinii. Są to 2 badania nierandomizowane: *Vrooman 2010* oraz *Kwok 2006*, jak również 1 opracowanie wtórne: *Pieters 2011*.

W badaniu *Moghrabi 2007* wykazano, iż 5-letni EFS (przeżycie wolne od zdarzeń) w grupach chorych, przyjmujących *Erwinia*-ASP osiągnęło istotnie statystycznie mniej chorych względem grupy przyjmującej *E.coli*-ASP (odpowiednio: 78% ± 4% vs. 89% ± 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% ± 2,6% chorych, względem 73,4% ± 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% ± 2,3% vs. 83,9% ± 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%)).

### 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. Otóż 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 wg 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. Bowiem 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.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono danych.

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

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.).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ w latach 2010 – 2013 wydano 64 zgody na leczenie asparaginazą w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Wg tych danych w 2010 roku było to 16 pacjentów na łączną kwotę 503671,89 zł, w 2011 roku 17 pacjentów na kwotę 331427,66 zł, w 2012 roku 18 pacjentów, a wartość zgód oszacowano na 837015,44 zł oraz wg danych z pisma datowanego na 30 września 2013 roku wydano zgody dla 13 pacjentów na kwotę 698509,50 zł.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych protokołów terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (NCI z 2013 r., NCCN z 2013 r., PBCRN z 2011 roku, PUO z 2011 r. oraz 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 efekty 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.

Natomiast w wytycznych PUO z 2011 roku nie przedstawiono rekomendacji odnoszących bezpośrednio do podawania ocenianego leku. Jednakże zgodnie z opinią eksperta klinicznego 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 natomiast żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Erwinase w leczeniu ALL. Nie odnaleziono informacji dotyczących refundacji leku Erwinase w innych krajach.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Rada Przejrzystości zauważa, że obecny sposób finansowania leku może być wadliwy. Nie jest on dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, co uniemożliwia zastosowanie mechanizmu obniżenia ceny. Lek jest wielokrotnie droższy niż obecnie stosowane preparaty asparaginazy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-RK-431-28/2013, Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0, październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.