

*Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla produktu
leczniczego Erwinase® w odpowiedzi
na uwagi Prezesa AOTMiT
zawarte w piśmie Ministra Zdrowia
znak PLR.4600.53.2016.1.KWA z dnia
03.02.2016 r.*

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Uwagi zawarte w piśmie Ministra Zdrowia z dnia PLR.4600.53.2016.1.KWA z dnia 03.02.2016 r. i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Uwaga 1.

1) Arkusz kalkulacyjny analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zwanej dalej analizą wpływu na budżet) powołuje się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (§ 2 Rozporządzenia).

INAR:

Do dokumentacji, którą otrzymała AOTMiT omyłkowo została dołączona robocza wersja dokumentu elektronicznego BIA, nadpisana z datą 29.10.2015. Do bieżącej korespondencji załączono wersję finalną. Pomyłka ta nie ma wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet, gdyż koszty asparaginaz uwzględnione w analizie pozostały bez zmian w Obwieszczeniu na dzień złożenia wniosku oraz w Obwieszczeniu wymienionym w nieaktualnym dokumencie elektronicznym.

Uwaga 2.

2) Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Analiza problemu decyzyjnego, na którą powołuje się analiza kliniczna w części dotyczącej problemu zdrowotnego, odnosi się do odsetka pacjentów z reakcją nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *E. coli* wśród pacjentów z ALL, nie wskazano jednak danych epidemiologicznych odnoszących się do polskiej populacji chorych określonej we wniosku.

INAR:

Dane epidemiologiczne dotyczące epidemiologii ostrej białaczki limfoblastycznej przedstawione zostały w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) w części poświęconej ogólnemu opisowi jednostki chorobowej (rozdział: Przegląd wskaźników epidemiologicznych). Dane dotyczące odsetka chorych, z reakcją nadwrażliwości na poszczególne typy L-asparaginaz produkowane przez *E.coli* zebrane zostały w ramach przeprowadzonego badania ankietowego i przedstawione w ww. rozdziale.

W rozdziale poświęconym L-asparaginazom (rozdział: Asparaginazy), przedstawiono zidentyfikowane w drodze przeglądu literatury dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy (Tabela 11 oraz Tabela 12, APD). Wśród nich znajdują się również prace zawierające polskie dane - *Zalewska Szewczyk 2007* oraz dodatkowo pracę *Czogała 2014* gdzie autorka podała odsetek pacjentów z ALL, u których w trakcie leczenia wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez *E.coli*. Dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 1. Odsetki występowania alergii w trakcie leczenia asparaginazą

Badanie	Typ asparaginazy	Odsetek alergii klinicznych	Protokół
<i>Panosyan 2004</i>	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	41%	CCG-1961
<i>Raetz 2010</i>	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	15%	DFCI 91-01
		13%	DFCI 95-01
		20%	DFCI 00-01
		32,5%	SJRH total XIII
		0%	CCG 1962
<i>Woo 2000</i>	<i>E.coli</i> asparaginaza	0-45% (raportowane w innych badaniach) ok. 20% (w badaniu <i>Woo 2000</i>)	w badaniu <i>Woo 2000</i> - SJRH total XIII
<i>Shinnick 2013</i>	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	32,5%-75%	-
<i>Strullu 2010</i>	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	72% w grupie mniej intensywnej chemioterapii i wyższych dawkach asparaginazy podawanej w mniej częstych interwałach czasowych podczas drugiej intensyfikacji	FRALLE 2000
		13% w grupie z intensywną chemioterapią, mniejszymi dawkami asparaginazy podawanej w częstszych interwałach czasowych	
<i>Zalewska-Szewczyk 2007</i>	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	36%	-
<i>Czogała 2014</i>	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	49%	IC-BFM 2002
<i>Salzer 2014</i>	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	ok. 30%	-
<i>Avramis 2002</i>	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	0%	CCG 1962
<i>Rizzari 2013</i>	PEG-asparaginaza	4-8%	-
<i>Avramis 2002</i>	PEG-asparaginaza	3,4% (w trakcie drugiej dawki; pierwsze linia leczenia)	CCG 1962
<i>Raetz 2010</i>	PEG-asparaginaza	3% 24%	CCG 1962 POG 9203
<i>Muller 2000</i>	PEG-asparaginaza	0%	ALL/NHL-BFM 95 protocols
<i>Stock 2011</i>	PEG-asparaginaza	2% po jednej dawce; do 50% na etapie konsolidacji po remisji, u pacjentów wcześniej leczonych natywną <i>E.coli</i> asparaginą	-
<i>Tong 2014</i>	PEG-asparaginaza	22% (w fazie intensyfikacji, po indukcji formą natywną; 90% reakcji alergicznych miała miejsce podczas drugiej podania drugiej dawki;	DCOG ALL-10
<i>Stock 2011</i>	PEG-asparaginaza	2%, po pojedynczej dawce, aż do 50% w fazie konsolidacji (po remisji), po wcześniejszym leczeniu <i>E.coli</i> asparaginazą	-
<i>Salzer 2012</i>	Erwinase®	9%	badanie AALL07P2
<i>Salzer 2012</i>	Erwinase®	5%	expanded access protocol
<i>Rizzari 2013</i>	Erwinase®	0% gdy stosowana pierwszej linii leczenia;	-

Badanie	Typ asparaginazy	Odsetek alergii klinicznych	Protokół
		33% przy zastosowaniu w drugiej linii leczenia (25 000 IU/m ² i.m. dwa razy w tygodniu)	
Salzer 2014 (opis badania EMPT)	Erwinase®	13,6% (gdy stosowana po nadwrażliwości na <i>E.coli</i> asparaginazy)	-
Tong 2014	Erwinase®	3% (w trzeciej linii leczenia po nadwrażliwości na formę natywną i nadwrażliwości lub cichej inaktywacji w trakcie leczenia formą pegylowaną)	DCOG ALL-10
Raetz 2010	Erwinase®	6%	DFCI 95-01

Tabela 2. Odsetki występowania „cichej inaktywacji” w trakcie leczenia asparaginazą

Badanie	Typ asparaginazy	Odsetek cichej inaktywacji	Protokół
Pieters 2011	<i>E.coli</i> asparaginaza	Ok. 30%	-
Panosyan 2004	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	Ok. 30%	CCG-1961
Strullu 2010	Natywna <i>E.coli</i> asparaginaza	18% (większość przypadków w grupie z intensywną chemioterapią, mniejszymi dawkami asparaginazy podawanej w częstszych interwałach czasowych)	FRALLE 2000
Tong 2014	PEG-asparaginaza	8% (w fazie intensyfikacji, po indukcji formą natywną)	DCOG ALL-10
Muller 2000	PEG-asparaginaza	33,3% (w fazie reindukcji; w indukcji stosowana forma natywna; zmiana formy niezależnie od reakcji nadwrażliwości)	ALL-BFM 95
Tong 2014	Erwinase®	0% (w trzeciej linii leczenia po nadwrażliwości na formę natywną i nadwrażliwości lub cichej inaktywacji w trakcie leczenia formą pegylowaną)	DCOG ALL-10

Uwaga 3.

3) Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt. 2 Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy rozpatrywano interwencje opcjonalne w populacji chorych z ALL, z nadwrażliwością na natywną i pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*, czyli w węższym wskazaniu niż wnioskowane. Natomiast nie rozważono technologii opcjonalnych, które można zastosować u pacjentów z nadwrażliwością na natywną asparaginazę pochodzącą z *E. coli* oraz technologii opcjonalnych, które można stosować u pacjentów z nadwrażliwością na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. Warto również zaznaczyć, że nie doprecyzowano jakie procedury medyczne są możliwe do zastosowania w Polsce u pacjentów z subpopulacji, uwzględnionej w analizie.

INAR:

Wnioskodawca w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.53.2016.1.KWA z dnia 03. 02. 2016 r zdecydował o zawężeniu wnioskowanego wskazania refundacyjnego (względem wskazania zawartego w pierwotnym wniosku refundacyjnym) dla produktu leczniczego Erwinase® uwzględniając aktualne (potwierdzone opiniami ekspertów) standardy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i umiejscowienie leczenia kryzantaspazą w Polsce. Odpowiednie zmiany wskazania refundacyjnego zostały wprowadzone w drodze korekty wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Erwinase®.

Zatem, wnioskowane wskazanie przedstawia się następująco:

w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja,”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*.

Powyższy wybór wskazania refundacyjnego jest spójny z aktualną praktyką kliniczną dotyczącą stosowania Erwinase® w Polsce. Zarówno na świecie jak również w Polsce leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej, opiera się na ściśle zdefiniowanych algorytmach postępowania zapisanych w tzw. protokołach leczenia – określają one także kolejność podawania i warunki /kryteria dotyczące zmiany poszczególnych rodzajów L-asparaginaz.

Obecnie w Polsce leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej prowadzone jest w oparciu o następujące protokoły leczenia:

- Leczenie pediatryczne: ALL IC BFM 2009, Interfant-06 i EsPhALL (chorzy nowozdiagnozowani) oraz IntReALL 2010 (chorzy z nawrotami choroby),
- Leczenie dorosłych: PALG ALL6 (osobne schematy dawkowania asparaginazy w zależności od wieku pacjenta oraz obecności chromosomu Philadelphia [Ph]) (chorzy nowozdiagnozowani).

W protokołach ALL IC BFM 2009, EsPhALL oraz PALG ALL6 dla grupy Ph(+) powyżej 55 roku życia asparaginazą pierwszego wyboru jest natywna *E.coli* asparaginaza (produkt Asparaginase Medac). Następnie, po wystąpieniu nadwrażliwości (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja„) stosuje się PEG - asparaginazę (produkt Oncaspar) [opinia ekspertów klinicznych]. Ponadto, protokół ALL IC BFM 2009 dopuszcza stosowanie w II linii zarówno PEG-asparaginazy jak i kryzantaspazy (produkt Erwinase®), **jednakże praktyka taka nie jest stosowana w warunkach polskich.**

W protokole Interfant-06 w fazie indukcji ma miejsce leczenie natywną *E.coli*-asparaginazą, natomiast w kolejnych fazach (MARMA i OCTADAD) pacjenci otrzymują PEG - asparaginazę (zmiana L-asparaginazy następuje bez związku z wystąpieniem nadwrażliwości) Następnie, po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG – asparaginazę, stosuje się Erwinase® [opinia ekspertów klinicznych].

W protokołach IntReALL 2010 oraz PALG ALL6 dla grup Ph(-) leczeniem pierwszego wyboru jest PEG-asparaginaza. Następnie, po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG – asparaginazę, stosuje się Erwinase® [opinia ekspertów klinicznych].

Zatem, w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na poszczególne rodzaje L-asparaginazy produkowane przez *E.coli* obecnie w warunkach polskich stosuje się następujące ścieżki leczenia:

- 1) natywna *E.coli* asparaginaza -> PEG – asparaginaza -> kryzantaspaza (III linia) (reakcja alergiczne na produkty Asparaginase Medac oraz Oncaspar),
- 2) PEG-asparaginaza -> kryzantaspaza (II linia) (reakcja nadwrażliwości na produkt Oncaspar),
- 3) natywna *E.coli* asparaginaza -> (zmiana leczenia w fazach MARMA i OCTADAD, niezależnie od braku lub wystąpienia nadwrażliwości na produkt Asparaginase Medac na PEG – asparaginazę -> kryzantaspaza (III linia) (reakcja nadwrażliwości na produkt Oncaspar dla grupy pacjentów leczonych zgodnie z protokołem Interfant-06).

Zgodnie z powyższym, terapia Erwinase® stosowana jest w Polsce wyłącznie jako opcja terapeutyczna po nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez *E.coli* (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”), a możliwość zastosowania leczenia Erwinase® pozwala chorym na kontynuację/zakończenie leczenia L-asparaginazami dając szansę na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej (oszacowania eksperta) [1].

Przytoczone powyżej wskazanie dla leczenia produktem Erwinase® jest spójne ze wskazaniem przedstawionym w Rekomendacji Prezesa AOTM z dnia 194/2014 gdzie widnieje zapis, iż:

„Erwinia asparaginaza jest natomiast stosowana dopiero w chwili wystąpienia reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę. W związku z tym nie istnieją żadne inne technologie lekowe, które mogłyby być uznane za technologie alternatywne względem stosowania Erwinia L-asparaginazy [1].”

Co więcej, w uzasadnieniu rekomendacji Prezesa Agencji możemy przeczytać, iż Prezes dopuszcza stosowanie Erwinia-asparaginazy w wyjątkowych sytuacjach, np. braku dostępności natywnej lub pegylowanej L-asparaginazy, o czym świadczy zapis:

„Prezes Agencji przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinia L-asparaginaza w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Ze względu na znacznie wyższy koszt terapii w porównaniu do technologii obecnie stosowanych, zastosowanie omawianej terapii powinno być ograniczone do pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na L-asparaginazę, oraz kiedy inne metody terapeutyczne zostaną wyczerpane” [1].

Warto również podkreślić, iż pomiędzy natywną a pegylowaną formą L-asparaginazy produkowanej przez *E.coli* istnieje zjawisko reakcji krzyżowej, oznacza to, iż przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na natywną

E.coli-asparaginazę z dużym prawdopodobieństwem podanie PEG-asparaginazy spowoduje wystąpienie reakcji krzyżowej, skutkując ograniczoną skutecznością tego ostatniego.

Natomiast, kryzantaspaza jest cząsteczką immunologicznie odrębną od L-asparaginaz produkowanych przez *E.coli* i nie wykazuje reakcji krzyżowej z L-asparaginazami produkowanymi przez *E.coli*-asparaginazy, dzięki czemu może być z powodzeniem stosowana jako skuteczna opcja terapeutyczna w przypadku wystąpienia nadwrażliwości na oba typy *E.coli* –asparaginaz.

Należy pamiętać, iż Erwinase® jest enzymem odrębnym immunologicznie od L-asparaginaz produkowanych przez *E.coli*. Różni się nie tylko samym pochodzeniem (pozyskiwana jest z *Erwinia chrysanthemi*) lecz również cechując ją odmienne własności immunologiczne jak i inne parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (szczegółowe informacje przedstawiono w odpowiednim rozdziale AKL).

Odnosząc się do uwagi, iż nie rozważono technologii opcjonalnych dla Erwinase®, które można zastosować u chorych z nadwrażliwością na natywną L-asparaginazę oraz technologii opcjonalnych, które można zastosować u chorych z nadwrażliwością na pegylowaną L-asparaginazę standardy postępowania konsultowane z ekspertami klinicznymi zajmującymi się leczeniem ALL w Polsce jasno określają ścieżkę terapeutyczną leczenia L-asparaginazami, z której wynika, iż **Erwinase® nie stanowi technologii opcjonalnej zarówno dla natywnej jak i pegylowanej L-aspa, lecz jest podawana, po wystąpieniu nadwrażliwości (alergii klinicznej lub „cichej inaktywacji”) na pegasparaginazę.**

Odnosząc się do ostatniej uwagi Agencji opisanej w tym punkcie, dotyczącej procedur medycznych jakie mogą być zastosowane w subpopulacji chorych tj. populacji po nadwrażliwości na pegylowaną asparaginazę (definiowanej jako alergii klinicznej lub „cicha inaktywacja”), uwzględnionych w analizie obecnie zgodnie z aktualną praktyką kliniczną stosowana jest Erwinase®. W przypadku braku finansowania kryzantaspazy pacjenci zostaliby pozbawieni możliwości leczenia L-asparaginazą, która od lat stanowi podstawę skutecznego leczenia ALL, tj kontynuowałiby leczenie pozostałymi składowymi chemioterapii (zgodnie z protokołem) lecz bez L-asparaginazy.

Uwaga 4.

4) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia). Wnioskodawca w swojej analizie nie wyszukiwał badań uwzględniających refundowane technologie opcjonalne u pacjentów z nadwrażliwością na natywną asparaginazę pochodzącą z *E. coli* lub u pacjentów z nadwrażliwością na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*.

INAR:

Wnioskodawca w uzasadnieniu do punktu 3) wskazał, iż zgodnie z aktualnymi standardami leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce, popartymi opiniami ekspertów Erwinase® jest opcją terapeutyczną zarezerwowaną jedynie do leczenia chorych, u których wystąpiła nadwrażliwość na pegylowaną asparaginazę

(definiowana jako wystąpienie alergii klinicznej lub „cichej inaktywacji”), czyli w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia PEG-asparaginazą.

Jest to spójne z zapisami przedstawionymi w Rekomendacji Prezesa nr 194/2014 [1], gdzie zapisano: „Erwinia asparaginaza jest natomiast stosowana dopiero w chwili wystąpienia reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę. W związku z tym nie istnieją żadne inne technologie lekowe, które mogłyby być uznane za technologię alternatywną względem stosowania Erwinia L-asparaginazy [1].

Biorąc pod uwagę powyższe, zdecydowano o przeprowadzeniu przeglądu doniesień naukowych, którego celem jest określenie, czy skrócenie czasu podawania/liczby dawek L-asparaginazy, w przypadku braku możliwości jej kontynuowania (m.in. na skutek wystąpienia reakcji nadwrażliwości) związane jest z uzyskaniem gorszych wyników leczenia. Cel ten ma zobrazować skalę niezaspokojonej potrzeby medycznej w przypadku braku finansowania/dostępu do produktu leczniczego Erwinase®.

Wnioskodawca nie wyszukał badań uwzględniających efektywność kliniczną natywnej lub pegylowanej L-aspa (odpowiednio, w populacji chorych z nadwrażliwością na pegylowaną lub natywną L-aspa), ze względu na fakt, iż aktualna praktyka kliniczna jasno określa ścieżkę terapeutyczną leczenia L-asparaginazami, z której wynika, iż Erwinase® nie stanowi technologii opcjonalnej zarówno dla natywnej jak i pegylowanej L-aspa, lecz jest podawana, po uprzednim zastosowaniu pegylowanej L-aspa.

W świetle powyższego Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko, iż brak jest obecnie innej refundowanej opcji terapeutycznej (w kontekście leczenia L-asparaginazami) stanowiącej komparator dla Erwinase® we wnioskowanej grupie chorych.

Stąd też w ramach danych dla „komparatora” w rozdziale 5 AKL przedstawiono wyniki badań oceniających wpływ mniejszej niż zakładano w protokole badania liczby dawek L-asparaginazy/Erwinase® na wielkość uzyskanych efektów terapeutycznych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Uwaga 5.

1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki włączonych badań dla „komparatora” w postaci tabelarycznej oraz nie podano w nim dokładnych charakterystyk grup badanych, nie zawarto wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu oraz nie wskazano źródeł finansowania badań (z art. 3 pkt. 5 Rozporządzenia).

INAR:

W ramach poprawionej wersji AKL stanowiącej załącznik do niniejszego dokumentu przedstawiono charakterystyki włączonych badań dla „komparatora” w postaci tabelarycznej z podaniem dokładnych charakterystyk grup badanych, wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu wraz ze wskazaniem źródeł finansowania badań.

Uwaga 6.

3) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt. 6 Rozporządzenia).

INAR:

W ramach poprawnej wersji AKL stanowiącej załącznik do niniejszego dokumentu przedstawiono zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w postaci tabelarycznej.

Uwaga 7.

7) Analiza ekonomiczna dotyczy jedynie części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów, którzy wykazali nadwrażliwość na natywną i pegylowaną asparaginazę pochodzącą z E. coli. Nie zawiera natomiast informacji odnośnie pozostałych subpopulacji pacjentów czyli: a) pacjentów, którzy wykazali nadwrażliwość na natywną postać asparaginazy, b) pacjentów, którzy wykazali nadwrażliwość na pegylowaną postać asparaginazy. Z tego względu analiza nie spełnia w całości § 5 Rozporządzenia (za wyjątkiem § 5 ust. 1 pkt 3) w kontekście subpopulacji podanych w podpunktach a) i b).

INAR:

W przypadku przedstawionego w odpowiedzi na punkt 3 doprecyzowania wskazania refundacyjnego analiza ekonomiczna obejmuje całość wnioskowanej populacji.

Uwaga 8.

8) Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art.13 ust. 3 ustawy o refundacji (analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu), analiza ekonomiczna nie zawiera:

1. oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;
2. oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (§ 5 Rozporządzenia ust. 6).

INAR:

W przypadku przedstawionego w odpowiedzi na punkt 3 doprecyzowania wskazania refundacyjnego produkt Erwinase jest lekiem stosowanym w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym „**w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z E. coli.**” Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia aktualnym na dzień złożenia wniosku, w danym wskazaniu (rozpatrywanym w ramach analiz HTA) nie są refundowane żadne inne substancje (substancje stosowane w ramach chemioterapii ALL posiadają wskazania szersze).

Jedynym komparatorem refundowanym obecnie (na dzień złożenia wniosku) w danym wskazaniu jest produkt Erwinase refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. W takiej sytuacji zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust.3 Ustawy o refundacji, a cena zbytu netto wnioskowanej technologii, o której mowa w par. 5 Rozporządzenia ust. 6 jest równa cenie zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów interwencja vs komparator jest równa 0,00 PLN (par. 5 Rozporządzenia ust. 4.). **Wartości tej ceny zostały skalkulowane w ramach analizy ekonomicznej (analiza minimalizacji kosztów).**

Uwaga 9.

Rozporządzenia). Analiza w wersji papierowej przedstawia wyniki szacowanych populacji, jednakże zarówno ona, jak i dołączony kalkulator nie wskazuje wyraźnie sposobu obliczania przedmiotowych wyników. Zauważyć przy tym należy, że roczna

INAR:

W załączeniu do bieżącego dokumentu zawarto poprawione wersje analizy wpływu na budżet oraz dołączonego do niej dokumentu elektronicznego, które doprecyzowują sposób oszacowania wielkości populacji docelowej.

Uwaga 9.

sposobu obliczania przedmiotowych wyników. Zauważyć przy tym należy, że roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest identyczna z roczną liczebnością pacjentów populacji docelowej, wskazanej we wniosku (ze względu na fakt, że wskazanie zarejestrowane jest identyczne ze wskazaniem przedstawionym we wniosku refundacyjnym), w czasie gdy analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy przedstawia całkiem inne wielkości przedmiotowych populacji.

INAR:

W przypadku przedstawionego w odpowiedzi na punkt 3 doprecyzowania wskazania refundacyjnego populacja docelowa będzie węższa niż rejestracyjna, oraz zgodna z polską praktyką kliniczną.

Uwaga 10.

10) Analiza wpływu na budżet nie wyszczególnia kosztów innych chemioterapeutyków niż asparaginazy ani innych składowych kosztów leczenia pacjentów w ramach szacowania rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3, 4, 5, 6, 7 Rozporządzenia). W związku z tym analiza wpływu na budżet w tym zakresie nie jest spójna z analizą ekonomiczną.

INAR:

W scenariuszu istniejącym przyjęto refundację produktu leczniczego Erwinase® w ramach tzw. importu docelowego zgodnie z *Katalogiem świadczeń dodatkowych leczenie szpitalne – chemioterapia*, zaś w scenariuszu nowym finansowanie produktu leczniczego Erwinase® w ramach wykazu refundowanych leków stosowanych w chemioterapii. W związku z powyższym koszty innych niż asparaginazy chemioterapeutyków oraz inne składowe koszty leczenia pacjentów są kosztami nieróżniącymi i nie mają wpływu na wynik analizy wpływu na budżet.

Warto również podkreślić, że leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej odbywa się w warunkach szpitalnych i jest rozliczane w ramach świadczeń z katalogu grup JGP lub Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia i ewentualne „inne składowe kosztów leczenia pacjentów” będą rozliczane w ramach hospitalizacji pacjentów, bez wpływu na wyniki analizy.

Uwaga 11.

- 11) Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia).

INAR:

Zgodnie z wyjaśnieniami przedstawionymi w odpowiedzi na punkt 3 Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko, iż brak jest obecnie innej refundowanej opcji terapeutycznej stanowiącej komparator dla Erwinase® we wnioskowanej grupie chorych. W związku z powyższym aktualnie nie istnieje technologia medyczna tworząca grupę limitową, do której zakwalifikowany zostałby produkt Erwinase®.

Dodatkowo, dowody wskazujące, że terapia kryzantaspazą wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w porównaniu z brakiem leczenia asparaginazą przedstawiono w rozdziale 1.5.1.2. („Scenariusz nowy”) BIA:

„Terapia kryzantaspazą ma wpływ na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego u pacjentów z ALL. W randomizowanym badaniu klinicznym Pession 2005 szacowano skuteczność długotrwałego stosowania asparaginazy w wysokich dawkach w fazie kontynuacji terapii (stosowano zmodyfikowany schemat BFM, ponad 90% pacjentów otrzymywało leczenie produktem Erwinase®) w porównaniu do grupy nie otrzymującej takiego leczenia. Po zakończeniu 10-letniego okresu obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. disease free survival) wyniosło 87,5% w ramieniu stosującym asparaginazę oraz 78,7% w ramieniu bez leczenia L-ASP. Wartość współczynnika HR (hazard ratio) obliczonego dla porównania dwóch ramion wyniosła 0,60 (90% CI: 0,38 – 0,93), wskazując na 40% redukcję ryzyka niepowodzenia terapii w grupie stosującej asparaginazę w stosunku do grupy bez terapii L-ASP. Zatem uzasadnione jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla kryzantaspazy, gdyż spełniony jest warunek zawarty w art. 15 ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji: terapia produktem Erwinase® wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego.”

Uwaga 12.

- 12) Analiza wpływu na budżet nie podaje źródeł dla:
- przyjętego założenia w „hipotetycznym scenariuszu istniejącym” o braku dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase,

INAR:

W ramach analizy wrażliwości testowano w analizie wpływu na budżet wariant, zgodnie z którym produkt Erwinase nie jest refundowany w warunkach polskich. Ponieważ sytuacja taka nie ma obecnie miejsca, dlatego wariant ten został określony jako „hipotetyczny”.

- rozważania w ramach scenariusza nowego wariantu zakładającego, że przeniesienie refundacji wnioskowanej technologii z 'Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP' do 'Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii' spowoduje wprowadzenie do rutynowej praktyki klinicznej oznaczania cichej inaktywacji asparaginazy, tym bardziej w sytuacji, gdy sam wnioskodawca w swoich analizach (m.in. w analizie problemu decyzyjnego) informuje, że oznaczanie owej inaktywacji pozostaje w fazie eksperymentu. Dodatkowo, analiza wpływu na budżet nie precyzuje, kto ponosiłby koszty stosownych badań w jej kierunku, a w pliku Excel załączonym do przedmiotowej analizy w arkuszu 'wyniki' pojawia się do wyboru opcja informująca, że koszty te miałyby pokrywać firma Jazz Pharmaceuticals.

INAR:

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dodatkowy wariant scenariusza nowego zakładający potencjalną zmianę praktyki klinicznej w Polsce w kierunku standardowego przeprowadzania badania określającego aktywność L-asparaginazy, w celu wykrycia u pacjentów cichej inaktywacji.

Obecnie w Polsce monitorowanie aktywności L-asparaginazy („cichej inaktywacji”) nie stanowi praktyki klinicznej. Jedynie w zapisach protokołu PALG Ph(-) <55 r.ż.; zgodnie z opinią ekspertów klinicznych badanie wykonywane jest u około 50% pacjentów dorosłych kwalifikujących się do jego wykonania(a także u wybranych pacjentów z populacji pediatrycznej).

Pozostałe protokoły leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce nie nakładają obowiązku monitorowania aktywności L-asparaginazy w czasie leczenia. Co więcej oznaczanie aktywności L-asparaginazy w Polsce jest nadal w fazie eksperymentalnej, obecnie trwają prace nad wystandaryzowaniem metody, dotychczas w Polsce prowadzono takie oznaczanie w dwóch ośrodkach, przy czym każdy z nich oznaczał aktywność L-aspa przy użyciu różnych metod diagnostycznych.

Fakt rozpatrywania w analizie sytuacji, w której oprócz zmiany sposobu refundacji produktu Erwinase® przeprowadzane jest standardowo badanie określające aktywność L-asparaginazy, w celu wykrycia u pacjentów cichej inaktywacji nie oznacza, że zmiana sposobu refundacji produktu Erwinase spowoduje wprowadzenie do rutynowej praktyki klinicznej badania diagnostycznego w kierunku identyfikacji cichej inaktywacji. Nie istnieje związek skutkowo-przyczynowy pomiędzy zmianą sposobu refundacji produktu Erwinase a zmianą odsetka pacjentów, u których diagnozowana jest cicha inaktywacja (gdyby istniał wtedy omawiany wariant byłby podstawowym wariantem analizy BIA), a wyciąganie takich wniosków na podstawie analiz przedstawionych przez Wnioskodawcę jest nieuzasadnione. O rutynowym wykonywaniu (bądź jego braku) badania wykrywającego cichą inaktywację decyduje praktyka kliniczna w danym kraju, a nie status refundacyjny produktów zawierających asparaginazę.

Do dokumentacji, którą otrzymała AOTMiT omyłkowo została dołączona robocza wersja dokumentu elektronicznego, nadpisana z datą 29.10.2015. Do bieżącej korespondencji załączono wersję finalną. Opcja

informująca o pokryciu kosztów oznaczania cichej inaktywacji przez Jazz Pharmaceuticals nie była rozpatrywana przez Wnioskodawcę, wariant ten był testowany przez wykonawcę analizy wpływu na budżet (Instytut Arcana).

Finansowanie badania wykrywającego obecność cichej inaktywacji nie odbywa się w Polsce z środków płatnika publicznego (najczęściej rozliczane jest w ramach grupy JGP związanej z hospitalizacją pacjentów z ALL) zatem uwzględnienie omawianego wariantu nie ma bezpośredniego wpływu na koszty z perspektywy płatnika publicznego (nie występuje dodatkowy koszt jednostkowy badania). Ponieważ jednak istnieje wpływ pośredni na budżet refundacyjny (gdyż po umożliwieniu diagnozowania cichej inaktywacji zwiększy się liczba pacjentów, u których stosuje się pegasparginazę oraz kryzantaspazę, a zmniejszy liczba chorych, u których stosuje się natywną *E.coli* asparaginazę, zatem rosną wydatki płatnika publicznego) zdecydowano się na przedstawienie takiego scenariusza w ramach analizy.

- rozważania w jednym z wariantów analizy „pacjentów chorych na chłoniaka limfoblastycznego leczonych Erwinase®” – jest to wskazanie objęte całkiem innym kodem ICD-10 niż populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym,

INAR:

Analiza wpływu na budżet w żadnym z przedstawionych wariantów nie zawiera wyników zawierających koszty stosowania kryzantaspazy w populacji chorych na chłoniaka limfoblastycznego. Jedynie dokument elektroniczny dołączony do analizy wpływu na budżet zawiera możliwość uwzględnienia dodatkowych kosztów, związanych z leczeniem pacjentów chorych na chłoniaka limfoblastycznego leczonych Erwinase® jednak jest to funkcjonalność dodatkowa (poniżej fragment opisu z analizy BIA (rozdział 1.3.3.) „*W arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy wpływu na budżet istnieje możliwość wyboru wariantu uwzględniającego pacjentów chorych na chłoniaka limfoblastycznego leczonych Erwinase®*”).

Zgodnie z klasyfikacją białaczek wywodzących się z limfopoezy według WHO ostra białaczka limfoblastyczna oraz chłoniak limfoblastyczny są uznawane za jeden typ nowotworów, z kolei zgodnie z opiniami polskich ekspertów klinicznych asparaginaza w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego w populacji dzieci jest również stosowana. Zgodnie z Rekomendacją nr 109/2014 z dnia 22 kwietnia Prezesa AOTM [2] finansowanie kryzantaspazy znajduje uzasadnienie w grupie chorych z rozpoznaniem chłoniaka limfoblastycznego rozlanego (ICD-10: C83.5):

“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 niezziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany))”

Stąd, mimo, że w analizie nie rozpatrywano wskazania chłoniak limfoblastyczny, w dokumencie elektronicznym udostępniono możliwość oszacowania wydatków na produkt Erwinase w leczeniu chłoniaka.

- przyjętej stałej zapadalności na przestrzeni lat na ostrą białaczkę limfoblastyczną – w wytycznych, na które powołuje się Wnioskodawca, jest mowa o braku stwierdzenia zmian w częstości występowania, a nie o zapadalności ostrej białaczki limfoblastycznej. Dodatkowo, w innej części analizy jej Autorzy stwierdzają, że „częstość występowania ALL i innych białaczek wzrasta o ok. 0,3% rocznie” (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).

INAR:

W ramach prac nad raportem HTA nie zidentyfikowano przekonujących dowodów, które wskazywałyby na istotny wzrost zapadalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w Polsce. W analizie BIA powołano się na dane z Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 2004-2012 dla rozpoznania ICD-10 C91 (rozdział 1.3.), które przedstawiono tutaj w formie wykresów:



W grupie pacjentów pediatrycznych brak wyraźnej tendencji wskazującej na wzrost zapadalności. O takim kierunku można wnioskować wyłącznie na podstawie danych odnoszących się do populacji dorosłych pacjentów, jednak należy pamiętać, że w tej grupie pacjentów rozpoznanie C91.0 (ALL) stanowi mniejszość przypadków (znacznym udziałem będzie miało tutaj rozpoznanie C91.1. – przewlekła białaczka limfocytowa).

Sformułowanie „Częstość występowania ALL i innych białacek wzrasta o ok. 0,3% rocznie” odnosi się do sytuacji w USA, która została przedstawiona w celu porównania z danymi polskimi. Nawet, jeśli przyjąć powyższą wartość jako parametr określający wzrost zapadalności, to przy oszacowaniu prognozowanej liczby pacjentów leczonych produktem Erwinase wynoszącej 51 osób, oznaczałoby to wzrost o 0,153 pacjenta rocznie, a w dwuletnim horyzoncie czasowym analizy wpływ na budżet o 0,306 pacjenta, są to zatem wartości niewielkie.

Należy podkreślić, że koszt jednostkowy produktu Erwinase® w scenariuszu nowym w porównaniu do scenariusza istniejącego jest niższy, zatem zwiększenie populacji docelowej wpłynie na zwiększenie oszczędności inkrementalnych płatnika publicznego. Dlatego też nieuwzględnienie ewentualnego wzrostu populacji docelowej ma charakter założenia konserwatywnego, tj. na niekorzyść interwencji.

W ramach załącznika do niniejszego Uzupelnienia dołączone zostały następujące analizy HTA:

- 1) Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Erwinase®
- 2) Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Erwinase®
- 3) Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Erwinase®
- 4) Arkusz kalkulacyjny stanowiący załącznik do analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Erwinase®
- 5) Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase®
- 6) Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Erwinase®
- 7) Arkusz kalkulacyjny stanowiący załącznik do analizy racjonalizacyjnej dla produktu leczniczego Erwinase®

Wszystkie analizy poddano modyfikacji polegającej na doprecyzowaniu wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Erwinase®.

W ramach aktualizacji analiz HTA w zakresie Wymogów Formalnych modyfikacjom uległy następujące rozdziały:

Analiza efektywności klinicznej

- Rozdział 10.1 (dodano charakterystyki badań dla komparatora);
- Rozdział 4 oraz 5 (dodano brakujące tabele z wynikami badań).

Analiza wpływu na budżet

- Rozdział 1.3. (zmiana opisu szacowania populacji docelowej)
- Rozdział 1.4. (dodanie wzmianki o uwzględnionym w obliczeniach parametrze)
- Rozdział 1.8. (aktualizacja wyników)

Dokument elektroniczny stanowiący załącznik do analizy wpływu na budżet

- Dodano arkusz populacja oszacowania
- Dokonano poprawek formuł w arkuszu populacja (modyfikacja bez wpływu na wielkość kosztu inkrementalnego i wydatków na refundację kryzantaspazy w scenariuszu podstawowym; zmiany w wariancie ze standardowym wykonywaniem badania diagnozującego cicha inaktywację)

Analiza racjonalizacyjna

- Dostosowanie opisu zamieszczonego w analizie oraz dołączonym dokumencie elektronicznym do zmian w analizie wpływu na budżet (modyfikacja bez wpływu na wyniki analizy)

PIŚMIENNICTWO

1. Rekomendacja nr 194/2014 z dnia 14 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli* (kod ICD – 10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.
2. 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.