



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Erwinase (kryzantaspaza)
we wskazaniu:**

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 L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4352.1.2016

Data ukończenia: 11.03.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (EUSA Pharma SAS).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem EUSA Pharma SAS o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: EUSA Pharma SAS

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna
APD	analiza problem decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BFM	<i>Berlin-Frankfurt-Münster</i>
CALGB	<i>Cancer and Leukemia Group B</i>
CCR	całkowita remisja choroby (<i>complete continuous remission</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COG	<i>Children's Oncology Group</i>
CR	całkowita remisja
CRF	formularz raportujący przypadek badania
CUN	centralny układ nerwowy
DCOG	<i>Dutch Childhood Oncology Group</i>
DFCI	<i>Dana-Farber Cancer Institute</i>
DFS	przeżycie wolne od choroby (<i>disease free survival</i>)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (event free survival)
EFTA	Europejskie Porozumienie o Wolnym Handlu
EHA	<i>European Hematology Association</i>
FD	stała dawka
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	grupa wysokiego ryzyka (high risk)
H SCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
i.m.	domięśniowo
i.v.	dożylnie
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ID	dawka dobrana indywidualnie
IR	grupa pośredniego ryzyka (intermediate risk)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

L-ASP	L-asparaginaza
LBL	chłoniaki limfoblastyczne
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LFS	przeżycie wolne od białaczki (<i>leukemia-free survival</i>)
LLQ	<i>lower limit of quantification</i>
LOQ	granica oznaczalności
LY	lata życia (life years)
MRD	minimalna choroba resztkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCI CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSAA	najniższy poziom aktywności L-asparaginazy (nadir serum asparaginase activity)
OS	przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>)
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (Polish Adult Leukemia Group)
PEG	pegylowana
PO	poziom odpłatności
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RFS	przeżycie wolne od wznowy choroby (<i>reccurence fre survival</i>)
rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2014	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2014 poz. 1441)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
SR	grupa standardowego ryzyka (standard risk)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTR	czas do wznowy choroby (<i>time to relapse</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
6.4.	Komentarz Agencji	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	62
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	63
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	66
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	66
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	67
12.	Kluczowe informacje i wnioski	68
13.	Źródła.....	70
14.	Załączniki.....	73

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.01.2016 r.,
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.53.2016.KWA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Erwinase (kryzantaspaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek,
kod EAN: 5060146290302
 - Wnioskowane wskazanie zgodnie z pismem PLR.4600.53.2016.2.KWA z dnia 29.02.2016 r.:
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 L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK x NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

EUSA Pharma SAS
3 allée de Séquoias, 69760 Limonest, Francja

Wnioskodawca

EUSA Pharma SAS
3 allée de Séquoias, 69760 Limonest, Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.01.2016 r., znak PLR.4600.53.2016.KWA (data wpływu do AOTMiT 08.01.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erwinase (kryzantaspaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302 w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj. zgodnie z obowiązującą charakterystyką produktu leczniczego: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli* (w dalszej części AWA cytowane jako pierwotnie wnioskowane wskazanie).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.02.2016 r., znak OT.4352.1.2016.JM.PKa.PEC.AgB.2. Pismem znak PLR.4600.53.2016.1.KWA z dnia 03.02.2016 r. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Wyżej wspomniane uzupełnienia, złożone przez wnioskodawcę w Ministerstwie Zdrowia dnia 19.02.2016 r., otrzymano dnia 02.03.2016 r. pismem znak PLR.4600.53.2016.2.KWA z dnia 29.02.2016 r. Przekazując uzupełnienia Ministerstwo Zdrowia poinformowało o zawężeniu wnioskowanego wskazania refundacyjnego przez wnioskodawcę do następującego: 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 L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli* (w dalszej części AWA cytowane jako wnioskowane wskazanie). W otrzymanej w toku przedmiotowej sprawy korespondencji Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą o odniesienie się do kwestii zmiany wskazania.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ Kraków, październik 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ Kraków, październik 2015
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ Kraków, wrzesień 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ Kraków, październik 2015
- Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza), ██████████ Kraków, listopad 2015
- 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.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych w poniższym zakresie:

- 1) 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. W uzupełnieniach wnioskodawca ponownie przedstawił dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy, nie przedstawiono jednak wskaźników epidemiologicznych.

- 2) 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**). W uzupełnieniach wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko zaprezentowane w pierwotnej wersji przedstawionych analiz i nie przedstawił argumentów odnoszących się do w/w zapisów ustawy, w szczególności dotyczących drogi podania leku lub jego postaci farmaceutycznej (szczegóły – patrz rozdział 6.3.1.)

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Erwinase]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302
Kod ATC	L01XX02 (inne leki przeciwnowotworowe)
Substancja czynna	Kryzantaspaza (L-asparaginaza pochodząca z <i>Erwinia chrysanthemi</i> , L-asparaginaza Erwinia)
Wnioskowane wskazanie	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 L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> – zgodnie ze wskazaniem określonym w piśmie PLR.4600.53.2016.2.KWA z dnia 29.02.2016 r.
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 25 000 j.m./m ² podawana domięśniowo (i.m.) lub dożylnie (i.v.) trzy razy w tygodniu (poniedziałek/środa/piątek) przez dwa tygodnie w ramach zastąpienia każdej dawki pegaspargazy lub każdego kursu leczenia L-asparaginazą. Leczenie można dodatkowo dopasować do protokołu lokalnego. Ze względu na znaczne różnice średniej aktywności L-asparaginazy zaobserwowane wśród dzieci, optymalna dawka produktu leczniczego Erwinase może się różnić u różnych pacjentów. Dlatego zaleca się monitorowanie stężenia L-asparaginazy w celu dopasowania dawki.
Droga podania	Dożylna lub domięśniowa
Mechanizm działania na podstawie ChPL	L-asparaginaza katalizuje deaminację egzogennej asparaginy do kwasu asparaginianowego i amoniaku. Asparagina znajduje się w większości białek i w przypadku jej braku zostaje wstrzymana ich synteza, co tym samym hamuje syntezę RNA i DNA, powodując wstrzymanie proliferacji komórek. Działanie przeciwnowotworowe L-asparaginazy jest wynikiem trwałej eliminacji egzogennej asparaginy.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Erwinase, URPL, EMA]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	27.07.2015 r., organ wydający – URPL, procedura rejestracyjna – narodowa. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane na podstawie art. 8a Ustawy Prawo farmaceutyczne – w przypadkach uzasadnionych ochroną zdrowia publicznego dla produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, pod warunkiem że w innym państwie członkowskim Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronie umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym dopuszczono do obrotu produkt leczniczy zgodnie z wymaganiami określonymi w dyrektywie 2001/83/WE.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Erwinase w leczeniu pacjentów z ALL lub ALL z reakcją nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *E.coli* był już dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii [AOTMiT]

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ALL (kod ICD-10: C91.0) u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> jako świadczenia gwarantowanego. Z uwagi na wysoki koszt terapii, leczenie produktem Erwinia L-asparaginaza powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których terapia innymi lekami zostanie wyczerpana.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Erwinase jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ALL. Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z <i>Escherichia coli</i>, u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzym, mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem Erwinase jako enzymem immunologicznie odrębnym. Oceniany lek cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i minimalnie gorszą skutecznością w stosunku do <i>E. coli</i> L-asparaginazy.</p> <p>Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>E.coli.</i>, Erwinia L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Brak rejestracji leku Erwinia L-asparaginaza w zarówno w Polsce jak i Europie (w procedurze centralnej).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ALL u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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.</p> <p>Odnalezione badania wskazują na nieznacznie gorszą skuteczność jednakże korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu do L-asparaginazy produkowanej przez <i>Escherichia coli</i>. L-asparaginaza jest niezbędnym składnikiem schematów wielolekowych stosowanych w leczeniu ALL. U pacjentów, u których wystąpi nadwrażliwość na natywną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>Escherichia coli</i> oraz na jej pegylowaną formę, że jedyną opcją terapeutyczną, umożliwiającą kontynuację zaplanowanej terapii z zastosowaniem L-asparaginazy, staje się Erwinia L-asparaginaza, ze względu na jej immunologiczną odrębność w odniesieniu do tego enzymu, uzyskiwanego z <i>Escherichia coli</i>.</p> <p>Ponadto zdaniem eksperta klinicznego brak dostępności Erwinia L-asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ALL.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych potwierdzają zasadność stosowania Erwinia L-asparaginazy w leczeniu pacjentów z ALL, u których wystąpiła reakcja immunologiczna na L-asparaginazę otrzymywaną z <i>Escherichia coli</i>.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2013 z dnia 21 października 2013 r.</p>	<p>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”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ALL, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Najczęściej stosowaną postacią L-asparaginazy jest L-asparaginaza pochodząca z bakterii <i>E.coli</i>, 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 <i>Erwinia chryzantemii</i> co pozwala na uniknięcie reakcji nadwrażliwości i kontynuowanie leczenia L-asparaginazą.</p> <p>Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że Erwinase charakteryzuje się nieco odmienną farmakokinetyką (krótszy okres półtrwania) w stosunku do L-asparaginazy pochodzącej z <i>E.coli</i>, dlatego wskazana jest odpowiednia modyfikacja jej dawkowania.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r.</p>	<p>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 L-asparaginaza) 10 000 jednostek/fiołkę, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: ALL (ICD-10 C.91.0).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ALL, 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 <i>E.coli</i>, 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.</p> <p>Dodatkowo produkt leczniczy ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z L-asparaginazą pochodzącą z <i>E.coli</i>.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach chemioterapii
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie zaproponowano

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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 L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>
--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Pierwotnie wnioskowane wskazanie refundacyjne było zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Przekazując zaktualizowane analizy względem spełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca zawniósł o zawężenie wskazania refundacyjnego do pacjentów z ALL leczonych politerapią po reakcji nadwrażliwości na pegylowaną L-asparaginazę *E.coli*, argumentując to aktualną praktyką kliniczną i obecnym umiejscowieniem terapii produktem leczniczym Erwinase w leczeniu chorych z ALL w Polsce. Ograniczenia wynikające z zawężenia wnioskowanego wskazania opisano szczegółowo w rozdziale 4.3., 5.4. i 6.4. niniejszej AWA.

Wnioskowane warunki refundacji opierają się na umieszczeniu produktu leczniczego Erwinase we wnioskowanym wskazaniu w chemioterapii. Natomiast wg rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2014 r. L-asparaginaza Erwinia we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna w przypadku wystąpienia nadwrażliwości lub działań niepożądanych uniemożliwiających leczenie z zastosowaniem L-ASP produkowanej przez *E.coli* oraz pegylowanej postaci L-ASP produkowanej przez *E. coli* znajduje się w wykazie substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranic na warunkach i w trybie określonych w art. 4 Ustawy Prawo farmaceutyczne (import docelowy). Jednocześnie produkt leczniczy Erwinase dopuszczono do obrotu na terytorium Polski w dniu 27.07.2015 r., aby zapewnić prawidłowy poziom ochrony zdrowia publicznego. Lek zgodnie z kategorią refundacyjną ma być bezpłatny dla pacjenta. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o utworzenie nowej grupy limitowej – argumentację i jej zasadność omówiono w rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: C91.0 – Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) to nowotwory wywodzące się z prekursorów komórek B lub T, czyli komórek, z których powstają dojrzałe limfocyty [KRN]. Charakteryzują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi [Krzakowski 2015].

Białaczki limfoblastyczne rozpoznawane są, jeżeli w szpiku stwierdza się co najmniej 20% (zwykle kryterium tym jest 25%) naciek limfoblastami [Krawczyk-Kulik 2010]. Według klasyfikacji WHO 2008 ALL i chłoniaki limfoblastyczne (LBL) są uważane za tę samą jednostkę chorobową [Krzakowski 2015], jakkolwiek te ostatnie kwalifikowane są do innego kodu ICD-10 – C.83.5 [Krzakowski 2015, WHO].

Klasyfikacja

Wyróżnia się ALL z linii limfocytów B i T, a w obrębie każdej z grup – podgrupy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych. Ważne jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji (9;22), zwanej chromosomem Filadelfia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL1. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-) [Krzakowski 2015].

Epidemiologia

ALL występuje najczęściej w wieku dziecięcym. Stanowi w tej grupie wiekowej ok. 23% wszystkich nowotworów i ok. 75-95% wszystkich białaczek [Chybicka 2008, Dmoszyńska 2008]. Wskaźnik zachorowalności wynosi 30-40/1 mln dzieci rocznie. W Polsce wskaźnik ten wynosi 35,4/1 mln. Największa częstość zachorowań występuje między 2-4 r.ż. i jest 10-krotnie wyższa od zachorowalności w wieku 19 lat [Chybicka 2008].

U dorosłych w różnym wieku, ale przeważnie przed 30 r.ż., ALL stanowią ok. 25% wszystkich ostrych białaczek [Dmoszyńska 2008]. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5-1,5/100 tysięcy i jest ona największa u osób starszych (>65 lat). Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana [Krzakowski 2015].

Poniżej podano dane epidemiologiczne, dotyczące szerszego wskazania – białaczka limfatyczna – niż oceniane, raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN).

Tabela 6. Zachorowalność i zgony na białaczkę limfatyczną (C91 wg ICD-10) wg płci w Polsce w latach 2012-2013 [KRN]

Parametry		2013 r.				2012 r.			
		Zachorowalność		Zgony		Zachorowalność		Zgony	
		mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
Liczba bezwzględna		1257	977	771	536	968	691	714	540
Odsetek		1,61	1,2	1,48	1,28	1,27	0,9	1,35	1,28
Współczynnik surowy	na 100 000	6,7	4,9	4,14	2,70	5,2	3,5	3,83	2,72
Współczynnik standaryzowany		5,0	3,1	2,55	1,18	4,1	2,4	2,44	1,16

Leczenie i cele leczenia

Postępowanie terapeutyczne ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy: przedleczenie, indukcję remisji, konsolidację i leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone lub stosowane wymiennie z przeszczepieniem autologicznym lub allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT). Celem przedleczenia jest wstępna redukcja masy nowotworu i zapobieżenie wystąpieniu zespołu lizy guza. Intencją indukcji jest uzyskanie całkowitej remisji (CR), a dalszych etapów – jej utrwalenie.

Leczenie chorych na ALL jest intensywne i w związku z tym obarczone duży ryzykiem powikłań. Istotne znaczenie ma więc stosowanie odpowiedniej terapii wspomagającej (np.: antybiotyki, leki przeciwgrzybiczne, przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych i czerwonych, czynniki wzrostu kolonii granulocytowych).

W Polsce u dorosłych aktualnie stosuje się program PALG ALL6 [Krzakowski 2015, PTOK 2013], a u dzieci – ALL IC BFM 2009 oparty na strategii Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) [PTOK 2011]. W ramach przedleczenia stosuje się przez 7 dni glikokortykosteroidy. Leczenie indukcyjne w protokołach europejskich obejmuje zazwyczaj stosowanie: antracyklin w skojarzeniu z winkrystyną, L-asparaginazą i glikokortykosteroidami i trwa 4 tygodnie. W przypadku pierwotnej oporności choroby należy zastosować drugie leczenie indukujące, np. FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) w protokole PALG ALL6. Leczenie konsolidujące (faza intensyfikacji) stosuje się po uzyskaniu CR. W leczeniu tym stosuje się duże dawki cytarabiny, cyklofosamid, metotreksat, etopozyd, deksametazon i L-asparaginazę. Po konsolidacji następuje trwające do 2 lat leczenie podtrzymujące, auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym lub allo-HSCT. O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu.

W przypadku ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej, w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią.

Istotnym elementem terapii ALL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (np. podanie dokanałowe cytostatyków i dożylnie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego oraz napromienienie w ramach przygotowania do HSCT).

Nawrót ALL nakazuje zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanej terapii, wiek i podtyp choroby. Można rozważyć powtórzenie leczenia indukcyjnego, które pozwoliło na uzyskanie pierwszej

CR lub zmianę protokołu na m.in.: hiper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) lub FLAM. Można także rozważyć terapię bardziej ukierunkowaną, specyficzną dla podtypu immunologicznego [Krzakowski 2015].

Terapia L-asparaginazą może być związana z reakcjami nadwrażliwości, wynikającymi z produkcji przeciwciał przeciw L-asparaginazie [NCCN 2015]. U nadwrażliwych pacjentów krążące przeciwciała natychmiast inaktywują enzym i poziom L-asparaginazy w krótkim czasie po podaniu leku staje się nieoznaczalny. Reakcje nadwrażliwości nie występują u wszystkich pacjentów z neutralizującymi przeciwciałami, chociaż może dochodzić do inaktywacji enzymu i terapia może okazać się nieskuteczna, tzw. „cicha inaktywacja” [Krzemiński 2007]. Częstość reakcji nadwrażliwości na L-asparaginazę może zależeć od wielu czynników, np.: postaci i dawki leku, długotrwałego podawania L-asparaginazy przez wiele cykli leczenia, podawania leku po przerwie w cyklu i chemioterapii towarzyszącej [Shinnick 2013]. Objawowe reakcje nadwrażliwości po natywnej L-asparaginazie *E.coli* raportowano w zakresie 32,5-75%, po pegylowanej L-asparaginazie od 2% (po pojedynczej dawce) do 50% (w konsolidacji po wcześniejszym podawaniu natywnej postaci *E.coli*) [Shinnick 2013]. Obserwowano reakcje krzyżowe pomiędzy przeciwciałami przeciw L-asparaginazie natywnej i pegylowanej [NCCN 2015]. Cicha inaktywacja może wystąpić nawet u ponad 40% pacjentów [Walenciak 2014].

Przebieg naturalny i rokowanie

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

- wynikające z naciekania szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia), niedokrwistości (osłabienie i małopłytkowość – skaza krwotoczna);
- zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenoplia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- ogólne, takie jak: gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość.

Aktualnie czynnikami prognostycznymi są: reakcja na steroidy w 8. dniu leczenia, obecność choroby resztkowej w odpowiednich punktach czasowych, rearanżacja genów *BCR/ABL* i/lub *MLL*, uzyskanie remisji po 4 tygodniach leczenia oraz w mniejszym stopniu wiek dziecka w momencie ustalenia rozpoznania, a także wstępna leukocytoza. Czynniki rokownicze stanowią podstawę do stratyfikacji pacjentów z ALL do odpowiednich grup ryzyka [Chybicka 2008]. Najistotniejszym czynnikiem prognostycznym jest ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD), która odzwierciedla wrażliwość na chemioterapię. Zgodnie z aktualnym protokołem PALG oczekiwane odsetki MRD w szpiku to $<10^{-3}$ po pierwszym leczeniu indukcyjnym (ryzyko nawrotu ok 26% w porównaniu z 81% u osób z MRD $>10^{-3}$) oraz $<10^{-4}$ w kolejnych fazach terapii. Niespełnienie tego kryterium kwalifikuje chorego do grupy dużego ryzyka. Nie dotyczy to ALL Ph(+), która z założenia podlega innemu programowi leczenia [Krzakowski 2015].

Rokowanie chorych na ALL/LBL zależy od wieku i jest znacznie lepsze u dzieci w porównaniu z dorosłymi. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) po 5 latach u dorosłych chorych w wieku <55 lat wynosi 35-60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi ok 20%. Obecnie wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(-) są porównywalne [Krzakowski 2015]. Ogółem EFS dla wszystkich dzieci leczonych wg programu ALL IC 2002 po 4 latach wyniósł 83% (w tym 95% dla grupy standardowego ryzyka, 79% - pośredniego i 70% - wysokiego ryzyka) [Chybicka 2008].

Przy właściwej indukcji uzyskuje się obecnie u dzieci 97-99%, a u dorosłych $>75\%$ całkowitej remisji [Chybicka 2008, Dmoszyńska 2008]. Brak remisji lub późne jej uzyskanie zwiastuje szybki nawrót choroby [Chybicka 2008]. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR [Krzakowski 2015].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych L-asparaginazą z ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) w latach 2013-2015 (I-X.) wg danych NFZ – niepowtarzające się nr PESEL [pismo NFZ z dnia 24.02.2016 r., znak: DGL.036.11.2016 W.05009.PD]

Nazwa produktu rozliczeniowego	2013	2014	2015	łącznie
Asparaginasum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1000 J.M.	358	328	295	832
Pegasparagasum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 J.M.	276	270	233	703
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Erwinia L-asparaginasum) - 100 J.M	-	4	39	43 ¹

¹ U 2 pacjentów (nr PESEL) nie rozliczono produktu leczniczego Erwinase.

Tabela 8. Liczebność populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Ekspert kliniczny	Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. nadzw. dr hab. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej (woj. pomorskie)
Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	„W Polsce odnotowuje się ok. 200 nowych zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną u pacjentów poniżej 18 r.ż., a wskazania do zastosowania Erwinia L-asparaginazy mogą wystąpić u 50-60 pacjentów rocznie (oszacowanie własne).”	„Jak wynika z wyników badań w Polsce przedstawianych na ogólnopolskim VII Zjeździe Hematologii i Onkologii Dziecięcej w Olsztynie wśród pacjentów w wieku rozwojowym leczonych z powodu ALL u 8-13% rozwija się niema inaktywacja, a u kilku procent rozwijają się objawy alergii na lek. Dane te są porównywalne z danymi publikowanymi na świecie. Stąd szacunkowa liczba chorych z ALL, którzy będą wymagali zmiany preparatu I rzutu na Erwinase to ok 20% wszystkich leczonych z ALL, co stanowi około 50-60 chorych w Polsce rocznie.”
Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	„W I linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, niezłazmniczego chłoniaka T- lub preB-komórkowego oraz w nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej - natywna postać L-asparaginazy <i>E.coli</i> stosowana jest u 100% dzieci. W przypadku wystąpienia alergii stosowana jest PEG-L-asparaginaza (Oncaspar) – u ok.40% dzieci. W przypadku uczulenia na Oncaspar – Erwinia L-asparaginaza (ok.20-30% dzieci). W przypadku braku PEG-L-asparaginazy – Erwinia L-asparaginaza może być stosowana nawet u 60% dzieci z rozpoznaniem ALL (ok.120 przypadków).”	„około 50-60 chorych rocznie.”
Roczna liczebność populacji w Polsce z wnioskowanym wskazaniem, w której oceniana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją	„Jw.”	„50-60 chorych rocznie.”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji i towarzystw naukowych, dotyczących schematów leczenia ALL, przeprowadzono w dniu 08.03.2016 r. Odnaleziono łącznie 6 publikacji różnych organizacji odnoszących się do zalecanego postępowania klinicznego w ocenianej jednostce chorobowej, dotyczącego leczenia pacjentów z ALL: dorosłych (PTOK 2013, NCI 2016), dzieci (PTOK 2011, NCI 2015) i łącznie dorosłych i dzieci (EHA 2016, NCCN 2015).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p>Protokoły leczenia ALL u dorosłych w Polsce są opracowywane przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, <i>Polish Adult Leukemia Group</i>). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6. Leczenie ma charakter radykalny.</p> <p><u>ALL bez chromosomu Filadelfia</u></p> <p>Protokoły terapii ALL bez chromosomu Filadelfia składają się z intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy leczenia: przedleczenie, indukcja, konsolidacja oraz podtrzymanie. U pacjentów poniżej 55 roku życia zalecane jest stosowanie pegylowanej L-asparaginazy w podaniu dożylnym w dawce 1000 j.m./m² w dniu 13. indukcji I oraz w dniach 5. i 22, konsolidacji II. U pacjentów powyżej 55 roku życia zalecane jest stosowanie pegylowanej L-asparaginazy w podaniu dożylnym w dawce 1000 j.m./m² w dniu 10 indukcji I.</p> <p><u>ALL z chromosomem Filadelfia</u></p> <p>W protokołach terapii ALL z chromosomem Filadelfia obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może być mniejsza niż u pacjentów bez chromosomu Filadelfia. U pacjentów powyżej 55. roku życia zalecane jest stosowanie L-asparaginazy w podaniu dożylnym w dawce 1000 j.m./m² w dniu 2. konsolidacji I, III, V. W schemacie leczenia pacjentów poniżej 55. roku życia nie zawarto L-asparaginazy ani pegylowanej L-asparaginazy.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę / pegylowaną L-asparaginazę. Nie precyzują, jaki typ L-asparaginazy stosowany jest u pacjentów z ALL powyżej 55. roku życia z chromosomem Filadelfia.
PTOK 2011 (Polska)	<p>Nowoczesne protokoły leczenia ALL u dzieci zawierają 5 faz: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji oraz postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki CUN, reindukcji i postępowania podtrzymującego remisję.</p> <p>Intensywność leczenia ALL zależy od grupy ryzyka (wydzielane są grupy standardowego ryzyka – SR, pośredniego ryzyka – IR oraz wysokiego ryzyka – HR). W Polsce stosuje się protokół leczenia ALL IC BFM 2009, który oparty jest na protokole BFM.</p> <p>W protokole tym L-asparaginazę natywną z <i>E. coli</i> stosuje się w ramach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapii indukcyjnej u wszystkich pacjentów, • wczesnej intensyfikacji u pacjentów IR/HR (w ramach protokołu IB Augmented), • konsolidacji u pacjentów HR (w ramach trzech bloków: HR-1', HR-2' i HR-3'), • reindukcji u wszystkich pacjentów. <p>Wytyczne nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę <i>E. coli</i> i stosowania kryzantaspazy.</p>
EHA 2016 (Europa)	<p><u>Ocena aktywności L-asparaginazy</u></p> <p>Najlepszym i najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem skuteczności L-asparaginazy jest poziom aktywności L-asparaginazy w surowicy. Poziom aktywności L-asparaginazy wynoszący ≥ 10 IU/ml uznawany jest za poziom wystarczający do zapewnienia korzyści terapeutycznej.</p> <p>Pomiar poziomu przeciwciał przeciwko L-asparaginazie lub poziomowi asparaginy nie jest zalecany poza badaniami klinicznymi.</p> <p><u>Wystąpienie alergii klinicznej</u></p> <p>Wystąpienie nadwrażliwości klinicznej uważane jest za indikator tego, że pacjent rozwinął przeciwciała przeciwko L-asparaginazie, w związku z czym jej aktywność będzie zmniejszona. Kontynuacja stosowania tego samego typu L-asparaginazy jest odradzana, nawet jeżeli jest możliwość zastosowania go z użyciem premedykacji (sterydy, leki przeciwhistaminowe) lub zastosowania mniejszej szybkości infuzji. Metody te redukują objawy alergii, ale nie zapobiegają inaktywacji L-asparaginazy przez przeciwciała.</p> <p>Kliniczne reakcje nadwrażliwości charakteryzują się szerokim spektrum objawów, od łagodnych reakcji miejscowych do reakcji ogólnoustrojowych. Nasilenie reakcji alergicznych powinno być ocenione zgodnie z klasyfikacją CTCAE v4.03 (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).</p> <p>W przypadku wystąpienia reakcji o stopniu nasilenia 1 lub reakcji budzących wątpliwości (ang. <i>questionable reactions</i>) po infuzji dożylniej zalecane jest monitorowanie poziomu L-asparaginazy w surowicy w czasie rzeczywistym w przeciągu 7 dni w celu identyfikacji inaktywacji.</p> <p>W przypadku wystąpienia reakcji o stopniu nasilenia 2–4 po administracji dożylniej lub domięśniowej zalecane jest zmniejszenie typu L-asparaginazy; nie jest konieczne określanie poziomu aktywności L-asparaginazy.</p> <p>Wystąpienie reakcji budzących wątpliwości po podaniu domięśniowym wymaga określenia poziomu aktywności L-asparaginazy.</p> <p><u>Wystąpienie cichej inaktywacji</u></p> <p>Cicha inaktywacja jest pojawieniem się przeciwciał przeciwko L-asparaginazie i inaktywacją L-asparaginazy bez wystąpienia jawnych objawów alergii. Wykrywana jest poprzez badanie aktywności L-asparaginazy, jeżeli wykazano wynik poniżej dolnej granicy oznaczeń (LLQ, ang. <i>lower limit of quantification</i>) w dwóch niezależnych próbkach.</p> <p>Badanie cichej inaktywacji powinno być wykonane u wszystkich pacjentów z ALL leczonych L-asparaginazą.</p> <p>Wystąpienie cichej inaktywacji, w zależności od typu L-asparaginazy, definiowane jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • natywna L-asparaginaza <i>E. coli</i>: poziom aktywności poniżej LLQ 72 h po podaniu (w przypadku dawkowania dwa razy w tygodniu) lub po 7 dniach (w przypadku dawkowania raz w tygodniu). • araginaza <i>E. coli</i> (w przypadku dawkowania co dwa tygodnie): poziom aktywności poniżej 0,1 IU/ml w dniu 7. i/lub poniżej LLQ w dniu 14. • kryzantaspaza (w przypadku dawkowania trzy razy w tygodniu): poziom aktywności poniżej LLQ 48 h po podaniu. <p><u>Zmiana typu L-asparaginazy</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących natywną L-asparaginazę <i>E. coli</i>, u których wystąpiła kliniczna alergia lub cicha inaktywacja, powinno się zmienić typ L-asparaginazy na pegylowaną L-asparaginazę <i>E. coli</i> lub kryzantaspazę. Wybór preparatu stosowanego w drugiej linii jest zależny od stosowanego protokołu oraz dostępności produktów. U pacjentów stosujących pegylowaną L-asparaginazę <i>E. coli</i> możliwa jest jedynie zamiana na kryzantaspazę. Po zmianie preparatu na kryzantaspazę nie ma dalszych opcji alternatywnych.</p> <p>Po zmianie preparatu na kryzantaspazę zalecane jest dalsze monitorowanie aktywności L-asparaginazy w surowicy. Głównym celem takiego monitorowania jest otrzymanie informacji umożliwiającej indywidualne dostosowanie dawki kryzantaspazy. Przy interpretacji wyników oznaczenia należy uwzględnić fakt, że niski nadir aktywności kryzantaspazy może świadczyć nie o cichej inaktywacji, a o potrzebie częstszego dawkowania. Oznaczanie poziomu aktywności kryzantaspazy powinno być wykonywane 48 h po podaniu oraz dodatkowo 72 h w przypadku dawkowania w schemacie M/W/F. Można rozważyć zmianę dawkowania lub interwału pomiędzy dawkami w ten sposób, by osiągnąć poziom aktywności L-asparaginazy ≥ 10 IU/ml.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCI 2016 (USA)	<p>Leczenie nowozdiagnozowanych dorosłych z ALL składa się z indukcji i profilaktyki zdarzeń niepożądanych związanych z CUN. W ramach indukcji stosowana jest chemioterapia. Większość schematów chemioterapii zawiera prednizon, winkrystynę i antracyklinę. W niektórych schematach stosuje się dodatkowo inne substancje takie jak L-asparaginaza czy cyklofosfamid. U pacjentów z chromosomem Filadelfia w stosuje się imatynib w skojarzeniu ze schematem chemioterapii.</p> <p>U pacjentów w remisji stosuje się krótką, intensywną chemioterapię, a następnie terapię podtrzymującą inh bitorem kinazy tyrozynowej lub przeszczep szpiku kostnego. Optymalny schemat chemioterapii wciąż jest nieustalony, w związku z czym wytyczne zalecają udział w badaniu klinicznym.</p> <p>Wytyczne wymieniają następujące opcje dla pacjentów z nawrotem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reindukcja, a następnie przeszczep szpiku kostnego (nie sprecyzowano jednak jakie interwencje powinny wchodzić w skład reindukcji), lub • paliatywna radioterapia lub • dazatynib (u pacjentów z chromosomem Filadelfia). <p>Wytyczne nie precyzują rodzaju stosowanej L-asparaginazy ani nie odnoszą się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę / pegylowaną L-asparaginazę.</p>
NCI 2015 (USA)	<p>Schemat leczenia dzieci z ALL jest podzielony na następujące etapy:</p> <p>1. terapia indukcyjna mająca na celu uzyskanie remisji choroby; trwa ona zwykle 4 tyg. W ramach indukcji stosuje się chemioterapię złożoną z winkrystyny, kortykosteroidów (prednizonu lub deksametazonu), L-asparaginazy oraz opcjonalnie antracykliny (najczęściej doksorubicyny lub daunorubicyny).</p> <p>Wytyczne wymieniają 3 formy L-asparaginazy, z których dwie są obecnie stosowane w praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych: araginaza oraz kryzantaspaza. Natywna L-asparaginaza z <i>E. coli</i> nie jest stosowana w Stanach Zjednoczonych. araginaza jest najczęściej stosowaną L-asparaginazą w fazach indukcji i postindukcji w leczeniu nowozdiagnozowanych pacjentów. <u>W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych na pegylowaną L-asparaginazę, powinno się ją zamienić na kryzantaspazę.</u></p> <p>2. terapia postindukcyjna (po osiągnięciu całkowitej remisji choroby), na którą składa się terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna oraz terapia podtrzymująca lub kontynuacja terapii.</p> <p>Terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna opiera się ona głównie na chemioterapii, której intensywność zależy od grupy ryzyka. Najczęściej stosowany jest schemat BFM, na który składają się następujące fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wczesnej konsolidacji (określonej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja), w której stosuje się cyklofosfamid, niskie dawki cytarabiny oraz tiopuryny (merkaptopurynę lub tioguaninę); • fazę przejściowej terapii podtrzymującej (ang. <i>interim maintenance phase</i>), obejmującą wielokrotne podawanie metotreksatu w średnich lub dużych dawkach (1–5 g/m²) razem z ratunkową dawką folinianu wapnia bądź zwiększoną dawką metotreksatu (rozpoczynając od dawki 100 mg/m²) bez stosowania folinianu wapnia; • fazę reindukcji (bądź opóźnionej intensyfikacji), która zazwyczaj opiera się na tych samych substancjach co terapia indukcyjna lub faza wczesnej konsolidacji. <p>Schemat leczenia BFM został przyjęty przez wiele organizacji (w tym COG), przy czym zastosowano następujące modyfikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w intensyfikacji leczenia chorych o wysokim ryzyku dodano dodatkową przejściową terapię podtrzymującą i/lub fazę reindukcji oraz poszerzono spektrum produktów leczniczych, stosowanych w poszczególnych fazach (dołączenie winkrystyny oraz L-asparaginazy do przejściowej terapii podtrzymującej); • eliminacja lub skrócenie niektórych faz u chorych z niższym ryzykiem w celu minimalizacji ostrej oraz długoterminowej toksyczności. <p>Ponadto inne grupy stosują inne schematy terapii postindukcyjnej, np. protokół stosowany przez The DFCI ALL Consortium zawiera 20–30 tygodni stosowania L-asparaginazy, rozpoczynając od 7 tygodnia terapii, w połączeniu z terapią podtrzymującą, w której stosowane są winkrystyna, deksametazon, niskie dawki metotreksatu, merkaptopuryna.</p> <p>3. terapia podtrzymująca, w przebiegu której większość protokołów zawiera codzienne stosowanie merkaptopuryny oraz cotygodniowe doustne lub pozajelitowe podawanie metotreksatu.</p>
NCCN 2015 (USA)	<p>Najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii u pacjentów z ALL są modyfikacje schematu BFM oraz schemat hyper-CVAD.</p> <p>Leczenie ALL obejmuje fazy: indukcji, konsolidacji i podtrzymującą.</p> <p>Indukcja typowo oparta jest na kombinacji winkrystyny, antracyklin i kortykosteroidów, z L-asparaginazą lub bez i/lub cyklofosfamidem. Dodatkowo w indukcji stosuje się antymetabolity (metotreksat, cytarabina, 6-merkaptopuryna) w celu profilaktyki zdarzeń związanych z CUN.</p> <p>W konsolidacji stosuje się wysokie dawki metotreksatu, cytarabiny, 6-merkaptopuryny i L-asparaginazę.</p> <p>Faza podtrzymująca – większość schematów opiera się na codziennym stosowaniu 6-merkaptopuryny oraz cotygodniowym stosowaniu metotreksatu przez okres 2–3 lat u dzieci. Terapia podtrzymująca jest omijana u pacjentów z ALL z dojrzałych komórek B.</p> <p>Terapia celowana może być stosowana w ramach indukcji, konsolidacji i/lub podtrzymania u pacjentów z nowozdiagnozowaną lub nawrotową ALL.</p> <p>Wytyczne wymieniają 2 formy L-asparaginazy, które są obecnie stosowane w praktyce klinicznej: araginaza oraz kryzantaspaza.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Stosowanie pegylowanej L-asparaginazy zalecane jest u pacjentów z ALL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w wieku 15–39 lat z obecnością chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołu COG AALL-0031), • w wieku 15–39 lat bez chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołów GRAALL-2003, COG AALL-0434, CCG-1961, CALGB 10403, DFCI ALL, USC ALL), • w wieku ≥ 40 lat bez chromosomu Filadelfia (indukcja w ramach protokołów: CALGB 8811, czterolekowego Linker, MRC UKALLXII/ECOG2993), • nawrotową/oporną bez chromosomu Filadelfia (w ramach protokołu augmented hyper-CVAD). <p><u>Kryzantaspaza jest rutynowo stosowana w drugiej linii u pacjentów, u których wystąpiły ogólnoustrojowe reakcje alergiczne lub anafilaksja po zastosowaniu pegylowanej L-asparaginazy.</u></p> <p>Reakcje niezwiązane z przeciwciałami neutralizującymi nie są wskazaniem do zmiany pegylowanej L-asparaginazy na kryzantaspazę. Do tych reakcji zaliczane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym, • reakcje alergiczne stopnia 1 związane z infuzją (przejściowe wypięki lub wysypka, gorączka polekowa $<38^{\circ}\text{C}$), • pokrzywka stopnia 1. <p>W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 2, stosowanie L-asparaginazy powinno być wstrzymane do czasu normalizacji, a następnie wznowione. Trwałe odstawienie L-asparaginazy zalecane jest w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 3 lub 4.</p> <p>W przypadku wystąpienia krwotoku stopnia 2 poza obrębem CUN należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1. Należy rozważyć zastosowanie terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia.</p> <p>W przypadku wystąpienia zakrzepowości stopnia 2 poza obrębem CUN należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy. Po ustąpieniu objawów oraz zakończeniu/ustabilizowaniu terapii przeciwzakrzepowej można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy.</p> <p>W przypadku wystąpienia krwotoku wewnątrzczaszkowego stopnia 4 należy trwale wstrzymać stosowanie L-asparaginazy. W przypadku krwotoku wewnątrzczaszkowego stopnia ≤ 3 należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy; po pełnym ustąpieniu objawów można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy w niższej dawce i/lub z dłuższymi odstępami między dawkami.</p> <p>W przypadku wystąpienia zakrzepicy naczyń mózgu, niedokrwienia mózgu lub udaru mózgu należy zaprzestać stosowania L-asparaginazy. W przypadku zdarzeń 4 stopnia należy trwale zaprzestać stosowania L-asparaginazy, a w przypadku zdarzeń stopnia ≤ 3 po ustąpieniu objawów można rozważyć wznowienie stosowania L-asparaginazy w niższej dawce i/lub z dłuższymi odstępami między dawkami.</p> <p>W przypadku wystąpienia hiperglikemii ≥ 3 stopnia należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu uregulowania poziomu glukozy we krwi.</p> <p>W przypadku wystąpienia trójglicerydemii stopnia 4 należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu normalizacji.</p> <p>W przypadku podwyższenia poziomu bilirubiny powyżej 3,1 mg/dL należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu osiągnięcia poziomu $<2,0$ mg/dL.</p> <p>W przypadku podwyższenia poziomu AST lub ALT stopnia ≥ 3 należy wstrzymać stosowanie L-asparaginazy do czasu spadku nasilenia do stopnia 1. Jeżeli spadek nasilenia trwa do tygodnia, należy wznowić stosowanie L-asparaginazy, w przeciwnym przypadku należy trwale zaprzestać stosowania L-asparaginazy lub wznowić jej stosowanie z dokładnym monitorowaniem poziomu enzymów.</p>

Wg wytycznych, leczenie ALL u dzieci i dorosłych standardowo obejmuje trzy fazy: fazę indukcji (może być poprzedzona fazą przedleczenia), fazę konsolidacji/intensyfikacji oraz leczenie podtrzymujące. Stosowane protokoły różnią się w zależności od obecności chromosomu Filadelfia, wieku pacjenta oraz grupy ryzyka.

L-asparaginaza stosowana jest w ramach fazy indukcji oraz konsolidacji/intensyfikacji. Polskie wytyczne dotyczące leczenia dorosłych pacjentów (PTOK 2013) z ALL bez chromosomu Filadelfia zalecają stosowanie pegylowanej L-asparaginazy w ramach indukcji i konsolidacji (pacjenci poniżej 55 roku życia) lub tylko w ramach indukcji (pacjenci powyżej 55 roku życia). W przypadku obecności chromosomu Filadelfia wytyczne zalecają stosowanie L-asparaginazy (bez określenia typu) w ramach konsolidacji (pacjenci powyżej 55 roku życia) lub nie zalecają jej stosowania (pacjenci poniżej 55 roku życia).

Polskie wytyczne dotyczące leczenia pacjentów pediatrycznych z ALL (PTOK 2011) zalecają stosowanie natywnej L-asparaginazy *E.coli* u wszystkich pacjentów w ramach indukcji oraz reindukcji, a także w ramach wczesnej intensyfikacji u pacjentów z grup pośredniego i wysokiego ryzyka i konsolidacji u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Żaden z polskich dokumentów wytycznych nie odnosi się do kwestii reakcji alergicznych na L-asparaginazę/pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli* i stosowania kryzantaspazy.

Europejskie wytyczne EHA 2016 dotyczą identyfikacji klinicznej nadwrażliwości i cichej inaktywacji oraz postępowania w przypadku ich wystąpienia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości o stopniu nasilenia 2–4 lub cichej inaktywacji, należy zmienić typ asparaginazy. U pacjentów przyjmujących natywną L-asparaginazę *E. coli* można zmienić preparat na pegylowaną L-asparaginazę *E. coli* lub kryzantaspazę, a u pacjentów przyjmujących pegylowaną L-asparaginazę *E. coli* na kryzantaspazę.

Amerykańskie wytyczne (NCCN 2015) precyzyjnie określają kryteria wstrzymania/wznowy stosowania L-asparaginazy oraz zamiany pegylowanej L-asparaginazy na kryzantaspazę. Kryzantaspazę rutynowo stosuje się w drugiej linii u pacjentów, u których wystąpiły ogólnoustrojowe reakcje alergiczne lub anafilaksja po zastosowaniu pegylowanej L-asparaginazy. Reakcje niezwiązane z przeciwciałami neutralizującymi nie są wskazaniem do zmiany pegylowanej L-asparaginazy na kryzantaspazę.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, z których 2 przedstawiono w tabeli poniżej. Natomiast 1 opinia nie została dopuszczona do dalszych prac przez Prezesa Agencji z powodu zgłoszenia przez eksperta konfliktu interesów.

Przedmiotowe opinie ekspertów dotyczą pierwotnie wnioskowanego wskazania refundacyjnego, gdyż aktualnie wnioskowane wskazanie zawężono na końcowym etapie oceny (patrz rozdział 2.1. niniejszej AWA).

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych w pierwotnie wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. nadzw. dr hab. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej (woj. pomorskie)
Interwencje stosowane obecnie	„W I linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, niezmierniczego chłoniaka T- lub preB-komórkowego oraz w nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej – natywna postać L-asparaginazy <i>E.coli</i> stosowana jest u 100% dzieci. W przypadku wystąpienia alergii stosowana jest PEG-L-asparaginaza (Oncaspar), a w przypadku uczulenia na Oncaspar – Erwinia L-asparaginaza. Brak możliwości pełnego leczenia tych pacjentów bez możliwości stosowania wszystkich wysoce skutecznych leków, a preparaty L-asparaginazy nie są możliwe do zastąpienia.”	„Wszyscy chorzy z rozpoznaniem ALL są leczeni w Polsce przyjętym jako standard protokołem ALL IC 2009, w którym stosowana jest L-asparaginaza. Jako lek I rzutu stosuje się preparat natywną L-asparaginazą, jako lek II rzutu w przypadku alergii – postać pegylowaną, lecz gdy dochodzi do nawrotu alergii zmienia się preparat na Erwinase. W przypadku niemej inaktywacji – jako lek II rzutu zmienia się natywną L-asparaginazę na Erwinase.”
Interwencje, które mogą zostać zastąpione przez interwencje wnioskowaną	„Preparaty L-asparaginazy nie są możliwe do zastąpienia – brak możliwości pełnego leczenia tych pacjentów bez możliwości stosowania wszystkich wysoce skutecznych leków.”	„Na obecnym etapie wiedzy medycznej w przypadku wystąpienia niemej inaktywacji lub alergii na L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> zamiana na preparat pochodzenia roślinnego jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną. W niektórych ośrodkach na świecie Erwinase jest lekiem, który stosuje się już w I linii leczenia”.
Interwencje najtańsze	Jak w punkcie 1 (interwencje stosowane obecnie)	„Brak alternatywy przy stwierdzeniu niemej inaktywacji leku lub alergii”.
Interwencje najskuteczniejsze	Jak w punkcie 1 (interwencje stosowane obecnie). „We wszystkich opracowaniach dot. leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci stwierdza się wysoką skuteczność L-asparaginazy, a w razie alergii na postać natywną – Erwinia L-asparaginazy.”	„Opisany powyżej schemat z zastosowaniem kolejno różnych preparatów w leczeniu I, II i III linii zalecany w dostępnym piśmiennictwie.”
Interwencje rekomendowane w wytycznych	W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci obecnie jest rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej Protokół ALL IC BFM 2009. W leczeniu niezmierniczego chłoniaka T- i preB-komórkowego stosowany jest Protokół EURO-LB-02 rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej. W leczeniu nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej stosowany jest Protokół IntReAll 2010 rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej.	„Rekomendacje” przyjęty standardowo w Polsce przez Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej europejskie protokoły leczenia ALL: ALL IC-BFM 2009 oraz INTERFANT-06 dla niemowląt.”
	We wszystkich tych protokołach jednym z podstawowych leków jest L-asparaginaza i obowiązują przedstawione powyżej zasady jej stosowania.”	

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.02.2016 r. aktualnie w Polsce ze środków publicznych w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C.91.0 wg ICD-10 (ostra białaczka limfoblastyczna) finansowane są natywna i pegylowana L-asparaginaza. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Refundowane produkty lecznicze zawierające L-asparaginazę

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Natywna L-asparaginaza							
Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m	5 fiol.	5909990945528	1 933,20	2 029,86	2 029,86	bezpłatny	0
Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.	5909990945429	1 393,20	1 462,86	1 462,86	bezpłatny	0
Pegylowana L-asparaginaza							
Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol.a 5 ml	5909990950812	5 130,00	5 386,50	5 386,50	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2014 r. L-asparaginaza Erwinia w ICD-10: C91.0 we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna w przypadku wystąpienia nadwrażliwości lub działań niepożądanych uniemożliwiających leczenie z zastosowaniem L-ASP produkowanej przez *E.coli* oraz pegylowanej postaci L-ASP produkowanej przez *E. coli* znajduje się w wykazie substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranic na warunkach i w trybie określonych w art. 4 Ustawy Prawo farmaceutyczne. Zgodnie z Zarządzeniem NFZ 80/2014/DGL świadczenie, jakim jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną Erwinia L-asparaginaza - 100 j.m (kod świadczenia: 5.08.05.0000169), ma wartość punktową wynoszącą: 0,6563. Przed dniem ogłoszenia ww. rozporządzenia produkt leczniczy Erwinase w ALL był finansowany ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej.

Tabela poniżej przedstawia koszty refundacji natywnej i pegylowanej L-asparaginazy, a także kryzantaspazy (tej ostatniej od października 2014 roku, tj. po objęciu jej refundacją w ramach tzw. 'importu docelowego') w rozpoznaniu ICD-10 C91.0 w latach 2013-2015 na podstawie danych NFZ.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane w rozpoznaniu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) w latach 2013-2015 (I-X.) wg danych NFZ [pismo NFZ z dnia 24.02.2016 r., znak: DGL.036.11.2016 W.05009.PD]²

Nazwa produktu rozliczeniowego		2013 r.	2014 r.	2015 r.	Łącznie
Asparaginasum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1000 J.M.	Krotność rozliczonych produktów leczniczych	153 102,60	30 700,70	19 553,34	203 356,70
	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych	1 666 007,70	1 016 457,15	850 924,57	3 533 389,42
Pegasparagasum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 J.M.	Krotność rozliczonych produktów leczniczych	1 190 266,24	1 259 080,30	1 038 152,31	3 487 498,84
	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych	1 703 187,39	1 818 507,61	1 488 375,99	5 010 071,00
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Erwinia L-asparaginasum) - 100 J.M	Krotność rozliczonych produktów leczniczych	-	2 637,00	74 063,97	76 700,97
	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych	-	89 994,61	2 524 102,40	2 614 097,00

² po otrzymaniu wskazanego pisma z NFZ na podstawie konsultacji telefonicznych z jego autorem ustalono, że w zestawieniach przekazanych tym pismem może być błąd polegający na duplikacji zużycia Erwinase u niektórych pacjentów.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Skrócenie czasu leczenia/ brak kontynuacji leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy	„Osoby z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę z <i>E.coli</i> stanowią populację kwalifikującą się do chorób ultraradkich i nie mają oni obecnie dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji poza Erwinase.” „Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTM „nie istnieją technologie lekowe, które mogłyby być uznane za technologie alternatywne względem stosowania Erwinia L-asparaginazy”. „Eksperti kliniczni potwierdzają, że obecnie w warunkach polskich Erwinia L-asparaginaza (Erwinase) jest jedyną dostępną opcją leczenia dla pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez <i>E.coli</i> ”. „Również Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. J. Kowalczyk, potwierdził, że nie istnieje obecnie żadna alternatywa terapeutyczna dla dzieci z nadwrażliwością na <i>E.coli</i> L-asparaginazę (natywną i pegylowaną).”	Komparator wybrano poprawnie dla wnioskowanej populacji pacjentów.

W wytycznych polskich u dorosłych zaleca się rozpoczynanie leczenia polichemioterapią z L-asparaginazą pegylowaną, natomiast leczenie dzieci – z L-asparaginazą natywną. Wytyczne jednak nie precyzują sposobu postępowania po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na stosowaną L-asparaginazę.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję i specjalizujących się w leczeniu dzieci z ALL, produkt leczniczy Erwinase stosuje się aktualnie po wystąpieniu alergii na natywną, a następnie pegylowaną L-asparaginazę, czyli w III linii leczenia. Ponadto jeden z nich wskazał, że stosuje się go również w przypadku niemej inaktywacji po natywnej L-asparaginazie, czyli w II linii leczenia. Warto zwrócić uwagę, że obecnie w Polsce brak jest centralnego programu monitorowania cichej inaktywacji, a ocenę aktywności L-asparaginazy prowadzi się w dwóch ośrodkach (Łodzi i Gdańsku). Jako technologię najtańszą eksperci podali brak alternatywy dla produktu leczniczego Erwinase. Jeden z ekspertów za najskuteczniejsze postępowanie uznał stosowanie produktu leczniczego Erwinase po wystąpieniu alergii na natywną L-asparaginazę, czyli w II linii leczenia. Natomiast drugi nie odniósł się do tej kwestii precyzyjnie. Jednocześnie eksperci zwrócili uwagę, że w przypadku braku dostępu do produktów leczniczych zawierających L-asparaginazę nie ma możliwości ich zastąpienia i pełnego leczenia tych pacjentów.

Podsumowując, na podstawie dostępnych informacji, można wskazać, że komparatorem dla produktu leczniczego Erwinase stosowanego wraz z polichemioterapią u pacjentów z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości (alergii klinicznej lub „cichej inaktywacji”) na pegylowaną L-asparaginazę jest brak kontynuacji L-asparaginazy w polichemioterapii.

Warto także zwrócić uwagę, że aktualnie produkt leczniczy Erwinase jest finansowany ze środków publicznych, we wskazaniu zawierającym się we wnioskowanym, w ramach tzw. ‘importu docelowego’ (patrz rozdział 3.5. niniejszej AWA). W analizie wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy w wariantcie podstawowym nie rozpatrywano braku kontynuacji leczenia L-asparaginazą jako opcji, która zastąpi wnioskowaną interwencję. Opcję taką rozpatrywano dopiero w wariantcie dodatkowym, który wnioskodawca określił jako ‘hipotetyczny’. W wariantcie podstawowym AWB uwzględniono natomiast zmianę sposobu finansowania ocenianego produktu leczniczego (patrz rozdział 6 niniejszej AWA).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej (AKL) była odpowiedź na pytanie, czy kontynuacja leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza) będącego składnikiem terapii złożonej (polichemioterapii) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), u których wystąpiła nadwrażliwość (definiowana jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli*.

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – oceniana interwencja

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną (dorośli, dzieci), u których wystąpiła nadwrażliwość (definiowana jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i>	Pacjenci leczeni w ramach I linii leczenia kryzantaspazą	Populacja zgodna z tą określoną we wnioskowanym wskazaniu.
Interwencja	Erwinase (kryzantaspaza) podawana jako składnik polichemioterapii (nie określono protokołu leczenia) w dawce 10 000-25 000 IU/m ² domięśniowo lub dożylnie co najmniej raz w tygodniu	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Kryteria zawierają się w tych określonych w ChPL Erwinase (dawka 25 000 j.m./m ² podawana trzy razy w tygodniu przez 2 tygodnie w ramach zastąpienia każdej dawki pegylowanej L-ASP lub każdego kursu leczenia L-ASP). Jednocześnie w ww. ChPL poinformowano, że leczenie można dodatkowo dopasować do protokołu lokalnego.
Komparatory	Nie określono	-	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Nadir aktywności L-asparaginazy (<i>Nadir serum asparaginase activity</i>, NSAA); Całkowita remisja choroby (<i>complete continous remission</i>, CCR); Wznowa choroby (<i>relapse</i>); Czas do wznowy choroby (<i>time to relapse</i>, TTR); Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>event free survival</i>, EFS); Przeżycie wolne od choroby (<i>disease free survival</i>, DFS); Przeżycie wolne od wznowy choroby (<i>reccurence fre survival</i>, RFS); Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>, OS); Bezpieczeństwo. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia np. farmakokinetyka, immunogenność	Nie uwzględniono jakości życia pacjentów. Warto też zwrócić uwagę, że NSAA jest surogatem. Terapia L-asparaginazą ma na celu trwałe obniżenie stężenia asparaginy w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjenta. Przyjęto, że uzyskanie aktywności L-ASP >0,1 IU/ml (100 U/l) odpowiada pożądanej deplecji asparaginy [Walenciak 2014]. W APD wnioskodawcy podano, że zapewnienie trwałej deplecji asparaginy przekłada się na optymalny efekt terapeutyczny.
Typ badań	Prospektywne badania kliniczne, w których celem badania była ocena skuteczności/ bezpieczeństwa Erwinase	Badania retrospektywne	Brak uwag.
Inne kryteria	Prace opublikowane w formie pełnotekstowej	Prace, których wyniki dostępne są jedynie w formie abstraktów, posterów konferencyjnych, listów	Brak uwag.

* „obok badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, zdecydowano się również przedstawić wyniki dwóch prac Vrooman 2010 oraz Vrooman 2013, w których eksperymentalne protokoły leczenia zakładały podawanie Erwinase po wystąpieniu nadwrażliwości na natywną L-asparaginazę, celem takiego postępowania przy założeniu, iż pomiędzy L-aspa produkowanymi przez *E.coli* zachodzą reakcje

nadwrażliwości, to istnieje prawdopodobieństwo, iż podanie Erwinase® po natywnej *E.coli* stanowi korzystniejszą opcję terapeutyczną minimalizując ryzyko reakcji nadwrażliwości. Badania te są szczególnie ważne, gdyż po pierwsze wskazują na istotną korzyść z monitorowania skuteczności L-aspa w czasie rzeczywistym (Vrooman 2013) oraz iż wystąpienie reakcji nadwrażliwości i zmiana leczenia na Erwinase® pozwala na uzyskanie równie zadowalających efektów leczenia, jak w grupie chorych, u których w całym czasie leczenia nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-aspa (Vrooman 2010)."

Ponadto, w analizie wnioskodawcy chcąc „zobrazować skalę niezaspokojonej potrzeby medycznej w przypadku braku finansowania/dostępu do produktu leczniczego Erwinase” zdecydowano się przeprowadzić przegląd doniesień naukowych, aby określić, „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” (tzw. przegląd dla komparatora). W tym celu wyszukiwano badania prospektywne lub retrospektywne, dostępne w pełnym tekście dotyczące L-asparaginazy stosowanej zgodnie z zaplanowanym protokołem leczenia (pełna liczba dawek) w porównaniu do podania mniejszej niż przewidywana liczba dawek L-asparaginazy lub przedwczesnego przerwania leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy w populacji pacjentów z ALL (dzieci, dorośli), w których oceniano następujące punkty końcowe: CCR, wznowa choroby, TTR, EFS, DFS, RFS OS, bezpieczeństwo.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wyszukiwanie dowodów naukowych wykonano zgodnie z polskimi wytycznymi HTA. W celu odnalezienia niezależnych raportów HTA i przeglądów systematycznych przeszukano bazy: Medline (przez PubMed), EMBASE, Cochrane Library, CRD (Center for Reviews and Dissemination). Aby odnaleźć badania pierwotne przeszukano bazy: Medline (przez PubMed), EMBASE, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov>. Ostatnie wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 22.10.2015 r.

Strategię wyszukiwania zbudowano poprawnie z użyciem słów kluczowych dla populacji i interwencji. Skonstruowano ją „w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (Medical Subject Headings) i Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.”

Selekcję informacji przeprowadzono zgodnie z polskimi wytycznymi HTA. Selekcję publikacji wykonano dwuetapowo, najpierw na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji. Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Natomiast zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji (angielski, niemiecki, francuski lub polski) oraz statusu publikacji. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM. Selekcji badań wtórnych i pierwotnych dokonywano niezależnie przez 2 analityków. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między nimi.

W analizie wnioskodawcy nie poinformowano, że konsultowano się z ekspertami klinicznymi, w celu odnalezienia dodatkowych dowodów naukowych. Takie postępowanie nie jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. W dyskusji analizy wnioskodawcy podano jedynie informację, że w ramach „badania ankietowego poproszono ekspertów medycznych zajmujących się leczeniem ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce, o wskazanie publikacji, w których autorzy analizowali wpływ skróconego czasu leczenia L-asparaginazą na wyniki terapii w omawianej populacji.” W przytoczonym rozdziale poinformowano również, że „w celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy przeanalizowano także piśmiennictwo doniesień naukowych (artykuły poglądowe).” Warto zwrócić uwagę, że takie informacje powinny się znaleźć w opisie metodyki analizy wnioskodawcy.

Odnaleziono również drobne niezgodności, tj. w rozdziale 1.4.3. analizy klinicznej wnioskodawcy poinformowano, że w wyniku wyszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 21 publikacji, natomiast w diagramie QUOROM oraz tab. 63 podano, że było ich 23.

Do analizy „dla komparatora” nie powinno się włączyć badania Ogawa 2005, gdyż nie spełniało ono kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego (badanie dostępne w postaci abstraktu). W związku z powyższym nie uwzględniono tego badania w niniejszej AWA.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolno-aktualizujące w celu oceny wnioskowanej technologii lekowej w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library w dniu 26.01.2016 r. (aktualizacja w dniu 09.03.2016 r.). W wyniku wyszukiwania własnego nie odnaleziono innych badań, niż te które uwzględniono w analizie wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 pierwotnych badań, w których oceniono skuteczność i/lub bezpieczeństwo kryzantaspazy, w tym:

- 4 badania jednoramienne (Salzer 2013, Tong 2014, Vrooman 2015, Plourde 2014) w populacji chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę *E. coli*,
- 2 badania z grupą kontrolną: u pacjentów z ALL, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę *E. coli* w porównaniu do grupy pacjentów, u których nie wystąpiła taka reakcja (Vrooman 2010) oraz u pacjentów z ALL z reakcją nadwrażliwości na L-asparaginazę *E. coli* (Vrooman 2013).

Trzy z ww. badań (Salzer 2013, Tong 2014, Vrooman 2015) obejmowało populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem. Dwa badania (Vrooman 2010, Vrooman 2013³) oceniało produkt leczniczy Erwinase w innym wskazaniu niż wnioskowane (czyli po wystąpieniu nadwrażliwości na natywną L-asparaginazę), w związku z czym nie przedstawiono ich w niniejszej AWA. Wyniki z tych badań przedstawiono w rozdziale 4.1.2.3., 4.1.2.4. i 4.2.1.1. AKL wnioskodawcy. Natomiast badanie Plourde 2014 uwzględniało szerszą populację chorych niż to wynika z wnioskowanego wskazania, tj. pacjentów po wystąpieniu nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę.

Ponadto w przeglądzie uwzględniono 4 badania retrospektywne, w tym 1 abstrakt (Larson 1998, Silverman 2001, Storrington 2009, Ogawa 2005) dotyczące wpływu zmniejszenia liczby dawek L-asparaginazy na wyniki pacjentów w leczeniu ALL.

W AKL wnioskodawcy „dodatkowo zdecydowano się przedstawić zidentyfikowane w ramach przeglądu niesystematycznego prace dotyczące wpływu intensyfikacji leczenia L-asparaginazami na wielkość uzyskiwanych efektów zdrowotnych”. Poinformowano, że nie włączono ich do analizy podstawowej ze względu na „nieadekwatny cel badania”. Niniejsze 4 badania nie odnosiły się do wnioskowanej populacji – pacjenci stosowali kryzantaspazę w I linii leczenia, z powodu braku dostępności L-asparaginazy *E. coli* (Pession 2005, Rizzari 2001) lub uwzględniały efekt L-asparaginazy, bez wyszczególnienia wyników dla kryzantaspazy (Amylon 1999, Sallan 1983). Warto też zwrócić uwagę, że w badaniu Amylon 1999 i Pession 2005 przed kryzantaspazą podawano natywną postać leku (Elspar, Crasnitin), co nie zawiera się we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym nie przedstawiono danych dla ww. badań w przedmiotowej AWA.

³ W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki z badania Vrooman 2013 dla osób, którym zmieniono leczenie z natywnej L-asparaginazy *E. coli* na kryzantaspazę. Natomiast w publikacji tego badania poinformowano, że pacjenci mogli zmienić leczenie na: kryzantaspazę w sytuacji wystąpienia reakcji nadwrażliwości na L-asparaginazę *E. coli* lub PEG L-asparaginazę w sytuacji alergii lub niedostępności kryzantaspazy. W publikacji podano wyniki ogólnie dla pacjentów, którzy zmienili leczenie L-asparaginazą *E. coli* na inny produkt L-asparaginazy, bez rozróżnienia, którego dokładnie dotyczą, co stanowi ograniczenie tego badania.

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – oceniana interwencja

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania obejmujące populację pacjentów zgodną z wnioskowanym wskazaniem (z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na pegylowaną L-asparaginazę)			
<p>Salzer 2013 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> EUSA Pharma, National Institute of Health</p>	<p>Jednoramiennie, prospektywne badanie kliniczne, wieloośrodkowe (n=31), narodowe (Stany Zjednoczone). <u>Ocena wg AOTMiT:</u> IV A. <u>Hipoteza:</u> NSSA po 48 godzinach $\geq 0,1$ IU/ml u $\geq 70\%$ pacjentów vs osiągnięcie tego celu u 50% pacjentów. <u>Interwencja:</u> Kryzantaspaza: 25 000 IU/m² x 6 i.m. w poniedziałek/środa/piątek, przez 2 tygodnie, w zastępstwie za każdą pozostałą dawkę PEG L-asparaginazy. <u>Okres leczenia:</u> Czas przewidziany protokołem leczenia (nie podano).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku >1 i <30 lat, u których wystąpiła alergia stopnia ≥ 2 (wg. NCI CTCAE) na PEG L-asparaginazę i którym pozostał ≥ 1 cykl terapii L-asparaginazą w ramach stosowanego protokołu leczenia (COG ALL). <u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali Erwinase lub u których w wywiadzie stwierdzono zapalenie trzustki stopnia ≥ 2. <u>Liczba pacjentów:</u> 59, 58 otrzymało L-asparaginazę <i>Erwinia</i>.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> I-rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 48 godzinach $\geq 0,1$ IU/ml, II-rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 72 godzinach $\geq 0,1$ IU/ml. <u>Bezpieczeństwo</u> Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia kryzantaspazą.</p>
<p>Tong 2014a, Tong 2014b <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Kika Foundation, EUSA Pharma, National Institute of Health, National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities</p>	<p>Jednoramiennie, prospektywne badanie kliniczne, wieloośrodkowe (n=2 dla PEG L-asparaginazy i n=7 dla kryzantaspazy), narodowe (Holandia). W publikacji przedstawiono wyniki z dwóch badań: dla PEG L-asparaginazy i dla kryzantaspazy. <u>Ocena wg AOTMiT:</u> IV A. <u>Hipoteza:</u> brak danych. <u>Interwencja:</u> Indukcja: natywna L-asparaginaza <i>E.coli</i>: 5 000 IU/m²/dawkę, co 3 dni (8 dawek). Intensyfikacja: PEG L-asparaginaza (lek I linii): 2 500 IU/m²/dawkę co drugi tydzień (15 dawek). W przypadku alergii lub cichej inaktywacji PEG L-asparaginazę zamieniano na kryzantaspazę (lek II linii): 20 000 IU/m² i.v. trzy razy w tygodniu. W przypadku wysokiego poziomu aktywności (72 h poziom ≥ 100 U/l) zredukowano częstość jej podawania do dwóch razy w tygodniu. <u>Okres leczenia:</u> do zakończenia przewidzianego protokołem 30 tyg. okresu podawania L-asparaginazy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku od 1 do 18 roku życia z nowozdiagnozowaną ALL w fazie intensyfikacji, otrzymujący schemat DCOG ALL-10. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano. <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> 89 w badaniu dla PEG L-asparaginazy, 59 w badaniu dla kryzantaspazy, z czego 25 uczestniczyło wcześniej w badaniu z PEG L-asparaginazą. </p>	<p><u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> Nadir aktywności PEG L-asparaginazy w 0, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 24, 26 i 28 tyg. oraz 1 tydzień po podaniu leku w tyg. 3., 9., 15. i 25 oraz poziom asparaginy, kwasu asparaginowego, glutaminy i kwasu glutaminowego w 0, 2, 4, 14 i 24 tyg. terapii PEG L-asparaginazy. Nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy (NSAA) $\geq 0,1$ IU/ml po 48 h, 72 h i $\geq 0,02$, $\geq 0,05$ lub $\geq 0,01$ IU/ml po pierwszych 2 tygodniach terapii, a następnie co 4 tyg., przeciwciała anty-natywna <i>E.coli</i>, antyPEG, anty-<i>Erwinia</i> L-asparaginaza. <u>Bezpieczeństwo</u> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia PEG L-asparaginazą oraz kryzantaspazą, wystąpienie cichej inaktywacji. </p>

<p>Vrooman 2015 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Jazz Pharmaceuticals</p>	<p>Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, otwarte, narodowe (Stany Zjednoczone), wieloośrodkowe (n=10). <u>Ocena wg AOTMiT:</u> IV A. <u>Hipoteza:</u> brak danych. <u>Interwencje:</u> L-asparaginaza <i>Erwinia</i>: 25 000 IU/m² i.v. we wlewie trwającym 1 h w schemacie poniedziałek/środa/piątek, przez 2 kolejne tygodnie (6 dawek=1 cykl), w zastępstwie za każdą pozostałą dawkę PEG-L-asparaginazy. <u>Okres leczenia:</u> Do zakończenia przewidzianego protokołem leczenia okresu podawania L-asparaginazy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku ≥ 1 do ≤ 30 roku życia przechodzący terapię w związku z nowozdiagnozowaną ALL lub LBL, u których wystąpiła nadwrażliwość stopnia ≥ 2 na PEG-L-asparaginazę. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali Erwinase lub u których w wywiadzie stwierdzono: zapalenie trzustki stopnia ≥3, zakrzepicę wymagającą podania antykoagulantów, krwawienie związane z leczeniem L-asparaginazami. <u>Liczba pacjentów:</u> 30.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> I-rzędowe: • nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 48 godzinach ≥0,1 IU/ml, II-rzędowe: • nadir aktywności kryzantaspazy (NSAA) w surowicy po 72 godzinach ≥0,1 IU/ml, • przeciwciała przeciwko Erwinase. <u>Bezpieczeństwo</u> Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia kryzantaspazą.</p>
<p>Badania obejmujące szerszą populację pacjentów niż z wnioskowanym wskazaniem (z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę)</p>			
<p>Plourde 2014 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> EUSA Pharma (międzynarodowy oddział Jazz Pharmaceuticals, plc).</p>	<p>Badanie <i>compassionate-use</i>, narodowe (USA), wieloośrodkowe (n=179). <u>Ocena wg AOTMiT:</u> IV A. <u>Hipoteza:</u> brak danych. <u>Interwencje:</u> Kryzantaspaza: 25 000 IU/m² trzy razy w tygodniu w schemacie poniedziałek/środa/piątek przez okres dwóch tygodni w celu zastąpienia jednej dawki PEG-L-asparaginazy lub 25 000 IU/m² w stosunku 1:1 w celu zastąpienia brakującej dawki natywnej L-asparaginazy <i>E.coli</i>. <u>Okres leczenia:</u> Do zakończenia przewidzianego protokołem leczenia okresu podawania L-asparaginazy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z ALL lub LBL, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości (w stopniu co najmniej 2) na L-asparaginazę <i>E.coli</i>. <u>Kryteria wykluczenia:</u> kobiety w ciąży, karmiące piersią, z potwierdzoną w wywiadzie historią nadwrażliwości na kryzantaspazę oraz pacjenci, u których stwierdzono w wywiadzie zapalenie trzustki. <u>Liczba pacjentów:</u> 1 368.</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> Nadwrażliwość, miejscowa reakcja nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, zakrzepica, krwotoki, podwyższony poziom aminotransferaz, zapalenie trzustki, hiperglikemia.</p>

EFS – definiowano jako czas od diagnozy do wystąpienia pierwszego zdarzenia (niepowodzenie indukcji, zgon podczas indukcji, zgon podczas remisji lub nawrotu) wg Vrooman 2010.

Poniżej podano ogólną charakterystykę badań „dla komparatora” – skrócenie czasu podawania/liczby dawek L-asparaginazy.

W badaniu Larson 1998 oceniono, czy zmniejszenie liczby planowanych protokołem leczenia dawek L-asparaginazy (L-ASP) lub objawowa reakcja nadwrażliwości na L-ASP, neutralizując jej aktywność biologiczną, mają wpływ na uzyskanie mniejszych efektów leczenia (skrócenie czasu trwania remisji). Do analizy retrospektywnej włączono 141 pacjentów w wieku 16-74 lat z ALL z kompletnymi danymi, którzy ukończyli pierwsze 12 tygodni zaplanowanego w protokole leczenia CALGB 8811. L-ASP podawano podskórnym w dawce 6 000 IU/m² 2x na tydzień – 6 dawek podczas indukcji remisji (cykl I – 4 tygodnie) i we wczesnej intensyfikacji leczenia – 4 dawki (cykl II A: 4 tygodnie), a następnie ponownie 4 dawki (cykl II B: 4 tygodnie). Po wystąpieniu łagodnych miejscowych reakcji (stopień 1-2 wg NCI-CTC) pacjenci kontynuowali otrzymywanie L-ASP *E.coli*, czasem po premedykacji lekami przeciwhistaminowymi. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości na L-ASP *E.coli* (stopień 3-4) lekarz mógł zmienić leczenie na kryzantaspazę lub zaprzestać dalszego leczenia. W niektórych przypadkach łagodnych reakcji nadwrażliwości lekarze także zmieniali leczenie na kryzantaspazę, a takie sytuacje traktowano jako wystąpienie ciężkich reakcji dla celów tej analizy.

Do analizy retrospektywnej badania RCT Silvermann 2001 włączono 352 pacjentów w wieku 0-18 lat z ALL, którzy żyli i którzy mieli całkowitą remisję 40 tygodni po diagnozie (potencjalnie mogli otrzymać wszystkie 30 tygodni leczenia L-ASP), żeby określić czy alergia i/lub nietolerancja L-ASP wpływa na późniejsze wyniki. Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z zapisami protokołu DFCl 91-01. W kontekście zastosowanego leczenia L-ASP jednym z celów leczenia była weryfikacja hipotezy, czy podawanie pegylowanej L-ASP zamiast natywnej L-ASP *E.coli* wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania reakcji nadwrażliwości. W tym celu pacjentów przydzielono losowo do grupy chorych przyjmujących L-ASP *E.coli* w dawce 25 000 IU/m² i.m. co tydzień (30 podań) przez 30 tygodni fazy intensyfikacji leczenia (z powodu braku dostępności pegylowanej L-ASP w Kanadzie 127 pacjentów przydzielono bez randomizacji do tej grupy) oraz pegylowanej L-ASP w dawce 25 000 IU/m² i.m. co dwa tygodnie (15 podań) przez 30 tygodni fazy intensyfikacji leczenia. W przypadku wystąpienia łagodnej reakcji nadwrażliwości na natywną L-ASP *E.coli* pacjentom zmieniano leczenie na pegylowaną L-ASP *E.coli* i na odwrót. W przypadku wystąpienia kolejnego zdarzenia alergicznego pacjentom zmieniano leczenie na kryzantaspazę (25 000 IU/m² na dawkę).

Badanie prospektywne Storing 2009 obejmowało 85 pacjentów w wieku 18-60 lat z ALL leczonych zmodyfikowanym protokołem leczenia DFCl 91-01. Zgodnie z tym schematem kryzantaspazę podawano w fazie indukcji remisji trwającej 4 tygodnie (jedna dawka: 25 000 IU/m² i.m., co tydzień w 4. dniu tygodnia) oraz w fazie intensyfikacji leczenia trwającej 30 tygodni (w dawce 12 500 IU/m² i.m. w dniach 1, 8, 15 na każdy cykl leczenia (21 dni)). W ramach badania przeprowadzono analizę czynników prognostycznych (m.in.: przyjęcie <80% i ≥80% dawek L-ASP w stosunku do zaplanowanych w leczeniu), dla RFS i OS.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 5.2. AKL wnioskodawcy (wpływ intensyfikacji leczenia L-asparaginazą na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania, w których oceniono efektywność kliniczną produktu leczniczego Erwinase we wnioskowanym wskazaniu to 3 badania (Salzer 2013, Tong 2014, Vrooman 2015) prospektywne, jednoramienne, stanowiące dowody naukowe o niskim poziomie wiarygodności (IV A wg AOTMiT). Natomiast w badaniu Plourde 2014 oceniono bezpieczeństwo w/w produktu w szerszej populacji chorych niż to wynika z wnioskowanego wskazania, tj. pacjentów po wystąpieniu nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę. Było to także badanie prospektywne, jednoramienne (IV A wg AOTMiT).

Wszystkie ww. badania obejmowały populację pediatryczną (zakres: od 1 do 18 roku życia). Mediana wieku wynosiła od 6,5 lat (Vrooman 2010) do 10,5 lat (Salzer 2013). Tylko do 1 badania (Plourde 2014) włączono zarówno dzieci, jak i dorosłych. W badaniu tym 82% chorych było w wieku <16 lat, 16% między 16-40 lat, 1% ≥40 lat, a dla 1% brakowało informacji na ten temat. W 2 badaniach po 3% pacjentów miało LBL lub niespecyficznego chłoniaka, dodatkowo w 1 z nich poinformowano, że 1% chorych miał inną chorobę niż białaczka czy chłoniak. Ponadto w 1 badaniu (Plourde 2014) dla 5% pacjentów brakowało informacji o chorobie. W 2 badaniach podano, że populację stanowiły w większości osoby rasy białej (77,6-83%), w pozostałych publikacjach nie odniesiono się do tej kwestii. We wszystkich badaniach poinformowano, że większy odsetek chorych stanowili chłopcy (zakres: 58,6-63,4%) niż dziewczynki (zakres: 36-41,4%). We wszystkich badaniach podawano kryzantaspazę po wystąpieniu alergii klinicznej na wcześniej stosowaną pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E.coli*, tylko w 1 badaniu (Tong 2014) poinformowano, że podawano oceniany lek po wystąpieniu cichej inaktywacji. W większości badań kryzantaspaza była dawana pacjentom z alergią ≥2 stopnia wg NCI-CTC AE. W 1 badaniu (Tong 2014) przy przedstawieniu charakterystyki populacji podano, że pacjenci przyjmujący pegylowaną L-asparaginazę *E. coli* mieli reakcję nadwrażliwości od stopnia 1-3 wg NCI-CTC AE.

W 2 badaniach kryzantaspaza była podawana przez 2 kolejne tygodnie – 6 dawek (Salzer 2013, Vrooman 2015), a w 1 badaniu w trakcie intensyfikacji leczenia (do 30 tygodnia zaplanowanej terapii; Tong 2014). W 1 badaniu (Plourde 2014) poinformowano, że oceniana technologia była podawana pacjentom przez 2 kolejne tygodnie leczenia po wcześniejszym otrzymywaniu pegylowanej L-asparaginazy lub do zakończenia leczenia u pacjentów wcześniej otrzymujących natywną L-ASP. W większości badań kryzantaspazę podawano w dawce 25 000 IU/m² domięśniowo lub dożylnie 3 razy w tygodniu, a w 1 badaniu (Tong 2014) – 20 000 IU/m² 2-3 x w tygodniu. Dodatkowo w 1 badaniu (Plourde 2014) podano, że 1% chorych otrzymywał lek podskórnym, a dla 6% brakowało takich danych. W badaniu Salzer 2013 pacjenci przyjęli medianą 3 cykle (zakres 1-9) kryzantaspazy, a wcześniej medianą 3 dawki (zakres: 1-5) pegylowanej L-ASP. Do oceny leczenia włączono 55 pacjentów, z czego 44 (80%) zakończyło wszystkie pozostałe cykle terapii-L-asparaginazą. W badaniu Tong 2014 w pierwszych 2 tygodniach leczenia wszyscy pacjenci otrzymali 6 dawek kryzantaspazy. Od 57 pacjentów bez reakcji nadwrażliwości na kryzantaspazę oceniono 231 próbek podczas pierwszych 2 tygodni terapii i 213 próbek

⁴ W badaniu Plourde 2014 podano, że dla 1% pacjentów brakowało informacji na temat płci.

między 6-30 tygodniem leczenia. W badaniu Vrooman 2015 cykl 1. (6 dawek) zakończyło 87% pacjentów (26/30), w cyklu tym 3 pacjentów przerwało leczenie kryzantaspazą z powodu nadwrażliwości a 1 z powodu zapalenia trzustki. Z 26 pacjentów, którzy zakończyli cykl 1., 1 pacjent odmówił dalszego leczenia po 4 cyklach a 1 wycofano po 2 cyklach (zaktualizowany formularz zgody nie był oferowany po zmianie protokołu). Dodatkowo 8 pacjentów wycofano z badania z powodu działań niepożądanych: 7 z reakcją oznaczoną jako reakcja nadwrażliwości (w tym 1 jako pokrzywka) i 1 z zapaleniem trzustki. Badanie zakończyło 53% pacjentów (16/30) z pełnymi cyklami zaplanowanego leczenia L-asparaginazą, otrzymując 6-30 całkowitych dawek (1-5 cykli) kryzantaspazy. W badaniu Plourde 2014 1 368 pacjentów otrzymywało kryzantaspazę, z czego ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u 940 (68,7%) chorych (miało kompletne raporty działań niepożądanych i/lub formularze raportujące przypadki badania - CRF). 893 pacjentów miało uzupełnione całkowicie CRF, 693 z nich (77,6%) zakończyło wszystkie zaplanowane dawki kryzantaspazy, 188 chorych (21,1%) nie zakończyło zaplanowanej terapii, a 12 osób (1,3%) nie miało podanego powodu zakończenia leczenia.

Badania „dla komparatora” (Larson 1998, Silvermann 2001, Storrington 2009) są analizami retrospektywnymi, czyli stanowią niski poziom dowodów naukowych (IVB wg oceny AOTMIT).

Tylko w dwóch z tych badań istniała możliwość zmiany stosowanej L-asparaginazy na inną. W badaniu Silverman 2001 pacjentów z ALL przyjmujących pegylowaną L-ASP porównano do chorych otrzymujących natywną L-ASP, w przypadku wystąpienia łagodnej reakcji nadwrażliwości preparat mógł być zmieniony krzyżowo, a w przypadku kolejnej reakcji – na kryzantaspazę. W badaniu Larson 1998 pacjenci doświadczający ciężkiej, a czasem łagodnej reakcji nadwrażliwości na L-ASP *E.coli* zmieniali leczenie na kryzantaspazę. W badaniu Storrington 2009 nie podano informacji o możliwości zmiany preparatu L-ASP.

W badaniu Silverman 2001 pacjenci z ≥ 1 reakcją alergiczną na L-ASP stanowili tylko 19% (n=8) populacji, która przyjmowała L-ASP przez krótszy okres. W badaniu Larson 1998 21 (15%) pacjentów doświadczyło ciężkiej reakcji nadwrażliwości i 20 z nich zmieniło leczenie na kryzantaspazę. W badaniu Storrington 2009 33,3% (n=4) pacjentów miało reakcję nadwrażliwości na kryzantaspazę.

W badaniu Larson 1998 według protokołu leczenia L-ASP wycofywano z powodu wystąpienia działań niepożądanych w stopniu umiarkowanym-ciężkim lub jeżeli pacjent był zbyt chory do otrzymywania więcej chemioterapii w określonym czasie. W badaniu Silverman 2001 z 43 pacjentów, którzy otrzymywali L-ASP przez mniej niż 25 tygodni – 37 (86%) doświadczyło toksyczności związanej z ograniczeniem dawki ASP, w tym zapalenia trzustki (39%), alergii na ≥ 1 preparat L-ASP (19%), krwawienia/zakrzepicy CUN (12%), zakrzepicy żył głębokich nie-CUN (7%), hiperglikemii (5%), hiperlipidemii (2%), zapalenia wątroby (2%). 6 chorych (14%) otrzymało ograniczoną terapię L-ASP z innych przyczyn, w tym 2 – toksyczności niewyraźnie związanej z L-ASP (parestezje i sepsa), 2 – zmian nieokreślonych w protokole, 2 – nieznanymi. W badaniu Storrington 2009 12 pacjentów otrzymało mniej dawek L-ASP niż zaplanowano z powodu nietolerancji (nadwrażliwość (n=4), zapalenie trzustki (n=4), pogorszenie stanu ogólnego (n=4)).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„W odniesieniu do przeglądu badań prezentujących efektywność kliniczną kryzantaspazy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy produkowane przez *Escherichia coli* zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań wskazujących na efektywność kliniczną Erwinase® we wnioskowanej populacji dorosłych, jednakże należy wziąć pod uwagę, iż bazując na oszacowaniach przeprowadzonych w analizie wpływu na budżet, że dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia Erwinase® podawanej jako II linia leczenia po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na PEG-L-asparaginazę jest niewiele (10 przypadków), dlatego też zebranie odpowiednio licznej grupy pacjentów do badania jest utrudnione;
- Brak badań wskazujących na efektywność kliniczną Erwinase® w populacji nawrotowej, podobnie jak w przypadku pacjentów dorosłych liczebność tej grupy jest niewielka stąd trudności w zaprojektowaniu wiarygodnego badania;
- Brak badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu oceniających skuteczność kryzantaspazy w dawce 10 000 IU/m² (dawka ta stosowana jest w protokole ALL-IC BFM 2009 w Polsce).”

„W odniesieniu do odrębnego przeglądu badań opisujących wpływ zmniejszonej liczby dawek L-asparaginazy niż zakładano w ramach protokołu leczenia na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych, ograniczenia są związane przede wszystkim z charakterem dostępnych danych naukowych:

- do przeglądu włączono dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji – zidentyfikowane dowody naukowe obejmowały jedynie badania retrospektywne nisko klasyfikowane w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych; jednakże biorąc pod uwagę standardy etyczne obowiązujące w leczeniu nowotworów, zaprojektowanie badania, w którym jedna grupa celowo zostałaby pozbawiona jednej z najskuteczniejszych opcji terapeutycznej w historii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej jaką jest L-asparaginaza, celem wykazania jaki wpływ będzie mieć zmniejszenie liczby

dawk L-asparaginazy na wielkość uzyskanych efektów terapeutycznych byłoby wysoce nieetyczne. W niniejszej analizie w ramach wstępu przedstawiono krótko wyniki pierwszych badań klinicznych z udziałem L-ASPA jak również w ramach przeglądu (niesystematycznego) wybrane badania o najwyższym poziomie wiarygodności oceniające wpływ intensyfikacji leczenia L- L-asparaginazą na wielkość efektów zdrowotnych. Wyniki tych prac jednoznacznie wskazują jak kluczową rolę w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej pełni L-asparaginaza;

- Liczebność chorych w tych pracach zwłaszcza po stronie skróconego leczenia była niska, co skutkowało brakiem istotnych statystycznie różnic. Przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości na wszystkie dostępne formy L-asparaginazy (w tym Erwinase®) są niezwykle rzadkie, co determinuje i jednocześnie tłumaczy małą liczebność chorych w badaniach;
- Powodem nieprzyjęcia wszystkich dawek leku w grupie chorych, u których obserwowano skrócenie liczby podań L-asparaginazy były w równym stopniu reakcje nadwrażliwości oraz inne zdarzenia niepożądane (zapalenie trzustki, zakrzepica);
- Jako potencjalne ograniczenie przeglądu badań dla komparatora można również wskazać nie włączenie publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy ze względu brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W badaniach skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii medycznej oceniano na podstawie surogatu, tj. NSAA.
- W badaniach punkty końcowe analizowano dla różnie określonych populacji. Parametry laboratoryjne oceniano u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę kryzantaspazy oraz spełniali inne kryteria, np.: dostępne próbki krwi uzyskano dla leczenia zgodnego z protokołem odnośnie dawki i dnia podania, a ich oceny dokonano we właściwym dniu zgodnym z planem (Salzer 2013, Vrooman 2015) lub też u wszystkich pacjentów, którzy nie rozwinęli reakcji nadwrażliwości na kryzantaspazę (Tong 2014). Ocenę bezpieczeństwa wykonywano w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę kryzantaspazy (Salzer 2013, Tong 2014, Vrooman 2015) i dla których uzyskano raporty działań niepożądanych i/lub CRF (Plourde 2014).
- Badanie Plourde 2014 nie było monitorowane. Nie przeprowadzono w nim walidacji danych ani analizy statystycznej. Nie wymagano wykonywania badań laboratoryjnych w celu potwierdzenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zatem odsetek pacjentów z hipoglikemią, podwyższeniem poziomu transaminaz czy zaburzeniami krzepnięcia może być niedoszacowany. Dawka i schemat stosowania kryzantaspazy mogły różnić się pomiędzy ośrodkami badawczymi, dane te nie były jednak gromadzone i analizowane. Protokół badania nie precyzował przez jaki czas pacjenci mieli być obserwowani po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego. Sprecyzowano jedynie konieczność raportowania wszystkich zgonów, które wystąpiły w przeciągu 28 dni od podania kryzantaspazy.
- W badaniach pacjentom podawano różne protokoły leczenia, takie jak: COG ALL, np. AALL07P2 (Salzer 2013), DCOG ALL-10 (Tong 2014) lub też nie podano informacji na ten temat (Vrooman 2015, Plourde 2014). Natomiast wg wytycznych klinicznych PTOK 2011 w Polsce w populacji dziecięcej stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2009. W związku z powyższym niniejsze protokoły mogą się różnić zastosowaną dawką L-asparaginazy i pozostałych leków, co może wpływać na uzyskany efekt zdrowotny.

W przeprowadzanych analizach post-hoc „dla komparatora” istniały duże rozbieżności w liczebnościach porównywanych grup (np. w Silverman 2001: 12% - przyjmujący L-ASP przez ≤ 25 tygodni vs 88% - otrzymujący L-ASP przez ≥ 26 tygodni).

Autorzy AKL wnioskodawcy poinformowali, że przedstawienie wyników z badań „dla komparatora” ma zobrazować skalę niezaspokojonych potrzeb medycznych w przypadku braku finansowania lub dostępu do produktu leczniczego Erwinase. Warto jednak zwrócić uwagę, że w grupie pacjentów, którzy przyjmowali mniej dawek L-asparaginazy były osoby, u których wystąpiły, m.in.: zapalenie trzustki (11-39%) czy zapalenie wątroby (2%), czyli działania niepożądane, których wystąpienie zgodnie z ChPL Erwinase stanowi przeciwwskazanie do jego zastosowania. W badaniu Silverman 2001 podano także, że 19% z pacjentów, którzy przyjmowali mniej dawek L-asparaginazy doświadczyło 1 lub więcej reakcji nadwrażliwości, nie podano jednak dokładnie ilu pacjentów miało alergię na wszystkie zastosowane w badaniu preparaty, co stanowiło kryterium zakończenia leczenia L- asparaginazą. Tym samym nawet w sytuacji dostępności leku Erwinase nie mógłby być on zastosowany w ww. grupach pacjentów.

Ponadto w publikacji Storing 2009 poinformowano, że nie jest możliwe ostatecznie ustalenie czy uzyskanie gorszych wyników w grupie pacjentów przyjmujących mniej dawek L-ASP było związane z tym lekiem czy było odzwierciedleniem całkowitej redukcji intensywności dawkowania, gdyż pacjenci nietolerujący L-ASP mieli tendencję do otrzymywania także mniejszej dawki pozostałych leków.

Dodatkowo w badaniu Larson 1998 podano, że oprócz okoliczności określonych w protokole badania dopuszczających wycofanie leczenia L-ASP, mniej niż 14 dawek leku rejestrowano z powodu słabej dokumentacji lub brakujących dawek (błąd lekarza). W wielu przypadkach rejestrowano niewłaściwe dawki leku, mimo to każdą indywidualną ekspozycję liczono jako dawkę, nawet jeśli podano znacznie mniej leku niż się powinno.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano jakościową syntezę wyników. Wnioskodawca nie odniósł się do możliwości wykonania syntezy ilościowej wyników.

Wyniki dla kryzantaspazy i komparatora przedstawiono tabelarycznie i opisowo.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono jej ograniczeń.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Warto zwrócić uwagę na rozbieżności w kontekście uwzględnionych punktów końcowych. W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla punktów końcowych (np. obecność przeciwciał skierowanych przeciwko Erwinase), których nie zawarto w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego. W AKL wnioskodawcy wyniki te przedstawiono dla badań nieuwzględnionych w niniejszej AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawione wyniki uzyskane dla kryzantaspazy stosowanej w populacji zgodnej z wskazanym wskazaniem refundacyjnym (w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ALL, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*). Tym samym nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa z publikacji Tong 2014b dla pegylowanej L-asparaginazy pochodzącej z *E. coli*.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania oceniające kryzantaspazę w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na pegylowaną L-asparaginazę)

Surogaty

W badaniu Salzer 2013 ogólnie 94,5% (n=52) pacjentów miało ≥ 1 akceptowalną próbkę NSAA⁵, 69,8% (n=263) miało pomiary po 48 h, a 72,9% (n=148) – po 72h. Mediana NSAA po 48 h zmniejszyła się stopniowo z 0,715 IU/ml podczas cyklu 1. do 0,418 IU/ml w cyklu 4. z ogólną medianą wynoszącą 0,645 IU/ml dla wszystkich akceptowalnych próbek zebranych dla wszystkich cykli. Mediana NSAA po 72 h nie wykazała trendu w zależności od cyklu, a jego całkowita mediana wyniosła 0,248 IU/ml. Odsetek pacjentów z akceptowalnymi próbkami NSAA $\geq 0,10$ IU/ml po 48 h i 72 h od podania produktu leczniczego Erwinase wyniósł odpowiednio: 92-100% i 78,9-98% (odsetek akceptowalnych próbek odpowiednio: 92,9-97,4 i 78,9-88,9%) podczas pierwszych czterech cykli leczenia.

Ponadto podczas 1. cyklu leczenia produktem Erwinase (ocena na podstawie pojedynczych pomiarów) odsetek pacjentów, u których osiągnięto aktywności kryzantaspazy na poziomie $\geq 0,10$ IU/ml, w czasie 48 h oraz 72 h po jej podaniu, wyniósł odpowiednio: 92,7% (38 z 41) oraz 88,4% (38 z 43). Mediana aktywności kryzantaspazy po 48 h i 72 h od jej podania wyniosła odpowiednio: 0,684 IU/mL (zakres: <LOQ-2,884) i 0,327 IU/mL (zakres: 0,043-1,026). Z analizy tej wyłączono próbki od 14 pacjentów, z powodu nie otrzymania ich, zebrania w czasie różniącym się o $\geq 5\%$ od 48 h, nie zapisania czasu dawkowania lub zbierania próbek bądź niespójności w dawkowaniu.

⁵ Dla cyklu 1. planowano zebrać 4 próbki NSAA 48h i 2 – NSAA 72 h dla każdego pacjenta, niezależnie od dnia, w którym rozpoczęli terapię, w kolejnych cyklach – 1 próbka dla NSAA 48 h i 72 h dla pacjentów rozpoczynających leczenie w poniedziałek lub środę podczas gdy dla chorych rozpoczynających terapię w piątek zbierano 2 próbki NSAA 48 h.

W badaniu Vrooman 2015 po 5. dawce produktu leczniczego Erwinase odsetek pacjentów, u których osiągnięto NSAA $\geq 0,10$ IU/ml, w czasie 48 h po jej podaniu, wynosił: 83% (95% CI: 63-95), natomiast odsetek chorych z NSAA $\geq 0,10$ IU/ml po 72 h od podania 6. dawki leku, wyniósł: 43% (95 CI: 22-66).

Tabela 16. Nadir aktywności L-asparaginazy w osoczu po 48 h i po 72 h od podania kryzantaspazy

Badanie	Okres obserwacji	Ocena po 48 h			Ocena po 72 h		
		NSAA dla kryzantaspazy [IU/ml]	NSAA $\geq 0,10$ IU/ml		NSAA dla kryzantaspazy [IU/ml]	NSAA $\geq 0,10$ IU/ml	
		Mediana (zakres)	n (%) – pacjenci	n (%) – próbki	Mediana (zakres)	n (%) – pacjenci	n (%) – próbki
Salzer 2013	1 cykl	0,715 (<LOQ-2,884)	50 (100)	151 (97,4)	0,251 (0,043-1,612)	49 (98)	73 (84,9)
	2 cykle	0,654 (<LOQ-1,294)	23 (92)	26 (92,9)	0,248 (<LOQ-0,873)	15 (78,9)	15 (78,9)
	3 cykle	0,551 (0,099-1,429)	28 (96,6)	36 (97,3)	0,163 (0,030-0,741)	16 (88,9)	16 (88,9)
	4 cykle	0,418 (0,080-1,635)	16 (100)	23 (95,8)	0,475 (<LOQ-0,622)	6 (85,7)	6 (85,7)
	≥ 5 cykli	0,669 (<LOQ-1,114)	10 (83,3)	16 (84,2)	0,245 (0,087-0,717)	10 (90,9)	15 (83,3)
	wszystkie	0,645 (<LOQ-2,884)	52 (100)	252 (95,8)	0,248 (<LOQ-1,612)	52 (100)	125 (84,5)
Vrooman 2015	po 1 dawce	0,37 (0,28)*	bd (89)	-	-	-	-
	po 2 dawkach	0,42 (0,36)*	bd (91)	-	-	-	-
	po 3 dawkach	-	-	-	0,088 (0,095)*	bd (38)	-
	po 4 dawkach	0,32 (0,24)*	bd (82)	-	-	-	-
	po 5 dawkach	0,32 (0,23)*	20/24 (83)	-	-	-	-
	po 6 dawkach**	-	-	-	0,089 (0,072)*	9/21 (43)	-

* podano jako średnia (SD). **6 dawek= 1 cykl. LOQ – granica oznaczalności.

W badaniu Tong 2014 poinformowano, że u 57 pacjentów, u których nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości na kryzantaspazę podczas pierwszych 2 tygodni leczenia, 55 (96%) chorych miało ≥ 1 próbkę z poziomem aktywności kryzantaspazy ≥ 100 U/l, a 65% pacjentów miało wszystkie próbki z poziomem aktywności kryzantaspazy ≥ 100 U/l. Mediana najniższego poziomu wyniosła: 183 U/l po 48 h i 83 U/l po 72 h. Po pierwszych 2 tygodniach leczenia 57/57 (100%) pacjentów miało ≥ 1 próbkę z poziomem aktywności kryzantaspazy ≥ 100 U/l, a 47% pacjentów miało wszystkie próbki z poziomem aktywności kryzantaspazy ≥ 100 U/l. Mediana najniższego poziomu wyniosła: 177 U/l po 48 h i 86 U/l po 72 h.

Badania dla komparatora – skrócenie czasu podawania/liczby dawek L-asparaginazy

Larson 1998

75 ze 141 (53%) pacjentów włączonych do analizy miało nawrót ALL. Nie wykazano istotnego związku pomiędzy przyjęciem wszystkich zaplanowanych dawek L-ASP a trwaniem przeżycia wolnego od białaczki (LFS). Po medianie obserwacji 5,7 lat, oszacowany 3-letni LFS wyniósł: 55% (95% CI: 44-66) dla 82 pacjentów, którzy przyjęli wszystkie 14 dawek (mediana LFS: 5,1 lat), 47% (95% CI: 33-62%) dla 38 chorych, którzy otrzymali 12-13 dawek (mediana LFS: 2,4 lat), 48% (95% CI: 29-67%) dla 21 osób, które dostały ≤ 11 dawek (mediana LFS: 1,5 roku). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w długości LFS pomiędzy tymi grupami ($p=0,68$). Ponadto oszacowany 3-letni LFS wyniósł: 33% (95% CI: 12-65%) dla 6 pacjentów, którzy przyjęli ≤ 6 dawek (mediana LFS: 0,6 roku) i 38% (95% CI: 16-66) dla 8 chorych, którzy otrzymali 7-10 dawek (mediana LFS: 1,2 roku).

Silverman 2001

U 43 pacjentów, którzy otrzymali <25 tygodni leczenia L-ASP wykazano istotnie statystycznie gorszy 5-letni EFS niż, u tych 308 chorych, którzy dostali ≥ 26 tygodni tej terapii (73% \pm 7% vs 90% \pm 2%, $p<0,01$).

Storring 2008

46 pacjentów otrzymujących $\geq 80\%$ (mediana 31%, zakres 6-73%) zaplanowanych dawek L-ASP podczas intensyfikacji leczenia mieli istotnie statycznie wyższy 3-letni OS (91% [95% CI: 82-99] vs 67% [95% CI: 40-93], $p=0,003$) i RFS (88% [95% CI: 77-98] vs 55% [95% CI: 25-84], $p=0,002$) oraz niższe skumulowane ryzyko nawrotu ($p=0,01$) w porównaniu z tymi 12 chorymi, którzy przyjęli <80% zaplanowanych dawek L-ASP z powodu leczenia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania oceniające kryzantaspazę w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (z ALL po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na pegylowaną L-asparaginazę)

W badaniu Salzer 2013 podano, że 58 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę kryzantaspazy włączono do analizy bezpieczeństwa; wyniki były jednak dostępne dla 55 pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje alergiczne i hiperglikemia, występujące u 11% pacjentów. W trakcie badania nie odnotowano zgonów, zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 4–5, krwawień i zakrzepów, hiperlipidemii ani kwasicy ketonowej. Szczegółową częstość występowania AE, z podziałem na stopień nasilenia, przedstawia tabela poniżej (Tabela 17).

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Salzer 2013 [wg tab. 27 AKL wnioskodawcy]

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia				
		dowolny	1	2	3	4–5
Salzer 2013	Reakcje alergiczne	6/55 (10,9)	0/55 (0)	4/55 (7,3)	2/55 (3,6)	0/55 (0)
	Hiperglikemia	6/55 (10,9)	3/55 (5,4)	2/55 (3,6)	1/55 (1,8)	0/55 (0)
	Zapalenie trzustki	1/55 (1,8)	1/55 (1,8)	0/55 (0)	0/55 (0)	0/55 (0)
	Krwawienie/zakrzep	0/55 (0)	0/55 (0)	0/55 (0)	0/55 (0)	0/55 (0)

W badaniu Tong 2014 (publikacja Tong 2014a) u dwóch pacjentów z 59 odnotowano alergię po podaniu kryzantaspazy. Nie obserwowano przypadków cichej inaktywacji. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w publikacji Tong 2014b były hiperamonemia, hipercholesterolemia i hipertrójglicerydemia, które w stopniu nasilenia I–II wystąpiły u odpowiednio 41%, 37% i 32% pacjentów. Terapia została wstrzymana u dwóch pacjentów⁶ z zakrzepicą, a następnie po 3–4 tygodniach wznowiona wraz z profilaktyką przeciwzakrzepową (heparynami drobnocząsteczkowymi). Nie odnotowano nawrotów zakrzepicy. Szczegółową częstość występowania AE, z podziałem na stopień nasilenia, przedstawia tabela poniżej (Tabela 18).

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Tong 2014 [wg tab. 28 AKL wnioskodawcy]

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	
		1–2	3–4
Tong 2014b	Zapalenie trzustki	1/22 (5)	2/22 (9)
	Hipertrójglicerydemia	7/22 (32)	0/22 (0)
	Hipercholesterolemia	8/22 (37)	0/22 (0)
	Hiperamonemia	9/22 (41)	2/22 (9)
	Zakrzepica	0/22 (0)	2/22 (9)
	Toksyczność CUN	0/22 (0)	1/22 (5)

W badaniu Vrooman 2015 zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 77% pacjentów, a działania niepożądane 3–4 stopnia u 33% pacjentów. Wśród AE ogółem najczęściej występowały nadwrażliwość/reakcje towarzyszące infuzji, raportowane u 37% pacjentów. Z wyjątkiem pokrzywki w stopniu 3 raportowanej u jednego pacjenta, wszystkie reakcje nadwrażliwości/reakcje towarzyszące infuzji były stopnia 1–2. Nie odnotowano w badaniu przypadków anafilaksji. U 10 z 11 pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości, zaprzestano dalszego podawania kryzantaspazy. Wśród pozostałych zdarzeń niepożądanych, najczęściej występującym zdarzeniem 3–4 stopnia były gorączka/neutropenia, występujące u 13% pacjentów. W trakcie badania nie odnotowano zgonów. Szczegółową częstość występowania AE ogółem i AE 3–4 stopnia przedstawiają tabele poniżej (Tabela 19, Tabela 20).

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Vrooman 2015 [wg tab. 31 AKL wnioskodawcy]

Badanie	Punkt końcowy	Cykl						
		1	2	3	4	5	6	ogółem
Vrooman 2015	≥1 AE	15/30 (50)	11/21 (52)	6/15 (40)	2/10 (20)	1/6 (17)	1/1 (100)	23/30 (77)
	Nadwrażliwość/reakcje towarzyszące infuzji	5/30 (17)	2/21 (10)	2/15 (13)	0/10 (0)	1/6 (17)	1/1 (100)	11/30 (37)

⁶ W AKL wnioskodawcy błędnie podano, że „u wszystkich pacjentów przerwano czasowo podawanie Erwinase”.

Badanie	Punkt końcowy	Cykl						
		1	2	3	4	5	6	ogółem
	Zapalenie trzustki	1/30 (3)	0/21 (0)	0/15 (0)	1/10 (10)	0/6 (0)	0/1 (0)	2/30 (7)
	Zakrzepica	1/30 (3)	0/21 (0)	0/15 (0)	0/10 (0)	0/6 (0)	0/1 (0)	1/30 (3)
	Hiperglikemia	2/30 (7)	4/21 (19)	0/15 (0)	0/10 (0)	0/6 (0)	0/1 (0)	5/30 (17)
	Nudności i/lub wymioty	7/30 (23)	2/21 (10)	0/15 (0)	1/10 (10)	0/6 (0)	0/1 (0)	7/30 (23)
	Wzrost poziomu ASPAT/ALAT	0/30 (0)	1/21 (5)	0/15 (0)	0/10 (0)	0/6 (0)	0/1 (0)	1/30 (3)
	Gorączka/neutropenia	1/30 (3)	1/21 (5)	2/15 (13)	0/10 (0)	0/6 (0)	0/1 (0)	4/30 (13)
	Infekcje/sepsa	1/30 (3)	1/21 (5)	0/15 (0)	0/10 (0)	0/6 (0)	0/1 (0)	2/30 (7)
	≥1 AE 3–4 stopnia	5/30 (17)	4/21 (19)	4/15 (27)	1/10 (10)	1/6 (17)	0/1 (0)	10/30 (33)

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3–4 stopnia u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu Vrooman 2015 [wg tab. 32 AKL wnioskodawcy]

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)
Vrooman 2015	Ogółem	10/30 (33)
	Reakcje nadwrażliwości (pokrzywka)	1/30 (3)
	Zapalenie trzustki	2/30 (7)
	Hiperglikemia	1/30 (3)
	Nudności i/lub wymioty	2/30 (7)
	Gorączka/neutropenia	4/30 (13)
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	2/30 (7)
	Zmęczenie	1/30 (3)
	Bakteriemia	1/30 (3)
	Posocznica	1/30 (3)
	Spadek apetytu	1/30 (3)
	Neuropatia obwodowa	1/30 (3)
	Tylna odwracalna encefalopatia	1/30 (3)
	Ból kończyn	1/30 (3)
Ból w obrębie brzucha	1/30 (3)	

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa kryzantaspazy

Autorzy AKL zidentyfikowali badanie EMTP (publikacja Plourde 2014), którego celem była ocena bezpieczeństwa kryzantaspazy u pacjentów z ALL lub chłoniakiem limfoblastycznym. Badanie opisano w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa. Charakterystykę badania przedstawiono w Rozdz. 4.3.1 niniejszej AWA.

W ramach badania kryzantaspazę zastosowano u 1368 pacjentów, jednakże dane dostępne były dla 940 pacjentów. U 36,2% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a u 14,9% zdarzenie niepożądane stopnia 3 lub 4. Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3–4 stopnia najczęściej występującym zdarzeniem była nadwrażliwość (odpowiednio 13,6% i 3,6%). Pozostałe zdarzenia niepożądane ogółem występowały u mniej niż 5% pacjentów. 18 pacjentów (21,1%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym 7 pacjentów zmarło. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były reakcje alergiczne, które obserwowano u 80 pacjentów. Ponadto 12 pacjentów (1,3%) przedwcześnie zakończyło leczenie, jednak przyczyna pozostała nieznana. Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki (Tabela 21).

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych 3–4 stopnia u pacjentów leczonych kryzantaspazą w badaniu EMTP [wg tab. 41 AKL wnioskodawcy]

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Stopień nasilenia	
			dowolny	3–4
EMTP	Ogółem	nie określono	340/940 (36,2)	140/940 (14,9)
	Reakcje nadwrażliwości		128/940 (13,6)	34/940 (3,6)
	Infekcje/sepsa		37/940 (3,9)	16/940 (1,7)
	Zapalenie trzustki		37/940 (3,9)	8/940 (0,9)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Stopień nasilenia	
			dowolny	3–4
	Gorączka		36/940 (3,8)	-
	Hiperglikemia		35/940 (3,7)	33/940 (3,5)
	Wzrost poziomu ASPAT/ALAT		33/940 (3,5)	6/940 (0,6)
	Miejscowa reakcja nadwrażliwości		31/940 (3,3)	-
	Wymioty		28/940 (3,0)	-
	Nudności		23/940 (2,4)	-
	Neutropenia		22/940 (2,3)	12/940 (1,3)
	Gorączka neutropeniczna		20/940 (2,1)	14/940 (1,5)
	Zakrzepica		20/940 (2,1)	8/940 (0,9)
	Progresja choroby		17/940 (1,8)	-
	Ból w okolicy podbrzusza		13/940 (1,4)	-
	Zapalenie błony śluzowej żołądka		11/940 (1,2)	-
	Biegunka		10/940 (1,1)	-
	Wzrost poziomu lipazy		10/940 (1,1)	-
	Krwawienie		9/940 (1,0)	-
	Wstrząs anafilaktyczny		bd	8/940 (0,9)
	Odwodnienie		bd	6/940 (0,6)
	Leukopenia		bd	6/940 (0,6)

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również analizę *post-hoc* podgrup wyodrębnionych ze względu na wiek pacjentów (≤ 10 , >10 – <16 , ≥ 16 – <40 lat), postać choroby (nowozdiagnozowana i nawrót) oraz drogę podania kryzantaspazy (domięśniowa i dożylna). Nie przeprowadzono analizy statystycznej, która mogłaby wykryć różnice między subpopulacjami [tab. 42 AKL wnioskodawcy].

Badania dla komparatora – skrócenie czasu podawania/liczby dawek L-asparaginazy

Larson 1998

Łącznie u 28 (20%) pacjentów z badania Larson 1998 wystąpiły reakcje nadwrażliwości, w tym u 7 pacjentów łagodne, a u 21 pacjentów poważne reakcje nadwrażliwości związanej z L-asparaginazą *E. coli*. Dwudziestu pacjentów na skutek wystąpienia reakcji nadwrażliwości zmieniło typ L-asparaginazy na kryzantaspazę. Nieprawidłowe parametry laboratoryjne, poziom fibrynogenu <100 mg/dl i poziom całkowitej bilirubiny $>1,4$ mg/dl, obserwowano u odpowiednio 21% i 27% pacjentów. U 11% pacjentów raportowano zapalenie trzustki. Zakrzepicę żył głębokich raportowano u siedmiu pacjentów, a zator płucny u jednego pacjenta. Szczegółowe informacje dotyczące toksyczności raportowanej w badaniu Larson 1998, z podziałem na liczbę otrzymanych dawek L-asparaginazy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych L-asparaginazą w badaniu Larson 1998

Zdarzenie niepożądane	Liczba otrzymanych dawek L-asparaginazy			
	≥ 14	12–13	≤ 11	Ogółem
Poważna reakcja nadwrażliwości	12/82 (15)	6/38 (16)	3/21 (14)	21/141 (15)
Łagodna reakcja nadwrażliwości	4/82 (5)	3/38 (8)	0/21 (0)	7/141 (5)
Zapalenie trzustki	0/82 (0)	4/38 (11)	11/21 (52)	15/141 (11)
Fibrynogen <100 mg/dl	17/82 (21)	9/38 (24)	3/21 (14)	29/141 (21)
Całkowita bilirubina $>1,4$ mg/dl	21/82 (26)	9/38 (24)	8/21 (28)	38/141 (27)
Zakrzepica żył głębokich lub zator płucny	2/82 (2)	3/38 (8)	3/21 (14)	8/141 (6)

Silverman 2001

W badaniu Silverman 2001 43 (12%) pacjentów otrzymało <25 planowanych dawek L-asparaginazy (natywnej lub pegylowanej z *E. coli*). Wśród nich, u 37 (86%) pacjentów raportowano wystąpienie toksyczności związanej z przyjmowaniem L-asparaginazy, w tym: zapalenie trzustki (39%), alergie (19%), zakrzepowość/krwotok w obrębie CUN (12%), zakrzepica żył głębokich (poza obrębem CUN, 7%), hiperglikemia (5%), hiperlipidemia (2%) i zapalenie wątroby (2%).

Storring 2008

W badaniu Storing 2008 12 z 85 pacjentów otrzymało <80% dawek L-asparaginazy *E. coli* planowanych w ramach fazy intensyfikacji. Do powodów skrócenia terapii L-asparaginazą należały: reakcje nadwrażliwości u 4 pacjentów, zapalenie trzustki u 4 pacjentów oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia u 4 pacjentów.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań dotyczących bezpieczeństwa kryzantaspazy. Nie odnaleziono także trwających badań (clinicaltrials.gov), które oceniałyby zastosowanie produktu leczniczego Erwinase we wnioskowanym wskazaniu.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wg ChPL Erwinase, do najczęściej raportowanych w czasie trwania badań klinicznych nad lekiem zdarzeń niepożądanych należały:

Występujące bardzo często ($\geq 1/10$): koagulopatie – nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, zmniejszone stężenie antytrombiny III, białko C, białko S lub fibrynogen we krwi.

Występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): koagulopatie związane z krwawieniem lub powikłaniami zakrzepowymi, stan hipokoagulacji, koagulopatia bezobjawowa, hipofibrynogenemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia (w tym neutropenia), nadwrażliwość, zwiększona aktywność amylazy lub lipazy w surowicy, letarg, senność, stan splątania, zawroty głowy, neurotoksyczność, napady grand mal, napady częściowe, ból głowy, zakrzepica naczyń płucnych, żył, naczyń obwodowych lub mózgowych, bladeść, duszność, biegunka, ostre zapalenie trzustki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zwiększenie aktywności bilirubiny, transaminaz i fosfatazy alkalicznej, hepatotoksyczność, hipercholesterolemia, wysypka, pokrzywka, świąd, rumień, obrzęk twarzy, ust, gorączka, dreszcze, obrzęk obwodowy, reakcje w miejscu iniekcji (w tym ból, rumień, krwiak lub obrzęk w miejscu iniekcji), ból [ChPL Erwinase].

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie zidentyfikowali komunikatów na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne na temat wnioskowanej interwencji.

4.3. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Erwinase we wnioskowanym wskazaniu.

L-asparaginazę stosuje się, aby uzyskać pożądany efekt terapeutyczny, czyli odpowiednio trwale obniżenie stężenia asparaginy w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Jest to możliwe dzięki osiągnięciu odpowiedniej aktywności enzymu w surowicy pacjenta, czyli wartość > 100 U/l. Aktywność ta może być ograniczana w sytuacji wystąpienia objawów nadwrażliwości lub tzw. „cichej inaktywacji”. W takim przypadku zaleca się zmianę preparatu L-asparaginazy na inny.

Pierwotnie wnioskowane wskazanie refundacyjne było zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i umożliwiałoby pacjentom z ALL przyjmowanie produktu leczniczego Erwinase po reakcji nadwrażliwości (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę *E. coli*. Wnioskodawca, na podstawie aktualnej praktyki w Polsce, zawęził wnioskowane wskazanie refundacyjne do pacjentów z ALL z reakcją nadwrażliwości (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę *E. coli*. Jak poinformowali eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, zawężone wskazanie jest zgodne z aktualnym leczeniem pacjentów z ALL w sytuacji wystąpienia alergii klinicznej (natywna L-ASP *E. coli* → pegylowana L-ASP *E. coli* → kryzantaspaza), natomiast nie odzwierciedla obecnego postępowania terapeutycznego w sytuacji wystąpienia cichej inaktywacji (natywna L-ASP *E. coli* → kryzantaspaza) (patrz tab. 10 niniejszej AWA). W związku z czym refundacja produktu leczniczego Erwinase w zawężonym wskazaniu może spowodować zmianę postępowania terapeutycznego w grupie pacjentów z cichą inaktywacją, którzy do tej pory mogli otrzymywać kryzantaspazę po natywnej L-ASP *E. coli*. Warto jednak zwrócić uwagę, że dotychczas monitorowanie aktywności asparaginazy prowadzono tylko w dwóch ośrodkach w Polsce. Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, podkreślił także, że w ostatnim okresie w Polsce miały miejsce trudności w zaopatrzeniu w postać pegylowaną L-asparaginazy *E. coli*. Tym samym może to ograniczyć stosowanie produktu leczniczego Erwinase w węższym wskazaniu refundacyjnym.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

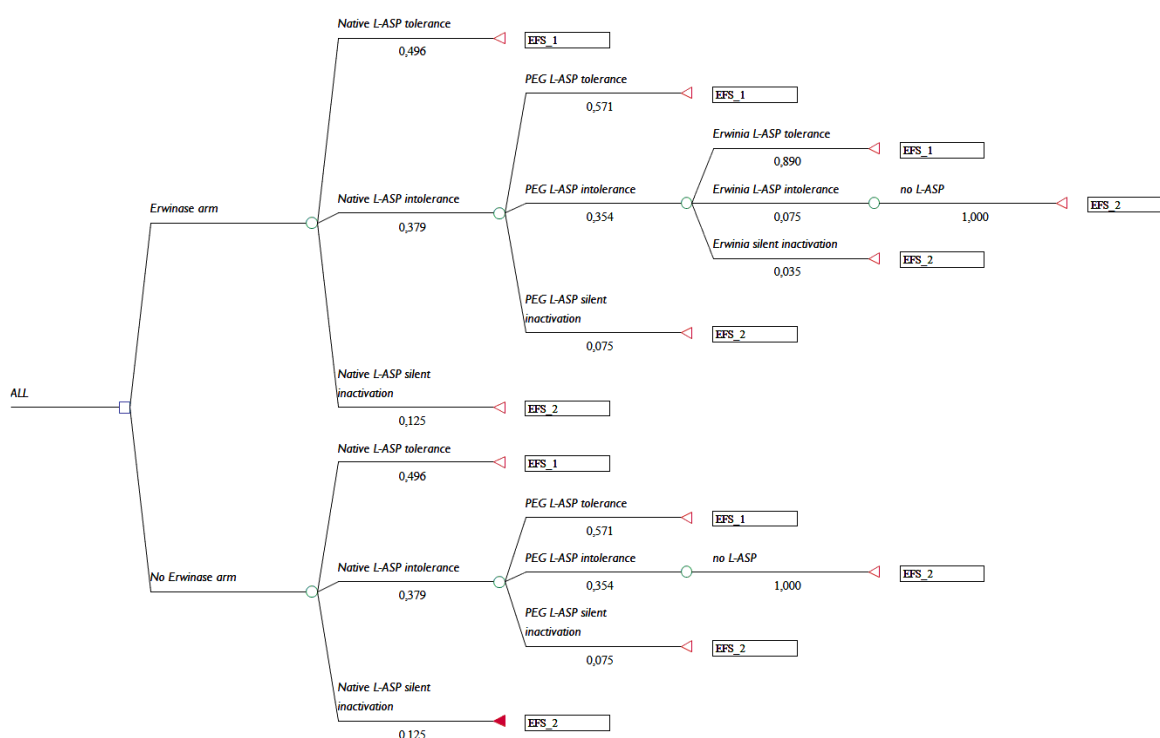
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego, tj. Erwinase (kryzantaspaza, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę w opakowaniu zawierającym 5 fiolek) w ramach 'Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii' w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do pegylowanej asparaginazy pochodzącej z *E. coli*.

Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (produkt Erwinase refundowany w ramach chemioterapii vs brak dostępnego produktu Erwinase) z perspektywy NFZ oraz utożsamianej z nią perspektywą wspólną w horyzoncie czasowym do ukończenia 18 roku życia.

Model został wykonany w programie MS Excel. Struktura modelu składa się z drzewa decyzyjnego oraz modelu Markowa. Drzewo decyzyjne w analizie podstawowej, porównującej schemat leczenia z możliwością stosowania produktu Erwinase do schematu bez takiej możliwości, zostało przedstawione na schemacie poniżej.



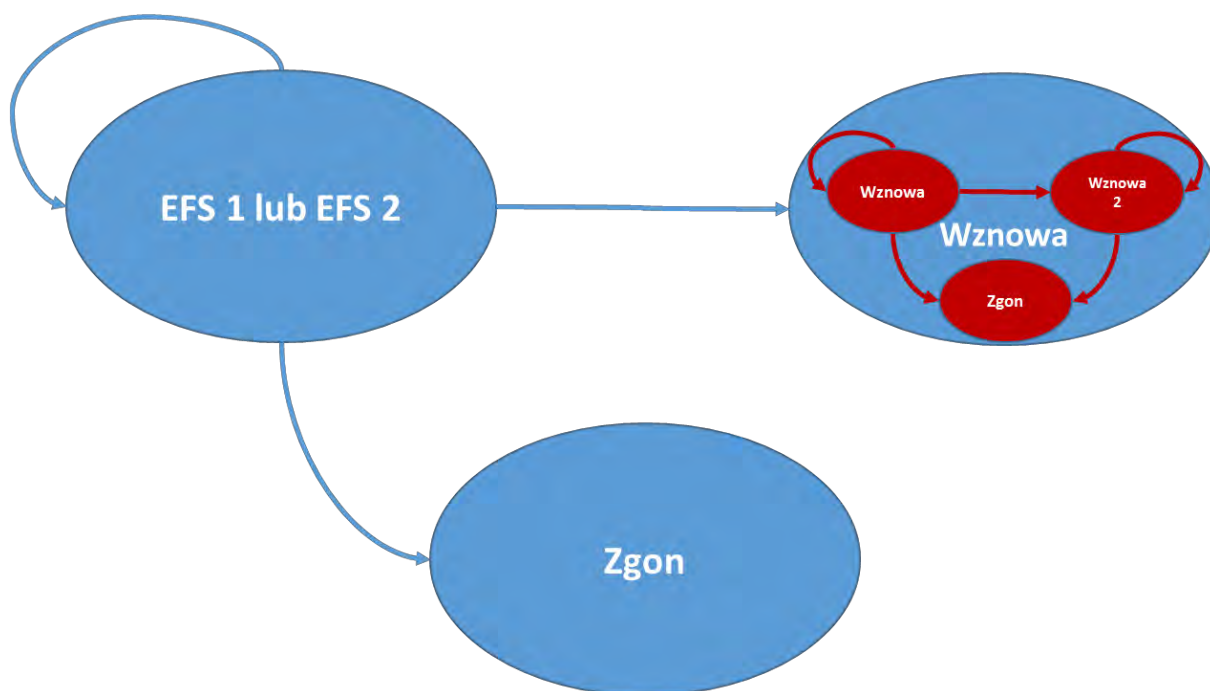


Tabela 23. Zestawienie przejść pomiędzy stanami modelu

Stan wejściowy	Stan wyjściowy	Opis
EFS	EFS	Leczenie pacjenta (chemioterapia przez pierwsze 2 lata) i remisja choroby
	Wznowa	Wystąpienie progresji ALL
	Zgon	Śmierć pacjenta przed wystąpieniem progresji ALL
Wznowa choroby	Wznowa	Leczenie pacjenta (chemioterapia przez pierwsze 2,5 roku od wznowy) i remisja choroby
	Wznowa 2	Wystąpienie drugiej progresji ALL
	Zgon	Śmierć pacjenta po wystąpieniu progresji ALL
Wznowa 2. choroby	Wznowa 2	Leczenie pacjenta po drugiej progresji ALL
	Zgon	Śmierć pacjenta po wystąpieniu drugiej progresji ALL
Zgon	-	Stan terminalny (absorbujący)

Oprócz analizy podstawowej, autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili cztery analizy dodatkowe:

- Produkt Erwinase refundowany w chemioterapii + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs brak dostępnego produktu Erwinase (koszty badania diagnostycznego ponoszone przez szpital),
- Produkt Erwinase refundowany w chemioterapii vs produkt Erwinase refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (analiza minimalizacji kosztów, odpowiada analizie podstawowej w AWB w opcji bez badania w kierunku aktywności L-asparaginazy),
- Produkt Erwinase refundowany w chemioterapii + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs produkt Erwinase refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (koszty badania diagnostycznego ponoszone przez szpital, odpowiada analizie podstawowej w AWB w opcji z badaniem w kierunku aktywności L-asparaginazy),
- Populacja dorosłych chorych na ALL pacjentów (15-letni horyzont czasowy, 3 ścieżki terapeutyczne: pegylowana L-ASP->Erwinase, pegylowana L-ASP ->Erwinase->brak leczenia, pegylowana L-ASP ->brak leczenia)
 - Produkt Erwinase refundowany w chemioterapii vs brak dostępnego produktu Erwinase (koszty badania diagnostycznego ponoszone przez szpital),

- o Produkt Erwinase refundowany w chemioterapii vs produkt Erwinase refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (koszty badania diagnostycznego ponoszone przez szpital).

Tabela 24. Dane wejściowe do modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Ryzyka zdarzeń		
Odsetek pacjentów zmieniających terapię natywną L-ASP na leczenie pegylowaną L-ASP w I linii terapii	37,9%	Opinia polskich ekspertów klinicznych
Odsetek pacjentów zmieniających terapię PEG L-ASP na leczenie kryzantaspazą w II linii terapii	35,4%	
Odsetek pacjentów leczonych kryzantaspazą z nadwrażliwością kliniczną	7,5%	
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją: natywna L-ASP	12,5%	
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją: pegylowana L-ASP	7,5%	
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją: kryzantaspazą	3,5%	
Prawdopodobieństw o progresji w stanie <i>EFS</i> : grupa z prawidłowym przebiegiem leczenia (<i>EFS_1</i>)	Kalkulacja ryzyka na podstawie rozkładu log - normalnego o parametrach 3,7189 oraz 1,6610	Silverman 2001
Prawdopodobieństw o progresji w stanie <i>EFS</i> : grupa z obniżoną skutecznością leczenia (<i>EFS_2</i>)	Kalkulacja ryzyka na podstawie rozkładu log - normalnego o parametrach 2,7448 oraz 1,9197	Silverman 2001
Prawdopodobieństw o zgonu w stanie <i>EFS</i>	W fazie indukcji 0,0005 / tydzień, w pozostałych fazach chemioterapii (bez leczenia podtrzymującego) 0,0017, następnie śmiertelność z populacji ogólnej	Silverman 2001, GUS
Prawdopodobieństw o progresji w stanie <i>Wznowa</i>	Kalkulacja ryzyka na podstawie rozkładu Gompertza o parametrach 0,5746 oraz - 0,5568	Tallen 2010
Prawdopodobieństw o zgonu w stanie <i>Wznowa</i>	Kalkulacja ryzyka na podstawie rozkładu Gompertza o parametrach 0,9270 oraz - 0,8125	Tallen 2010
Prawdopodobieństw o zgonu w stanie <i>Wznowa_2</i>	0,0168 / cykl	Reismuller 2013
Użyteczności		
Indukcja (stany <i>EFS</i> , <i>Wznowa</i>)	0,67	Furlong 2012
Konsolidacja (stany <i>EFS</i> , <i>Wznowa</i>)	0,75	
Intensyfikacja (stan <i>EFS</i>)	0,79	
Leczenie podtrzymujące (stany <i>EFS</i> , <i>Wznowa</i>)	0,87	

Parametr	Wartość						Źródło		
Remisja (stany EFS, Wznowa)	0,90								
Stan Wznowa_2	0,34						Lis 2012		
Zgon	0,00						-		
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	3,5%						Wytyczne HTA		
Koszty									
Koszty terapii asparaginazą	Cykl modelu	Koszt leczenia dla danej ścieżki terapeutycznej (stan EFS) [PLN]						Taryfikatory NFZ, protokoły leczenia ALL IC BFM 2009 oraz IntReALL 2010, opinia polskich ekspertów klinicznych, Majhail 2013	
		natywna L-ASP	natywna L-ASP - >pegylowana L-ASP	natywna L-ASP ->pegylowana L-ASP ->Erwinase	natywna L-ASP - >pegylowana L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	natywna L-ASP - >pegylowana L-ASP ->brak leczenia			
		1	1 394,67	1 394,67	2 834,95	2 834,95			2 834,95
		2	219,66	547,61	2 728,88/ 2 811,27 (stan obecny ⁷)	789,97/ 799,12 (stan obecny)			547,61
		3	768,81	2 135,51	7 091,43/ 7 338,60 (stan obecny)	789,97/ 799,12 (stan obecny)			547,61
		4	1 156,70	2 425,42	15 191,94/ 15 690,54 (stan obecny)	3 814,68/ 3 883,55 (stan obecny)			1 991,18
		5	27,46	79,40	218,13/ 226,37 (stan obecny)	0,00			0,00
		6	43,93	79,40	508,96 / 528,19 (stan obecny)	0,00			0,00
	Pozostałe	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00			
	Cykl modelu	Koszt leczenia dla danej ścieżki terapeutycznej (stan Wznowa) [PLN]							
		pegylowana L-ASP	pegylowana L-ASP - >Erwinase	pegylowana L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	pegylowana L-ASP ->brak leczenia	Erwinase	Erwinase ->brak leczenia		
		1	2 598,59	38 295,04/ 39 643,31 (stan obecny)	8 548,00/ 8 772,71 (stan obecny)	2 598,59	71 392,89/ 74 089,43 (stan obecny)		11 898,81/ 12 348,24 (stan obecny)
		2	2 598,59	71 392,89 74 089,43 (stan obecny)	0,00	0,00	71 392,89/ 74 089,43 (stan obecny)		0,00
	3	428,77	11 779,83 12 224,76 (stan obecny)	0,00	0,00	11 779,83/ 12 224,76 (stan obecny)	0,00		

⁷ stan obecny – produkt Erwinase refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia

Parametr	Wartość							Źródło
	4	1 392,85	47 833,23 49 639,92 (stan obecny)	0,00	0,00	47 833,23/ 49 639,92 (stan obecny)	0,00	
	5	522,32	23 916,62 24 819,96 (stan obecny)	0,00	0,00	23 916,62/ 24 819,96 (stan obecny)	0,00	
	6	522,32	23 916,62 24 819,96 (stan obecny)	0,00	0,00	23 916,62/ 24 819,96 (stan obecny)	0,00	
	7	522,32	23 916,62 24 819,96 (stan obecny)	0,00	0,00	23 916,62/ 24 819,96 (stan obecny)	0,00	
	Pozostałe	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Koszty pozostałych substancji stosowanych w chemioterapii	Cykl modelu	Koszt leczenia (stan EFS) [PLN]						
		ALL IC BMF 2009: SR i IR	ALL IC BMF 2009: HR	Średni koszt ważony				
	1	433,67	433,67	433,67				
	2	234,17	236,08	234,57				
	3	477,60	2 824,37	970,42				
	4	819,26	323,21	715,09				
	5	19,99	89,94	34,68				
	6	19,99	37,45	23,65				
	7	19,99	79,32	32,45				
	8-9	19,99	19,99	19,99				
	10-21	22,09	22,09	22,09				
	22 i kolejne	0,00	0,00	0,00				
	Cykl modelu	Koszt leczenia (stan Wznowa) [PLN]						
		ALL IC BMF 2009: SR i IR	ALL IC BMF 2009: HR	Średni koszt ważony				
	1	817,21	896,45	843,36				
	2	1 962,13	1 320,09	1 750,26				
	3	687,87	685,70	687,16				
	4	1 258,05	3,86	844,17				
	5	336,97	3,86	227,04				
6	696,44	3,86	467,89					
7	336,97	3,86	227,04					
8-21	25,76	3,86	18,53					
13-30	27,65	4,15	19,90					

Parametr	Wartość				Źródło
	31 i kolejne	0,00	0,00	0,00	
Koszty hospitalizacji, przeszczepienia komórek krwiotwórczych i porad ambulatoryjnych	Cykl modelu	Koszty całkowite (stan EFS) [PLN]			
		natywna L-ASP	pegylowana L-ASP	kryzantaspaza	Brak leczenia kryzantaspazą
	1	29 582,80	29 582,80	29 582,80	29 582,80
	2	20 911,02	20 911,02	20 911,02	20 911,02
	3	13 686,40	13 686,40	15 652,00	13 686,40
	4	53 782,83	49 469,43	56 362,03	49 469,43
	5	6 893,93	6 893,93	6 992,21	6 893,93
	6	7 093,77	6 921,78	7 188,77	6 921,78
	7	288,55	288,55	288,55	288,55
	8-21	85,44	85,44	85,44	85,44
	22-46	10,16	10,16	10,16	10,16
	47-81	5,08	5,08	5,08	5,08
	82 i kolejne	2,54	2,54	2,54	2,54
	Cykl submodelu po wznowie choroby	Koszty całkowite (stan Wznowa) [PLN]			
		Początek leczenia pegylowaną L-ASP, kryzantaspazą dostępną	Początek leczenia kryzantaspazą	Początek leczenia pegylowaną L-ASP, kryzantaspazą niedostępną	
	1	28 600,00	28 600,00	28 600,00	
	2	11 567,07	14 642,94	9 881,04	
	3	8 919,13	10 457,07	8 076,12	
	4	127 880,41	131 377,59	125 963,45	
	5	23 116,18	24 427,62	22 397,32	
6	23 116,18	24 427,62	22 397,32		
7	2 697,25	4 008,69	1 978,39		
8-30	104,00	104,00	104,00		
31-55	12,37	12,37	12,37		
56-91	6,18	6,18	6,18		
92 i kolejne	3,09	3,09	3,09		
Koszty leczenia w stanie <i>Wznowa_2</i>	Równe kosztom leczenia pacjentów z grupy HR, którym podawany jest protokół IntReALL 2010 (w stanie <i>Wznowa</i>)				
Stopa dyskontowa dla kosztów	5%				Wytyczne HTA
CZN Erwinase					Wniosek refundacyjny
Pozostałe					
Wiek początkowy pacjentów	4 lata				Silverman 2001
Odsetek kobiet	47%				Silverman 2001
Średnia powierzchnia ciała	Zależna od wieku pacjentów				Siatki centylowe

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Autorzy AE wnioskodawcy założyli:

- brak różnic w przeżyciu wolnym od (niekorzystnych) zdarzeń klinicznych (EFS) pomiędzy grupą pacjentów, u których nie wystąpiła alergia na L-asparaginazę, a grupą z alergią na substancję kontynuującą leczenie kolejnym rodzajem asparaginazy (na podstawie Vrooman 2010, Dhall 2009, Woo 2000, Czogała 2014, Larson 1998),
- EFS w grupie pacjentów, u których wystąpiła cicha inaktywacja jest gorsze niż w grupach bez cichej inaktywacji oraz ze zdiagnozowaną cichą inaktywacją i zmianą leczenia (kontynuacja) na inny rodzaj L-asparaginazy (na podstawie Panosyan 2004, Vrooman 2013),
- EFS w grupie pacjentów, bez leczenia asparaginazą jest gorsze niż w grupie leczonej L-asparaginazą (na podstawie Pession 2005, Amylon 1999).

Zgodnie z powyższymi założeniami analizy dotyczącymi przebiegu leczenia ALL, autorzy AE wnioskodawcy wyróżnili dwie grupy ścieżek terapeutycznych w I linii leczenia, różniących się skutecznością leczenia:

- Prawidłowy przebieg leczenia (EFS_1),
- Obniżona skuteczność leczenia (EFS_2).

W tabeli poniżej podsumowano podział ścieżek terapeutycznych ze względu na osiąganą skuteczność leczenia ALL.

Tabela 25. Skuteczność leczenia w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych

Skuteczność leczenia ALL	Ścieżka terapeutyczna w I linii leczenia ALL
Prawidłowy przebieg leczenia (EFS_1)	Asparaginase medac
	Asparaginase medac -> Oncaspar
	Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase
Obniżona skuteczność leczenia (EFS_2)	Asparaginase medac+ cicha inaktywacja
	Asparaginase medac -> Oncaspar + cicha inaktywacja
	Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase + cicha inaktywacja
	Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia
	Asparaginase medac -> Oncaspar -> brak leczenia

Poniższa tabela przedstawia odnalezione przez autorów AE wnioskodawcy badania porównujące efekty zdrowotne pacjentów leczonych prawidłowo oraz z obniżoną skutecznością leczenia.

Tabela 26. Zestawienie badań klinicznych porównujących efekty zdrowotne pacjentów leczonych prawidłowo oraz z obniżoną skutecznością leczenia

Próba kliniczna	Stosowany protokół leczenia [lata]	Miara efektu zdrowotnego	Porównywane grupy	Charakterystyka leczenia asparaginazą
Ogawa 2005	TCCSG (L99-15) [1999-2003]	EFS (<i>event-free survival</i>)	1) Pacjenci którzy otrzymali $\geq 50\%$ zaplanowanych dawek L-ASP 2) Pacjenci którzy otrzymali $< 50\%$ zaplanowanych dawek L-ASP	L-ASP w indukcji oraz w fazie określonej jako „ <i>in treatment</i> ”, brak danych o stosowanym rodzaju L-ASP
Silverman 2001	DFCI 91-01 [1991-1995]	EFS (<i>event-free survival</i>)	1) Pacjenci leczeni L-ASP < 25 tygodni 2) Pacjenci leczeni L-ASP ≥ 26 tygodni	L-ASP w intensyfikacji (natywna lub pegylowana E.coli asparaginaza). W przypadku alergii zmiana natywna E.coli ASP->PEG lub PEG->natywna E.coli ASP. Ponowne wystąpienie alergii: kryzantaspaza w dawce 25 000 j.m./m ² dwa razy w tygodniu

Storring 2009	DFCI 91-01 (zmodyfikowany dla dorosłych pacjentów) [2000-2006]	RFS (<i>relapse free survival</i>)	1) Pacjenci którzy otrzymali $\geq 80\%$ wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP 2) Pacjenci którzy otrzymali $< 80\%$ wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP	L-ASP (E.coli) w indukcji i intensyfikacji, brak informacji o zmianach produktu przy wystąpieniu alergii
Vrooman 2013	DFCI 00-01 [2000-2004]	EFS (<i>event-free survival</i>)	1) Stała dawka L-ASP 2) Dawka L-ASP dostosowywana indywidualnie do pacjentów Dodatkowo przeprowadzono analizę w subpopulacjach (m. in. dla grupy z cichą inaktywacją)	L-ASP (E.coli) w intensyfikacji, w przypadku wystąpienia alergii lub zdiagnozowania cichej inaktywacji zmiana leczenia na kryzantaspazę w dawce 25 000 j.m./m ² dwa razy w tygodniu. PEG L-ASP w III linii.

W modelu autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali dane z publikacji Silverman 2001 ze względu na uznanie, że ma ona najmniej ograniczeń w porównaniu z pozostałymi publikacjami i jako jedyne badanie oceniała zastosowanie kryzantaspazy w III linii leczenia (po wyczerpaniu możliwości kontynuacji terapii asparaginazami pochodzącymi z *E.coli*). Ograniczeniem wspomnianego badania w kontekście przedstawionej analizy ekonomicznej jest niestosowany w Polsce protokół leczenia.

W przypadku analizy dodatkowej dotyczącej dorosłych pacjentów dane zostały zaczerpnięte z badania Storring 2009.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty produktów zawierających L-asparaginazę (Asparaginase Medac, Oncaspar, Erwinase) stosowanych w leczeniu ALL,
- koszty pozostałych chemioterapeutyków stosowanych w protokołach leczenia ALL,
- koszty hospitalizacji,
- koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem lub monitorowaniem chemioterapii,
- koszty hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych,
- pozostałe koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych do 100 dni od wykonania przeszczepienia.

Koszt leku Erwinase został zaczerpnięty z danych przekazanych przez wnioskodawcę, a koszty pozostałych refundowanych produktów zawierających L-asparaginazę zostały oszacowane przez autorów AE wnioskodawcy na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z 28 października 2015 r. Koszty pozostałych substancji stosowanych w uwzględnionych protokołach leczenia ALL oszacowano na podstawie wyżej wymienionego obwieszczenia oraz Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne - chemioterapia (Załącznik nr 1t do Zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ). Koszty dotyczące hospitalizacji zostały zaczerpnięte z Katalogu grup JGP oraz z Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia, a koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych z Katalogu grup JGP.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych w modelu stanów zdrowotnych w ALL autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline przez PubMed, w medycznym serwisie internetowym CRD oraz Cochrane Collaboration (wyszukiwanie zakończono dnia 20.06.2015 r.) oraz przeprowadzili dodatkowe wyszukiwanie niesystematyczne w zasobach internetowych (z użyciem wyszukiwarki google.com). W modelu wykorzystano użyteczności z publikacji Furlong 2012 oraz Lis 2012. „W publikacji Furlong 2012 badano jakość życia dzieci z ALL leczonych protokołem DFCI 95-01 w czasie trwania chemioterapii oraz po jej zakończeniu, z wykorzystaniem kwestionariuszy HUI2 oraz HUI3 (odpowiedzi udzielane były przez rodziców). Dodatkowo, aby wyznaczyć użyteczność dla stanu wznowa_2 skorzystano z analizy ekonomicznej Lis 2012, w której populację zdefiniowano jako dzieci lub młodzież z nawrotową lub oporną na leczenie ALL, po otrzymaniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia w warunkach polskich (jakość życia oszacowano na podstawie kwestionariusza przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych).”

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;

- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Autorzy AE wnioskodawcy w celu oceny stabilności otrzymanych wyników przeprowadzili jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Schemat politerapii z Erwinase	Schemat politerapii bez Erwinase
Koszt leczenia [zł]	181 541,13	170 736,09
Koszt inkrementalny [zł]	10 805,04	
Efekt [QALY]	8,8	8,7
Efekt inkrementalny [QALY]	0,1071	
ICUR [zł/QALY]	100 917,47	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu polichemioterapii z możliwym zastosowaniem leku Erwinase w miejsce schematu bez tej możliwości w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z alergią kliniczną w stosunku do pegylowanej asparaginazy pochodzącej z *E. coli*. jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł 100 917,47 PLN/QALY. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W przypadku wariantów dodatkowych:

- Produkt Erwinase refundowany w chemioterapii + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs brak dostępnego produktu Erwinase – ICUR wynosi 31 592,68 PLN/QALY,
- Produkt Erwinase refundowany w chemioterapii vs produkt Erwinase refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia - różnica kosztów wynosi [redacted],
- Produkt Erwinase refundowany w chemioterapii + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs produkt Erwinase refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia – oceniana interwencja jest terapią dominującą,
- Populacja dorosłych chorych na ALL porównanie: produkt Erwinase refundowany w chemioterapii vs brak dostępnego produktu Erwinase – ICUR wynosi 56 094,82 PLN/QALY,
- Populacja dorosłych chorych na ALL porównanie: produkt Erwinase refundowany w chemioterapii vs produkt Erwinase refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia – różnica kosztów wynosi [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o objęciu refundacją, wynosi 17 600 zł. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości stosowania produktu leczniczego Erwinase wraz z polichemioterapią nad polichemioterapią bez tego produktu we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym można stwierdzić, że zachodzą okoliczności określone w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Ze względu na fakt, że wnioskowana interwencja stosowana jest jako terapia dodana do schematu polichemioterapii, nie jest możliwe oszacowanie jej urzędowej ceny zbytu, przy której koszt jej

⁸ 125 955 PLN

stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (czyli, polichemioterapii bez produktu leczniczego Erwinase), gdyż cena produktu musi być wyższa od zera.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższych tabelach pogrubioną czcionką oznaczone zostały scenariusze powodujące zmianę wniosku z analizy podstawowej na brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości autorzy AE wnioskodawcy przetestowali podane w poniższej tabeli parametry.

Tabela 28. Parametry testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Parametr testowany	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych	ICUR (PLN/QALY)
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną L-ASP	29,3%	BIA wnioskodawcy	123 527,12
	45,2%		88 299,90
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na pegylowaną L-ASP	25,9%		103 845,92
	36,6%		100 545,40
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na kryzantaspazę	3,4%	Tong 2014	101 542,09
	33,3%	Vrooman 2010	98 193,50
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych natywną L-ASP	10,1%	Vrooman 2013	98 738,54
	28,9%	Panosyan 2004	115 545,72
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	0,0%	Tong 2014	94 414,68
	9,5%	Vieira Pinheiro 1999	113 393,92
Ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych po 7 roku od rozpoczęcia terapii I linii	Zgodnie z parametrycznymi krzywymi przeżycia	Silverman 2001	145 681,50
Wiek początkowy pacjentów	3 lata	Założenie autorów AE wnioskodawcy	83 371,04
	5 lat		119 797,36
Stopa dyskontowa: efekty zdrowotne	0%	Wytyczne HTA	75 755,88
	5%		113 263,13
Parametryczne krzywe przeżycia po wznowie choroby	Na podstawie Parker 2010	Parker 2010	138 976,70
Użyteczności w okresie przyjmowania chemioterapii	W oparciu o instrument HUI2	Furlong 2012	96 616,02
	Spadek użyteczności u pacjentów ze wznową w stosunku do nowozdiagnozowanych o 15%	Założenie autorów AE wnioskodawcy	99 580,34
Użyteczność w stanie progresja 2	0,18	Lis 2012	98 523,11
	0,53		103 916,42
Koszty hospitalizacji w stanie przed wznową choroby	rozliczanej wyłącznie grupami JGP	Założenie autorów AE wnioskodawcy	97 170,34
	zgodnie z katalogiem hospitalizacji chemioterapia z uwzględnieniem działań niepożądanych		101 029,76
Koszty hospitalizacji w stanie po drugiej wznowie choroby	-15%		102 023,43
	+15%		99 811,51
Uwzględnienie kosztów stosowania schematu EsPhALL w I linii leczenia	ALL IC BFM 2009 96% pacjentów; EsPhALL – 4% pacjentów	Opinia ekspercka	103 073,59

W ramach analizy wielokierunkowej przetestowane zostały podane w poniższej tabeli parametry.

Tabela 29. Parametry testowane w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Parametry testowane	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR (PLN/QALY)
Stopa dyskontowa koszty i efekty zdrowotne	0%	86 601,92
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną L-ASP, pegylowaną L-ASP, kryzantaspazę	Wartości minimalne	127 028,24
	Wartości maksymalne	84 862,48
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych natywną L-ASP oraz kryzantaspazą	Wartości minimalne	92 318,20
	Wartości maksymalne	129 084,14

Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	Wartości minimalne	95 235,73
	Wartości maksymalne	114 969,95
Koszty hospitalizacji (ogółem)	-15%	106 661,74
	+15%	95 173,19
Wiek początkowy pacjentów + koszty hospitalizacji (ogółem):	3 lata (wiek) -15% (koszty)	88 673,61
	5 lat (wiek) +15% (koszty)	113 531,71
Wiek początkowy pacjentów + odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	3 lata (wiek) Wartości minimalne (ryzyka)	78 546,79
	5 lat (wiek) Wartości maksymalne (ryzyka)	136 172,10
Ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych po 7 roku od rozpoczęcia terapii I linii + parametryczne krzywe przeżycia po wznowie choroby	zgodnie z dopasowaną krzywą przeżycia / publikacja Parker 2010	199 647,61

Wyniki analiz wrażliwości dla wariantów dodatkowych znajdują się w rozdziałach 1.8.2.2., 1.8.2.3., 1.8.3.2., 1.8.3.3., 1.8.4.2., 1.8.4.3. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populacja została określona zgodnie z uaktualnionym wskazaniem wnioskowanym. Jednakże analiza podstawowa dotyczy pacjentów leczonych produktem Erwinase w przypadku nadwrażliwości na natywną i pegylowaną L-ASP w populacji pediatrycznej. Natomiast nie dotyczy pacjentów z cichą inaktywacją po stosowaniu tych leków oraz dorosłych. Warianty dodatkowe analizy zawierają te podgrupy pacjentów.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Przegląd systematyczny autorów analizy klinicznej wnioskodawcy wskazał na skuteczność wnioskowanej technologii (Pession 2005), jednakże nie we wnioskowanej populacji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli horyzont czasowy do ukończenia 18 roku życia argumentując to faktem, że „terapia z udziałem L-asparaginazy ma miejsce w pierwszym roku od rozpoczęcia leczenia, również podobna sytuacja występuje w przypadku wznowy choroby (po zdiagnozowaniu progresji rozpoczyna się intensywne leczenie). Całość chemioterapii (łącznie z leczeniem podtrzymującym) trwa do 2 lat (dla schematu ALL IC-BFM 2009) bądź do 2,5 lat (dla schematu IntReALL). Po uzyskaniu remisji pacjenci są wyłącznie monitorowani w ramach wizyt kontrolnych (których częstotliwość maleje wraz z upływem czasu od zakończenia chemioterapii), aż do ukończenia 18 roku życia”. Horyzont taki może nie obejmować wszystkich kosztów i efektów leczenia.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	„W publikacji Furlong 2012 badano jakość życia dzieci z ALL leczonych protokołem DFCI 95-01 w czasie trwania chemioterapii oraz po jej zakończeniu, z wykorzystaniem kwestionariuszy HUI2 oraz HUI3 (odpowiedzi udzielane były przez rodziców). Sposób raportowania wyników w pełni uwzględnia charakterystykę leczenia ALL (szacowania przeprowadzono dla wszystkich etapów chemioterapii, a także dla pacjentów z remisją choroby) dlatego kalkulacje jakości życia w modelu przeprowadzono na podstawie opisywanego badania. Dodatkowo, aby wyznaczyć użyteczność dla stanu wznowa_2 skorzystano z analizy ekonomicznej Lis 2012, w której populację zdefiniowano jako dzieci lub młodzież z nawrotową lub oporną na leczenie ALL, po otrzymaniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia w warunkach polskich (jakość życia oszacowano na podstawie kwestionariusza przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych).” W ocenie analityka Agencji uzasadnienie jest wystarczające.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu dobrze obrazuje problem decyzyjny. Wiele założeń modelu jest jednak niepewnych, co obniża wiarygodność analizy.

Autorzy AE wnioskodawcy stosując technikę kosztów-użyteczności porównali schemat z możliwym zastosowaniem produktu leczniczego Erwinase do schematu bez takiej możliwości. Wykorzystanie CUA zostało przez nich uargumentowane zidentyfikowaniem randomizowanych badań klinicznych oraz badań retrospektywnych, „na podstawie których można przyjąć występowanie istotnych różnic w skuteczności poszczególnych ścieżek terapeutycznych, (wyrażonych w postaci odsetka pacjentów, u których nie wystąpiły niekorzystne zdarzenia kliniczne (EFS, ang. Event Free Survival), w zależności od dostępności lub braku dostępności kryzantaspazy oraz wystąpienia lub nie wystąpienia cichej inaktywacji”. Należy jednak zwrócić uwagę na brak dowodów wysokiej jakości wskazujących na wyższość stosowania schematu z Erwinase w stosunku do schematu bez możliwości jej stosowania we wnioskowanej populacji, co wpływa na niepewność efektów leczenia.

Zgodnie z wytycznymi i opiniami ekspertów brak jest innego leku mogącego zastąpić Erwinase we wnioskowanej populacji pacjentów, stąd przyjęcie porównania dwóch schematów z możliwością bądź nie zastosowania tego leczenia należy uznać za właściwe.

Model w analizie określonej przez autorów AE wnioskodawcy jako analiza podstawowa dotyczy pacjentów leczonych produktem Erwinase w przypadku nadwrażliwości na natywną i pegylowaną L-ASP w populacji pediatrycznej, a nie dotyczy pacjentów z cichą inaktywacją po stosowaniu tych leków oraz dorosłych, przez co nie obejmuje całej wnioskowanej populacji.

Dwa warianty analiz dodatkowych zawierają standardowo wykonywane badanie aktywności L-asparaginazy. Należy zauważyć, że badanie to wykonywane jest aktualnie w Polsce w dwóch ośrodkach i nie jest pewne czy będzie wykonywane standardowo po wprowadzeniu do refundacji produktu Erwinase. Scenariusz taki jest jednak zgodny z wnioskowanym wskazaniem. Wykrycie cichej inaktywacji jest możliwe tylko przy badaniu aktywności ASP. Wnioskowane wskazanie obejmuje cichą inaktywację. Jak wskazują eksperci kliniczni, planuje się wprowadzenie centralnego monitorowania.

Oba warianty dodatkowe dotyczące populacji dorosłych zawierają założenie o standardowym wykonywaniu badania oceniającego aktywność L-asparaginazy z powołaniem się na wytyczne PTOK 2013, gdzie jednak nie znaleziono takiej informacji.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Autorzy AE wnioskodawcy nie odnaleźli badań porównujących oceniane w analizie ekonomicznej schematy leczenia i oparli się na założeniach wynikających z innych źródeł.

Głównym źródłem danych dotyczących różnicy w efektach zdrowotnych między grupą z dostępnością a grupą z brakiem dostępności produktu Erwinase jest badanie Silverman 2001. Główne ograniczenia danych wejściowych do modelu wynikają zatem z charakterystyki tego badania. W rzeczonym badaniu pacjenci leczeni byli zgodnie z protokołem DFCI 00-01, czyli schematem chemioterapii nie stosowanym standardowo w warunkach polskich. W Polsce w I linii leczenia ALL u dzieci standardowo stosuje się protokół ALL IC BFM 2009. Z tego względu efekty zdrowotne w modelu zostały oszacowane w oparciu o skuteczność terapii protokołem DFCI 00-01, a koszty w oparciu o protokół ALL IC BFM 2009. W badaniu Silverman 2001 populację stanowili pacjenci pediatryczni przyjmujący natywną lub pegylowaną L-ASP, w przypadku alergii zmiana krzyżowa, a w przypadku ponownego wystąpienia alergii przyjmowali kryzantaspazę, a populacją wnioskowaną w przypadku dzieci są pacjenci z wystąpieniem nadwrażliwości na postać pegylowaną.

Kolejnym ograniczeniem wykorzystania tego źródła danych jest fakt, że w grupie pacjentów leczonych poniżej 26 tygodni, czyli zgodnie z założeniem modelu leczeniem o obniżonej skuteczności, uwzględniono efekty nie tylko z zaobserwowaną nadwrażliwością na natywną lub pegylowaną L-ASP, lecz również pacjentów, u których wystąpiło zapalenie trzustki, zakrzepica lub krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym oraz inne działania niepożądane, co może wpływać na zaniżenie efektów w tej grupie pacjentów w stosunku do rozpatrywania pacjentów wyłącznie z alergią na asparaginazę. Wyniki zostały zaczerpnięte z analizy retrospektywnej.

Cztery warianty analiz dodatkowych zawierają standardowo wykonywane badanie aktywności L-asparaginazy. Autorzy AE wnioskodawcy założyli, że koszty wykonywania tego badania ponosić będą szpitale i nie będzie ono wpływać na koszty z żadnej perspektywy. Założenie to obarczone jest dużą niepewnością.

Dane dotyczące użyteczności zostały dobrane właściwie do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Pacjenci w badaniu, z którego zaczerpnięto wyżej wspomniane dane otrzymywali L-asparaginazę w różnej postaci, a nie tylko produkt Erwinase. Ich ograniczeniem jest również ocena stanu zdrowia nie przez pacjentów, a przez rodziców lub ekspertów klinicznych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu, zewnętrznej poprzez porównanie wyników modelu do długookresowych rezultatów leczenia ALL zaprezentowanych w polskich i zagranicznych publikacjach (Hunger 2012, Jatczak-Gaca 2013, Möricke 2010, Silverman 2001, Silverman 2001, Styczyński 2014) oraz oceny konwergencji poprzez porównanie wyników analizy ekonomicznej z rezultatami innych analiz ekonomicznych. Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji, lecz zamieszczono wnioski z przeprowadzonej walidacji zewnętrznej oraz oceny konwergencji.

Długookresowe rezultaty leczenia ALL posłużyły jako uzasadnienie dla wprowadzenia korekty w krzywych przeżycia wyznaczających ryzyko progresji choroby w stanie EFS. W oparciu o przeprowadzoną walidację zewnętrzną autorzy AE wnioskodawcy zdecydowali się także na przeprowadzenie wariantu analizy wrażliwości, w którym oszacowano ryzyko progresji i zgonu w stanie Wznowa choroby na podstawie alternatywnego źródła danych. „Generalnie analiza badań długookresowych, porównujących wyniki leczenia protokołami pediatrycznymi stosowanymi w kolejnych okresach czasu wskazuje na coraz lepsze rezultaty leczenia ALL, osiągnęte wraz z wdrażaniem nowszych protokołów chemioterapii (wzrastają odsetki pacjentów żyjących oraz z utrzymującą się remisją choroby).”

„W ramach przeglądu analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Erwinase w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną odnaleziono dwa opracowania: Tong 2013 oraz Zorginstituut Nederland 2013. W analizie kosztów Tong 2013 w ścieżkach terapeutycznych zakładających konieczność prowadzenia terapii kryzantaspazą po wystąpieniu alergii na inne rodzaje L-asparaginaz zaobserwowano większy koszt całkowity leczenia, co jest spójne z wynikami uzyskanymi w modelu. Jednakże należy zauważyć, że w publikacji Tong 2013 koszty leczenia ambulatoryjnego w większości ścieżek terapeutycznych przewyższały koszty hospitalizacji, podczas gdy w warunkach polskich większość czasu, w którym prowadzona jest intensywne chemioterapia pacjent spędza w szpitalu, co generuje znaczny koszt całkowity, zatem odnoszenie wyników analizy Tong 2013 do rezultatów modelu ekonomicznego nie jest uzasadnione.

W publikacji Zorginstituut Nederland 2013 (publikacja w języku holenderskim, co ogranicza możliwość jej interpretacji) strategia zakładająca dostępność produktu Erwinase jest terapia droższą, lecz bardziej efektywną

w porównaniu do leczenia bez kryzantaspazy po wystąpieniu alergii na pegylowaną L-asparaginazę, zatem konkluzja płynąca z wyników artykułu jest zbieżna z wynikami bieżącej analizy. Otrzymana wartość współczynnika inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność (po dokonaniu prostego porównania w oparciu o kurs walutowy, bez uwzględnienia innych czynników) jest znacznie wyższa niż w obecnym modelu, uzyskano również większe wartości różnicy interwencja vs komparator w zyskanych latach życia (0,91 LYG w horyzoncie 10 lat, podczas gdy w bieżącej analizie 0,14 LYG w horyzoncie do ukończenia 18 roku życia, tj. w wariancie podstawowym 14 lat; oba wyniki bez dyskontowania).”

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna przekazana wraz z wnioskiem dotyczy populacji pacjentów z nadwrażliwością na pegylowaną L-ASP w populacji pediatrycznej. Analiza podstawowa nie uwzględnia jednak przeprowadzania standardowo badania aktywności L-asparaginazy oraz stosowania leku w populacji dorosłej, co zostało rozpatrzone dopiero w ramach wariantów dodatkowych. Przy pierwotnym wskazaniu Erwinase mogłoby być stosowane również w II linii po natywnej postaci asparaginazy, co prawdopodobnie wpłynęłoby na wzrost wartości ICUR w stosunku do zaktualizowanego wskazania, ze względu na wyższe koszty stosowania leku Erwinase w stosunku do pegylowanej L-asparaginazy.

Autorzy AE wnioskodawcy włączyli do przeglądu dwie analizy ekonomiczne (Tong 2013, Zorginstituut Nederland 2013), które zostały dokładnie opisane w rozdziale 5.3.3 niniejszej AWA.

Publikacja Tong 2013 zawiera analizę kosztów 3 scenariuszy leczenia:

- pegylowana L-ASP -> kryzantaspaza
- natywna L-ASP -> kryzantaspaza
- natywna L-ASP -> pegylowana L-ASP -> kryzantaspaza

Wspomniana analiza została wykonana w 30-tygodniowym horyzoncie czasowym. Poszczególne scenariusze generowały odpowiednio 71 810 \$, 103 474 \$ oraz 70 402 \$.

W publikacji Zorginstituut Nederland 2013 porównywano leczenie produktem Erwinase z brakiem leczenia stosowanych po pegylowanej postaci L-asparaginazy. Analizę przeprowadzono w 5- i 10-letnim horyzoncie czasowym. Różnica lat życia dla tego porównania wyniosła 0,48 LY w horyzoncie 5 lat i 0,91 LY w horyzoncie 10 lat. Różnica kosztów w obu horyzontach to 108 000 EUR, co przełożyło się na wartości współczynnika ICER odpowiednio 224 000 EUR/LYG oraz 119 000 EUR/LYG. Wyniki nie zostały odniesione do prognozy opłacalności.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego, tj. Erwinase (kryzantaspaza, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m. /fiolkę w opakowaniu zawierającym 5 fiolek) w ramach chemioterapii w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do pegylowanej L-asparaginazy pochodzącej z *E. coli*.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci, głównie pediatryczni, cierpiący na ostrą białaczkę limfoblastyczną z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do pegylowanej L-asparaginazy pochodzącej z *E. coli*.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ, czyli podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2016-2017.

Porównywane scenariusze

W wariacie podstawowym analizy porównywano skutki dla budżetu NFZ dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, w którym, zgodnie z obecnie obowiązującymi regulacjami, wnioskowany produkt leczniczy refundowany jest w ramach 'Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP' (tzw. 'importu docelowego') we wskazaniu „C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna w przypadku wystąpienia nadwrażliwości lub działań niepożądanych uniemożliwiających leczenie z zastosowaniem L-asparaginazy produkowanej przez *Escherichia coli* oraz pegylowanej postaci L-asparaginazy produkowanej przez *Escherichia coli*" [Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL, RMZ 24.10.2014]
- scenariusza nowego, w którym wnioskowany produkt leczniczy refundowany jest w ramach chemioterapii we wskazaniu „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*”, a pacjenci leczeni są zgodnie z obecną praktyką, tzn. nie jest wykonywane u nich rutynowo badanie oceniające aktywność L-asparaginazy w celu wykrycia „cichej inaktywacji”. Oprócz powyższego, rozważono także scenariusz nowy, w którym wnioskowany produkt leczniczy refundowany jest w ramach chemioterapii we wskazaniu j.w., a pacjenci leczeni są zgodnie z nowym sposobem postępowania, tzn. jest przeprowadzane u nich rutynowo badanie określające aktywność L-asparaginazy, przy czym założono, że badanie to obejmie w pierwszym roku analizy 40%, a w kolejnym 80% pacjentów.

W analizie rozważano także wariant dodatkowy uwzględniający „hipotetyczny scenariusz istniejący”, który zakładał brak dostępności wnioskowanego produktu leczniczego. Ponadto, w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy, ale nie w wersji papierowej analizy, przedstawiono wariant uwzględniający pacjentów chorych na chłoniaka limfoblastycznego leczonych Erwinase.

Dodatkowo, w analizie przedstawiono scenariusze skrajne uwzględniające minimalne i maksymalne wielkości populacji docelowej uzyskane z wykorzystanych źródeł.

Wyniki porównywania scenariuszy przedstawiono w postaci inkrementów.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

W związku z postulowanym w scenariuszu nowym refundowaniem wnioskowanego produktu leczniczego w ramach chemioterapii przyjęto, że zostanie utworzona dla niego nowa grupa limitowa, w której limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto preparatu, a pacjentowi będzie wydawany bezpłatnie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych oraz ich opinie uzyskane w drodze konsultacji bezpośrednich. Dane uzyskane w ten sposób posłużyły jako podstawa do wyliczeń liczby pacjentów stosujących poszczególne rodzaje L-asparaginazy (natywną, pegylowaną oraz kryzantaspazę) oraz do określenia tzw. udziałów, czyli liczby pacjentów leczonych poszczególnymi schematami chemioterapeutycznymi, w których stosuje się kryzantaspazę – na podstawie wyszukanych wytycznych oraz opinii w/w ekspertów wnioskodawca wskazał na:

- 4 programy leczenia w populacji pediatrycznej: u dzieci do 1 roku życia – Interfant'06, u dzieci powyżej 1 roku życia – ALL IC BFM 2009, u dzieci z wykrytym chromosomem Filadelfia – EsPhALL, we wznowie – IntReALL 2010,
- 1 program leczenia w populacji dorosłych – PALG ALL6.

Wnioskodawca założył stabilną liczbę nowych przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej na przestrzeni lat horyzontu czasowego analizy.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie – produktów leczniczych zawierających L-asparaginazę: Asparaginase Medac (natywna asparaginaza), Oncaspar (pegylowana asparaginaza) oraz Erwinase (kryzantaspaza). W celu oszacowania kosztów stosowania w/w produktów leczniczych wnioskodawca wykorzystał: obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [MZ 28.10.2015], Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL], dane dotyczące wielkości kwot refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń – marzec 2015 [WKR] oraz Informator o umowach NFZ [IOU].

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniające leczenie populacji docelowej wszystkimi możliwymi do zastosowania schematami chemioterapeutycznymi wymienionymi powyżej, w tym EsPhALL. Wyniki te dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym analizy wnioskodawcy, w wersji papierowej podane są wyniki nieuwzględniające tego schematu (jakkolwiek zaznaczyć należy, że różnice w całkowitych kosztach inkrementalnych opcji z i bez jego uwzględnienia są pomijalne, tj. wynoszą do maks. ok. 2 000 zł).

Wariant podstawowy

Poniższe tabele podają wyniki odnoszące się do opcji, w której w scenariuszu nowym założono postępowanie zgodne z obecną praktyką, tj. brakiem rutynowo wykonywanego badania oceniającego aktywność L-asparaginazy.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym w opcji, w której w scenariuszu nowym założono postępowanie zgodne z obecną praktyką, tj. brakiem rutynowo wykonywanego badania oceniającego aktywność L-asparaginazy: liczebność populacji

Populacja	I rok		II rok	
	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	48	13	48	13

Populacja	I rok		II rok	
	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	41	10	41	10
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	41	10	41	10

* przyjmując, że wszyscy pacjenci, którzy mają „cichą inaktywację”, są w jej kierunku zdiagnozowani, zatem wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia Erwinase spełniają warunek „cichej inaktywacji” lub alergii klinicznej.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantie podstawowym w opcji, w której w scenariuszu nowym założono postępowanie zgodne z obecną praktyką, tj. brakiem rutynowo wykonywanego badania oceniającego aktywność L-asparaginazy: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok (zł)	II rok (zł)
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego produktu leczniczego	4 398 495,70	4 398 495,70
Koszty pozostałe	1 915 157,16	1 915 157,16
Koszty sumaryczne	6 313 652,86	6 313 652,86
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego produktu leczniczego	4 238 408,96	4 238 408,96
Koszty pozostałe	1 915 157,16	1 915 157,16
Koszty sumaryczne	6 153 566,12	6 153 566,12
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego produktu leczniczego	-160 086,74	-160 086,74
Koszty pozostałe	0	0
Koszty sumaryczne	-160 086,74	-160 086,74

Zmiana sposobu refundacji wnioskowanego produktu leczniczego poprzez przeniesienie go z 'Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP' (tzw. 'importu docelowego') do chemioterapii przy założeniu postępowania zgodnego z obecną praktyką, tj. braku rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy spowoduje oszczędności dla budżetu NFZ w wysokości ok. 160 tys. zł zarówno w 2016, jak i 2017 roku. Koszt refundacji Erwinase w scenariuszu istniejącym oszacowano na ok. 4,4 mln zł, z kolei w scenariuszu nowym – na ok 4,24 mln zł, zarówno w 2016, jak i 2017 roku.

Poniższe tabele podają wyniki odnoszące się do opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantie podstawowym w opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy: liczebność populacji

Populacja	I rok		II rok	
	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	48	13	48	13
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	41	10	41	10
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	44	11	46	13

* przyjmując, że wszyscy pacjenci, którzy mają „cichą inaktywację”, są w jej kierunku zdiagnozowani, zatem wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia Erwinase spełniają warunek „cichej inaktywacji” lub alergii klinicznej.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym w opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok (zł)	II rok (zł)
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego produktu leczniczego	4 398 495,70	4 398 495,70
Koszty pozostałe	1 915 157,16	1 915 157,16
Koszty sumaryczne	6 313 652,86	6 313 652,86
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego produktu leczniczego	4 537 235,19	4 861 362,59
Koszty pozostałe	1 935 832,20	1 955 023,88
Koszty sumaryczne	6 473 067,38	6 816 386,47
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego produktu leczniczego	138 739,49	462 866,89
Koszty pozostałe	20 675,04	39 866,72
Koszty sumaryczne	159 414,52	502 733,61

Zmiana sposobu refundacji wnioskowanego produktu leczniczego poprzez przeniesienie go z 'Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP' (tzw. 'importu docelowego') do chemioterapii, przy założeniu wprowadzenia do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. 160 tys. zł w 2016 i o ok. 500 tys. zł w 2017 roku. Koszt refundacji Erwinase w scenariuszu istniejącym oszacowano na ok. 4,4 mln zł zarówno w 2016, jak i 2017 roku, z kolei w scenariuszu nowym – na ok 4,54 mln zł w 2016 i ok. 4,86 mln zł w 2017 roku.

Warianty dodatkowe

W niniejszej AWA nie analizowano i nie przedstawiano wyników wariantów dodatkowych. W odniesieniu do wariantu „hipotetycznego scenariusza istniejącego” podejście analityków Agencji wynika z dostępności w polskim systemie refundacyjnym wnioskowanego produktu leczniczego. Kwestia ta została również szeroko omówiona w rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.

Z kolei w odniesieniu do wariantu, w którym uwzględniono pacjentów chorych na chłoniaka limfoblastycznego leczonych Erwinase, nie był on analizowany ani prezentowany w niniejszej AWA ze względu na fakt, że jest to wskazanie objęte całkiem innym kodem ICD-10 niż populacja docelowa.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	TAK – w wariantach podstawowym w opcji, w której w scenariuszu nowym założono postępowanie zgodne z obecną praktyką, tj. brakiem rutynowo wykonywanego badania oceniającego aktywność L-asparaginazy. NIE: - w wariantach podstawowym w opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy wnioskodawca nie uzasadnił założenia, wg którego odsetek pacjentów, u których przeprowadzane będzie to badanie, wyniesie odpowiednio 40% i 80% w pierwszym i drugim roku horyzontu czasowego analizy. - w analizie scenariuszy skrajnych w odniesieniu do populacji dorosłych wnioskodawca przyjął arbitralnie wartość 10 +/-10%.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/NIE	TAK – w wariancie podstawowym w opcji, w której w scenariuszu nowym założono postępowanie zgodne z obecną praktyką, tj. brakiem rutynowo wykonywanego badania oceniającego aktywność L-asparaginazy. NIE – w odniesieniu do wariantu podstawowego w opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy wnioskodawca nie wskazał, kto finansowałby to badanie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W związku z faktem, że obecnie wnioskowany produkt leczniczy jest refundowany i dostępny dla pacjentów w rozważanym wskazaniu (patrz rozdział 6.3.1.), nie wydaje się, aby zmiana sposobu jego refundacji doprowadziła do istotnej zmiany w analizowanym rynku leków. Pewnych zmian, tj. w zakresie zużycia natywnej oraz pegylowanej asparaginazy i kryzantaspazy, a w konsekwencji sumarycznych kosztów ich refundacji, można się spodziewać w przypadku wprowadzenia do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, jednakże będzie to zjawisko niezależne od sposobu refundacji jakiegokolwiek z w/w substancji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i AE wnioskodawca wskazał jako komparator brak leczenia Erwinase, zatem kontynuowanie leczenia z zastosowaniem schematów chemioterapeutycznych jej pozbawionych, podczas gdy w AWB w wariancie podstawowym zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym w rozważanej populacji chorych występuje ten sam produkt leczniczy – Erwinase – tylko inaczej refundowany.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych otrzymanych z NFZ (pismo nr DGL.036.11.2016 W.05009.PD) nie da się jednoznacznie określić liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.0, którzy leczeni byli zgodnie ze ścieżką natywna asparaginaza → pegylowana asparaginaza → kryzantaspaza lub pegylowana asparaginaza → kryzantaspaza. Wiadomo jedynie, że w okresie październik 2014 - listopad 2015 kryzantaspazę otrzymało 41 pacjentów pediatrycznych i żaden dorosły.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	NIE	Patrz rozdział 6.3.1.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie AWB,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu przedstawionym w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy nie zidentyfikowano błędów.

Ograniczenie wiarygodności wyników niniejszej analizy związane jest z niepewnością danych wejściowych do modelu odnośnie opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, o czym mowa w rozdziale powyżej. Ponadto, podejście zaprezentowane przez wnioskodawcę w tej opcji sugeruje, jakoby uznawał on, że zmiana sposobu

refundacji wnioskowanego produktu leczniczego poprzez przeniesienie go z 'Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP' (tzw. 'importu docelowego') do chemioterapii pociągnie za sobą zmianę algorytmu postępowania z pacjentami chorymi na ALL w postaci wdrożenia nowego testu. Wezwany do uzupełnień w związku z niespełnianiem wymagań zawartych w Rozporządzeniu w sprawie wymagań minimalnych wnioskodawca słusznie zauważył, że nie ma związku między zmianą sposobu refundacji Erwinase a wykonywaniem badania w kierunku wykrycia dezaktywacji L-asparaginazy.

W związku z powyższym, chcąc przeanalizować opcję z wprowadzeniem przedmiotowego badania, zdaniem analityków Agencji bardziej zasadne byłoby rozważenie w AWB opcji, w której zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym, zostałyby uwzględnione wykonywanie tego badania w rutynowej praktyce klinicznej.

Obecna dostępność do wnioskowanego produktu leczniczego

W związku z rozważaną w niniejszej analizie zmianą sposobu refundacji wnioskowanego produktu leczniczego poprzez przeniesienie go z 'Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP' (tzw. 'importu docelowego') do chemioterapii analitycy Agencji przeanalizowali możliwy wpływ tej zmiany na wielkość populacji docelowej, co polegało m.in. na ocenie obecnej dostępności przedmiotowej technologii w populacji pacjentów jej potrzebujących.

W tym celu analitycy Agencji wystąpili m.in. do MZ oraz NFZ z prośbą o stosowne dane. Zgodnie z zestawieniami przekazanymi przez MZ (pismo nr PLD.46434.515.2016.AP) w latach 2014 i 2015 sprowadzanych jednorazowo było nawet 100 opakowań Erwinase, natomiast zgodnie z zestawieniami przekazanymi przez NFZ (pismo nr DGL.036.11.2016 W.05009.PD) w okresie październik 2014 – listopad 2015 mediana zużytych opakowań na pacjenta wynosiła prawie 2,3 (min. 0,14, maks. 24,17)⁹. Zatem w rozważanych latach jednorazowo sprowadzano taką liczbę opakowań, która znacznie przekraczała zapotrzebowania pojedynczego pacjenta i która 'zabezpieczała' większą liczbę chorych, którzy wymagaliby leczenia.

Powyższe potwierdzają również wypowiedzi dwóch ekspertów zaprezentowane w tabeli nr 8 – prof. Jerzego Kowalczyka oraz dr Elżbiety Adamkiewicz-Drożyńskiej – którzy wypowiedzieli się na prośbę Agencji w przedmiotowej sprawie. Wprawdzie eksperci ci pytani byli o stosowanie kryzantaspazy zgodnie ze wskazaniem pierwotnie przedstawionym we wniosku refundacyjnym, tj. szerszym (i zgodnym ze wskazaniem zarejestrowanym), jednakże wypowiedzi ich mogą być wykorzystane do oceny dostępności do leczenia z zastosowaniem Erwinase poprzez m.in. zestawienie wskazanej przez nich rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana z roczną liczebności populacji, w której będzie stosowana po objęciu jej refundacją w rozważanym wskazaniu w ramach chemioterapii. W odniesieniu do odpowiedzi na inne pytania, które informują o możliwym wpływie na dostępność do leczenia wnioskowanym produktem leczniczym po zmianie sposobu jego refundacji, szczegółły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Wypowiedzi ekspertów, do których zwróciła się Agencja z prośbą o opinię, odnośnie dostępności Erwinase

Pytanie	prof. Jerzy Kowalczyk, KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej woj. pomorskiego
Czy jest możliwe, że zmiana sposobu refundacji wnioskowanej technologii poprzez przeniesienie jej z 'Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP' (tzw. 'importu docelowego') do 'Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii' zwiększy dostępność leku dla pacjentów i czy w związku z tym zwiększy się liczba pacjentów go stosujących w porównaniu do sytuacji obecnej?	„Obecnie stosowany system importu docelowego wiąże się z wieloma utrudnieniami administracyjnymi oraz ryzykiem braku leku w odpowiednim momencie leczenia. Jeżeli lek ten znajdzie się w katalogu leków refundowanych niewątpliwie jego dostępność i bezpieczeństwo pacjentów będzie większe”	„Nie zwiększy się, gdyż obecnie wobec braku alternatywy w każdym uzasadnionym przypadku lek ten jest zamawiany w ramach importu docelowego”
Czy wystąpienie jakiegokolwiek nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać asparaginazy uprawnia do zmiany takiej terapii na asparaginazę pochodzącą z Erwinia chrysanthemi? Jeśli nie, jaka nadwrażliwość/reakcja alergiczna występująca po podaniu asparaginaz pochodzących z <i>E. coli</i> jest	„Każda sytuacja wystąpienia alergii na L-asparaginazę wymusza zmianę preparatu. Ponowne podanie tego samego preparatu zazwyczaj prowadzi do wstrząsu anafilaktycznego.”	„Zawsze w każdym przypadku wystąpienia objawów alergii zmienia się preparaty z natywnej postaci na pegylowaną i dalej w przypadku ponownego pojawienia się alergii na Erwinase.”

⁹ po otrzymaniu wskazanego pisma z NFZ na podstawie konsultacji telefonicznych z jego autorem ustalono, że w zestawieniach przekazanych tym pismem może być błąd polegający na duplikacji zużycia Erwinase u niektórych pacjentów, zatem ostatecznie przedmiotowa mediana zużytych opakowań leku w rzeczywistości była niższa niż wyliczona powyżej, co tym bardziej wskazuje na dobrą obecnie dostępność leku dla pacjentów z ALL.

akceptowalna w czasie leczenia i jakiego odsetka pacjentów to zjawisko dotyczy?		
---	--	--

W odniesieniu do odpowiedzi prof. Jerzego Kowalczyka na pytanie dotyczące wpływu na dostępność do leczenia Erwinase w wyniku zmiany sposobu refundacji tego produktu leczniczego, ekspert ten nie podał dokładniejszych danych, np. co do odsetka pacjentów, których leczenie w skali roku z zastosowaniem Erwinase jest odraczone lub w ogóle nieprzebiegane z powodu niewłaściwej dostępności leku na rynku polskim – utrudnienia administracyjne nie oznaczają bowiem czasowego lub całkowitego braku możliwości zastosowania leczenia tym lekiem u pacjentów z ALL. Ponadto, odpowiedź na przedmiotowe pytanie nie stoi w zgodzie z odpowiedzią na pytanie o roczną liczebność populacji z ALL, w której wnioskowana technologia medyczna będzie stosowana po objęciu jej refundacją w ramach chemioterapii, zgodnie z którą liczebność ta będzie taka, jak roczna liczebność populacji z ALL obecnie stosującej Erwinase.

O utrudnieniach administracyjnych związanych z koniecznością sprowadzania leku w ramach 'importu docelowego' pisała również w innym fragmencie swojej wypowiedzi dr Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska: „Moja opinia odnośnie finansowania tego leku ze środków publicznych jest wysoce pozytywna, gdyż uprości procedury administracyjne obecnie stosowane w każdym przypadku konieczności zamiany leku u pacjenta leczonego z powodu ALL z koniecznością sprowadzania leku na import docelowy.” Jakkolwiek, i w tym przypadku ekspert nie wskazuje, aby w związku z tymi utrudnieniami przynajmniej jakaś część pacjentów przyjęła z opóźnieniem lub nie przyjęła w ogóle wnioskowanego produktu leczniczego pomimo odpowiednich wskazań klinicznych.

Szacowanie populacji zgodnie z danymi ekspertów

Eksperti, którzy odpowiedzieli na prośbę Agencji o opinie w przedmiotowej sprawie, pytani byli o stosowanie kryzantaspazy zgodnie ze wskazaniem pierwotnie przedstawionym we wniosku refundacyjnym, tj. szerszym (i zgodnym ze wskazaniem zarejestrowanym), jednakże zasadniczo stwierdzali, że w większości przypadków dzieci z ALL leczone są kryzantaspazą zgodnie ze ścieżką: natywna asparaginaza → pegylowana asparaginaza → kryzantaspaza, czyli tą, która zasadniczo będzie stosowana po objęciu refundacją Erwinase w ramach chemioterapii (patrz również rozdział 6.4.). Eksperti ci podają, że zasadniczo rocznie do leczenia Erwinasą kwalifikować się może 50-60 pacjentów pediatrycznych, jakkolwiek wskazują też na możliwość zastosowania u pacjenta Erwinase bez ścisłych wskazań klinicznych, ale w takiej ilości, która pozostała w fiolce po leczeniu innego pacjenta lub ze względu na niedostępność pegylowanej asparaginazy, co mogło w jakimś stopniu wpłynąć na szacowanie przez nich wielkości populacji docelowej.

W odniesieniu do pacjentów dorosłych, żaden ekspert, do którego zwróciła się Agencja z prośbą o opinię, nie udzielił odpowiedzi.

Założenia dotyczące kwalifikacji do odrębnej grupy limitowej

W analizie wnioskodawcy nie zostały podane argumenty odnoszące się do art. 15 ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji dotyczące utworzenia odrębnej grupy limitowej. Zgodnie ze złożonymi przez wnioskodawcę uzupełnieniami w związku z niespełnianiem wymagań zawartych w Rozporządzeniu w sprawie wymagań minimalnych „(...) 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.” Następnie, wnioskodawca powołuje się na wyniki randomizowanego badania Pession 2005, w którym „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.”

Prawdą jest, że obecnie w ramach chemioterapii nie jest stosowany żaden produkt leczniczy zawierający kryzantaspazę. Jednakże, co do dalszej argumentacji wnioskodawcy zauważyć należy, że w wariancie podstawowym jego analizy „brak leczenia asparaginazą” nie jest komparatorem dla Erwinase. Taki komparator dla Erwinase pojawia się dopiero w wariancie dodatkowym, który wnioskodawca określa jako „hipotetyczny”. Ponadto warunek, który musi być spełniony, aby produkt leczniczy objąć odrębną grupą limitową, zawarty w art. 15 ust 3 pkt 1 Ustawy o refundacji, odnosi się do drogi podania leku lub jego postaci farmaceutycznej, a nie do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego jako takiego: „Po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga

podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych, w których ocenił wpływ liczebności populacji na wyniki analizy. Dla populacji dzieci dla wariantu minimalnego i maksymalnego przyjął najniższe i najwyższe wartości wskazane przez ankietowanych ekspertów. Dla populacji dorosłych informacje o liczbie pacjentów leczonych uzyskano na podstawie konsultacji z jednym ekspertem klinicznym, dlatego w scenariuszach skrajnych przyjęto wartość o 10% niższą i wyższą niż wskazana przez tego eksperta. Tabela poniżej prezentuje liczebność populacji docelowej wykorzystana w niniejszej analizie, a także, dla ułatwienia porównania z wynikami analizy podstawowej – liczebność populacji docelowej w niej wykorzystanej.

Tabela 37. Liczebność populacji docelowej wykorzystana w analizie podstawowej i analizie scenariuszy skrajnych

Populacja			I rok		II rok	
			Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
Analiza podstawowa	w opcji, w której w scenariuszu nowym założono postępowanie zgodne z obecną praktyką, tj. brakiem rutynowo wykonywanego badania oceniającego aktywność L-asparaginazy	Scenariusz istniejący	41	10	41	10
		Scenariusz nowy	41	10	41	10
	w opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy	Scenariusz istniejący	41	10	41	10
		Scenariusz nowy	44	11	46	13
Scenariusz minimalny	w opcji, w której w scenariuszu nowym założono postępowanie zgodne z obecną praktyką, tj. brakiem rutynowo wykonywanego badania oceniającego aktywność L-asparaginazy	Scenariusz istniejący	20	9	20	9
		Scenariusz nowy	20	9	20	9
	w opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy	Scenariusz istniejący	20	9	20	9
		Scenariusz nowy	22	10	24	11
Scenariusz maksymalny	w opcji, w której w scenariuszu nowym założono postępowanie zgodne z obecną praktyką, tj. brakiem rutynowo wykonywanego badania oceniającego aktywność L-asparaginazy	Scenariusz istniejący	60	11	60	11
		Scenariusz nowy	60	11	60	11
	w opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy	Scenariusz istniejący	60	11	60	11
		Scenariusz nowy	63	13	67	14

Poniżej, tak jak w przypadku analizy podstawowej, przedstawiono wyniki uwzględniające leczenie populacji docelowej wszystkimi możliwymi do zastosowania schematami chemioterapeutycznymi, w tym EsPhALL.

Poniższe tabele podają wyniki odnoszące się do tej opcji, w której w scenariuszu nowym założono postępowanie zgodne z obecną praktyką, tj. brakiem rutynowo wykonywanego badania oceniającego aktywność L-asparaginazy.

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej i analizy scenariuszy skrajnych w opcji, w której w scenariuszu nowym założono postępowanie zgodne z obecną praktyką, tj. brakiem rutynowo wykonywanego badania oceniającego aktywność L-asparaginazy

	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok (zł)	II rok (zł)	I rok (zł)	II rok (zł)	I rok (zł)	II rok (zł)
Koszty całkowite						
Analiza podstawowa	6 313 652,86	6 313 652,86	6 153 566,12	6 153 566,12	-160 086,74	-160 086,74
Scenariusz minimalny	4 292 132,85	4 292 132,85	4 194 032,75	4 194 032,75	-98 100,10	-98 100,10
Scenariusz maksymalny	8 291 035,50	8 291 035,50	8 074 333,62	8 074 333,62	-216 701,88	-216 701,88
Koszty wnioskowanego produktu leczniczego						

Analiza podstawowa	4 398 495,70	4 398 495,70	4 238 408,96	4 238 408,96	-160 086,74	-160 086,74
Scenariusz minimalny	2 695 369,23	2 695 369,23	2 597 269,13	2 597 269,13	-98 100,10	-98 100,10
Scenariusz maksymalny	5 954 036,49	5 954 036,49	5 737 334,61	5 737 334,61	-216 701,88	-216 701,88

Poniższe tabele podają wyniki odnoszące się tej opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej i analizy scenariuszy skrajnych w opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy

	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok (zł)	II rok (zł)	I rok (zł)	II rok (zł)	I rok (zł)	II rok (zł)
Koszty całkowite						
Analiza podstawowa	6 313 652,86	6 313 652,86	6 473 067,38	6 816 386,47	159 414,52	502 733,61
Scenariusz minimalny	4 292 132,85	4 292 132,85	4 479 478,22	4 789 162,74	187 345,37	497 029,89
Scenariusz maksymalny	8 291 035,50	8 291 035,50	8 454 797,66	8 858 605,31	163 762,16	567 569,81
Koszty wnioskowanego produktu leczniczego						
Analiza podstawowa	4 398 495,70	4 398 495,70	4 537 235,19	4 861 362,59	138 739,49	462 866,89
Scenariusz minimalny	2 695 369,23	2 695 369,23	2 861 099,08	3 150 615,52	165 729,85	455 246,29
Scenariusz maksymalny	5 954 036,49	5 954 036,49	6 098 706,23	6 484 973,92	144 669,74	530 937,43

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak precyzyjnych danych ze strony ekspertów klinicznych, do których zwróciła się Agencja z prośbą o opinie w odniesieniu do populacji pediatrycznej (patrz rozdział 6.3.1.) oraz brak odpowiedzi ze strony ekspertów, którzy mogliby się wypowiedzieć na temat liczebności docelowej populacji osób dorosłych, nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń własnych Agencji na podstawie takich danych. Jakkolwiek, zaznaczyć należy, że nawet jeśli przyjąć w odniesieniu do populacji pediatrycznej liczbę 60, maksymalną wskazaną przez w/w ekspertów, wartość 60 i nieco większa niż 60 była testowana przez wnioskodawcę w ramach analizy scenariuszy skrajnych jako scenariusz maksymalny i wyniki dla niej właściwe w postaci kosztów przedstawione są w rozdziale powyżej.

6.4. Komentarz Agencji

Wskazanie pierwotne vs wskazanie ostateczne

Pierwotnie, wg wniosku refundacyjnego, wskazanie, w którym wnioskowany produkt leczniczy miał być refundowany, brzmiało: „w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*”, z kolei wskazanie ostatecznie przyjęte w niniejszej AWA, wynikające ze złożonych przez wnioskodawcę uzupełnień w związku z niespełnianiem wymagań zawartych w Rozporządzeniu w sprawie wymagań minimalnych, brzmi: „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*”. Powyższe zawężenie wskazania dla wnioskowanego produktu leczniczego teoretycznie może spowodować zmniejszenie liczby pacjentów go stosujących, a zatem również wydatków NFZ.

Jakkolwiek, eksperci, do których zwróciła się AOTMiT z prośbą o opinię, na pytanie: „Czy zawsze u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, bez względu na dostępność asparaginazy pochodzącej z *Erwinia chrysanthemi*,

w pierwszej kolejności stosuje się natywną postać asparaginazy, a następnie, w przypadku wystąpienia na nią nadwrażliwości lub cichej inaktywacji, pegylowaną postać asparaginazy?”, odpowiedzieli:

- Prof. Jerzy Kowalczyk: „W Polsce rekomendowany jest taki sposób postępowania – w I linii natywna *E. coli* l-asparaginaza, w przypadku alergii na tę postać – peg-asparaginaza. Niekiedy w sytuacji podania peg-asparaginazy innemu dziecku w tym samym dniu, jeśli w rozpoczętej fiołce pozostaje część leku, wówczas jest możliwość podania tej postaci leku również dziecku bez alergii na natywną postać, aby uniknąć utylizacji leku. (...)”
- Dr Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska: „Tak”.

Ponadto, w wielu innych miejscach wypowiedzi w/w ekspertów pojawiały się stwierdzenia o stosowaniu kryzantaspazy głównie po wcześniejszym zastosowaniu natywnej asparaginazy, a następnie pegylowanej. Wśród innych możliwości wykorzystania wnioskowanego produktu leczniczego prof. Kowalczyk wskazał, że: „(...) W ostatnim okresie, ze względu na trudności w zaopatrzeniu w postać pegylowaną, w drugiej linii leczenia była konieczność stosowania Erwinii asparaginazy.(...)”, a dr Adamkiewicz-Drożyńska: „(...) W przypadku niemej inaktywacji – jako lek II rzutu zmienia się natywną asparaginazę na Erwinasę.”

Zatem, pomijając przypadki niecałkowitego zużycia leku w fiołce lub braku dostępności pegylowanej asparaginazy, które mogą wystąpić z przyczyn obiektywnych i niezależnych od wskazania, w którym refundowana jest Erwinase, zasadniczo L-asparaginaza, zgodnie z opiniami ekspertów, w przypadku wystąpienia nadwrażliwości, podawana jest obecnie zgodnie ze ścieżką: natywna asparaginaza → pegylowana asparaginaza → kryzantaspaza i ścieżka ta jest zgodna z tą wynikającą z treści wnioskowanego wskazania dla Erwinase. Jedynie dr Adamkiewicz-Drożyńska wskazała na możliwość stosowania Erwinase po natywnej asparaginazie w wyniku wykrycia cichej inaktywacji, co nie będzie możliwe po objęciu wnioskowanego produktu leczniczego refundacją w rozważanym wskazaniu, i o pacjentów, którzy leczeni mogliby być w ten sposób, może zmniejszyć się populacja docelowa.

Wyniki analizy wpływu na budżet

W wariantcie podstawowym w opcji, w której w scenariuszu nowym założono postępowanie zgodne z obecną praktyką, tj. brakiem rutynowo wykonywanego badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, koszty inkrementalne wynikają z różnicy ceny za opakowanie Erwinase między scenariuszem istniejącym a nowym (wielkość populacji docelowej między scenariuszami nie ulega zmianie). Z kolei w wariantcie podstawowym w opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, koszty inkrementalne wynikają głównie z różnicy ceny za opakowanie Erwinase między scenariuszem istniejącym a nowym oraz z nieco większej liczby pacjentów populacji docelowej w scenariuszu nowym, w porównaniu do istniejącego, ze względu na przyjęcie przez wnioskodawcę założenia, że równoległe z wprowadzeniem do refundacji Erwinase w rozważanym wskazaniu w ramach chemioterapii do praktyki klinicznej stopniowo wprowadzane będzie rutynowe wykonywanie badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, czego skutkiem będzie ostatecznie zwiększenie liczby pacjentów, u których zachodzi konieczność stosowania Erwinase.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach racjonalizacji wydatków autorzy AR zaproponowali wygenerowanie oszczędności poprzez częstsze korzystanie przez pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu. „W celu uwolnienia środków finansowych w budżecie płatnika w wielkości odpowiadającej najwyższemu wydatkom inkrementalnym płatnika publicznego związanym z refundacją przedmiotowego produktu leczniczego na wnioskowanych warunkach, zaprezentowano skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej nr 160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne. W wyniku przeprowadzonej interwencji dochodzi do przesunięcia podstawy limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD, który jest najtańszy zarówno dla płatnika jak i dla pacjenta.” AR została wykonana w horyzoncie 2 lat, przy czym koszt inkrementalny jest taki sam w obu latach. Dane zostały zaczerpnięte z ogłoszenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. W scenariuszu bazowym autorzy AR wnioskodawcy założyli, że przeprowadzona interwencja generuje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną odsetek oszczędności w wysokości 4,7 % tj. 2-krotnie niższy niż odsetek oszczędności wykazany w analizowanej grupie limitowej.

Tabela 40. Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej

Roczny koszt refundacji bez interwencji oszczędnościowej (w oparciu o planowany budżet na refundację produktów wydawanych na receptę*) [PLN]	Zmiana procentowa [%]	Roczny koszt refundacji po wprowadzeniu interwencji oszczędnościowej [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
7 734 628 000	-4,7 %	7 368 376 281	-366 251 719

Zgodnie z przyjętymi założeniami taka sama roczna kwota oszczędności będzie generowana w każdym roku analizowanego horyzontu czasowego. Oszczędności wykazane w AR wnioskodawcy pokrywają wydatki, które będą generowane na podstawie BIA wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy. Lek ma być dostępny w ramach chemioterapii.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Erwinase we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.02.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Erwinase oraz Erwinaze. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje. Rekomendacja PTAC 2013 zwraca uwagę głównie na dobre dowody kliniczne dotyczące stosowania kryzantaspazy w drugiej linii leczenia. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla Erwinase

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2015	W skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub cicha inaktywacja) na natywną lub pegylowaną postać asparaginazy z <i>E. coli</i>	Komisja pozytywnie rekomenduje wpisanie na listę specjalnych zgód do stosowania w szpitalach we wskazaniach i dawkowaniu urzędu rejestracyjnego.
PTAC 2013	U pacjentów, u których wystąpiła reakcja alergiczna na L-asparaginazę i pegasparaginazę lub w leczeniu nawrotów ALL	Podkomitet ds Leczenia Nowotworów uznał, że istnieją dobre dowody kliniczne dotyczące stosowania kryzantaspazy w drugiej linii leczenia, u pacjentów, u których wystąpiła reakcja alergiczna na L-asparaginazę i pegasparaginazę. Odnotowano również, że kryzantaspaza jest stosowana w protokołach dotyczących leczenia nawrotów ALL.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Belgia	100%	import docelowy	nie
Bułgaria	nie dotyczy		
Chorwacja	nie przedstawiono		
Cypr	nie dotyczy		
Czechy	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Dania	100%	import docelowy	nie
Estonia	100%	import docelowy	nie
Finlandia	100%	import docelowy	nie
Francja	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego, indywidualna decyzja refundacyjna	nie
Grecja	100%	import docelowy	nie
Hiszpania	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Holandia	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego, indywidualna decyzja refundacyjna	nie
Irlandia	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Islandia	100%	import docelowy	nie
Liechtenstein	nie dotyczy		
Litwa	100%	import docelowy	nie
Luksemburg	nie dotyczy		
Łotwa	100%	import docelowy	nie
Malta	nie dotyczy		
Niemcy	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Norwegia	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Portugalia	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Rumunia	100%	import docelowy	nie
Słowacja	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Słowenia	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Szwajcaria	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Szwecja	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Węgry	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Wielka Brytania	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie
Włochy	100%	lek finansowany z budżetu szpitalnego	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Erwinase jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych, nie przedstawiono informacji dla Chorwacji). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 16 krajach lek jest finansowany z budżetu szpitalnego, w tym w 2 z nich wymagana jest indywidualna decyzja refundacyjna. Natomiast w 9 krajach lek jest dostępny w trybie importu docelowego. W żadnym rozpatrywanym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 43. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>„L-asparaginaza jest podstawowym lekiem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Wg aktualnie rekomendowanych protokołów terapeutycznych stosowane są 3 typy L-asparaginazy: natywna postać otrzymywana z <i>Escherichia coli</i>, forma pegylowana natywnej L-asparaginazy <i>E-coli</i> oraz enzym izolowany z <i>Erwinia chryzantemii</i> określana jako Erwinia L-asparaginaza. W pierwszej linii leczenia stosuje się natywne postaci L-asparaginazy <i>E-coli</i>. Ponieważ u ok. 30% pacjentów leczonych L-asparaginazą <i>E-coli</i> dochodzi do powstawania przeciwciał, które powodują reakcje nadwrażliwości (do wstrząsu anafilaktycznego włącznie) oraz tzw. „niemą inaktywację”, u pacjentów wykazujących cechy nadwrażliwości konieczne jest przejście na inny produkt, aby zachować skuteczność terapeutyczną enzymu. W Polsce w przypadku nadwrażliwości na natywną postać <i>E-coli</i> L-asparaginazy, w drugiej linii stosujemy zazwyczaj pegylowaną postać, a w przypadku wystąpienia również i na nią uczulenia zalecane jest stosowanie Erwinia L-asparaginazy. W ostatnim okresie, ze względu na trudności w zaopatrzeniu w postać pegylowaną, w drugiej linii leczenia była konieczność stosowania Erwinii L-asparaginazy. Brak dostępności Erwinia L-asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej.”</p>	<p>„Nie potrafię podać argumentów przeciw finansowaniu leku ze środków publicznych.”</p>	<p>„Moim zdaniem, aby utrzymać obecne wyniki leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, konieczne jest umożliwienie stosowania w określonych przypadkach Erwinia L-asparaginazy finansowanej ze środków publicznych. Przy braku finansowania prawdopodobnie część dzieci z alergią na natywne postacie leku nie będzie miała kontynuacji leczenia L-asparaginazą.”</p>
<p>Prof. nadzw. dr hab. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska</p>	<p>„Erwinase jest jednym z dostępnych komercyjnie preparatów enzymu – L-asparaginazy do których należą również postać natywna tego enzymu (Asparaginase) i postać pegylowana (Oncaspar) – produkty <i>Escherichia coli</i>. Erwinase jest formą L-asparaginazy pochodzenia roślinnego, pochodząca z <i>Erwinia chryzantemi</i>. Enzym L-asparaginaza należy do kluczowych cytostatyków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) od ponad 30 lat. Lek ten jest jednym z cytostatyków stosowanych we wszystkich protokołach leczenia ALL, gdyż od czasu wprowadzenia L-asparaginazy do terapii ostrej białaczki limfoblastycznej nastąpiła gwałtowna poprawa wyników leczenia ALL. Bez tego cytostatyku praktycznie niemożliwa jest skuteczna terapia tej postaci nowotworu. U części chorych w czasie stosowania natywnej postaci L-asparaginazy-produktu <i>E.coli</i>, dochodzi do niemej inaktywacji tego enzymu w surowicy krwi, co przekłada się na brak działania leku lub pojawiają się objawy alergii uniemożliwiające kontynuację leczenia. U takich chorych kontynuacja podawania preparatów pochodzących z <i>E.coli</i> jest bezcelowe, gdyż wobec braku działania leku skutkuje to nawrotem choroby i możliwymi objawami ubocznymi (zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, zakrzepica). W sytuacji niemej inaktywacji przyjęte jako standard w Europie protokołu leczenia ALL zalecają zastąpienie L-asparaginazy-produktowanej z <i>E.coli</i> przez cytostatyk pochodzenia roślinnego-Erwinase. W przypadku wystąpienia alergii preparatu natywnej L-asparaginazy można zastąpić pegylowaną formą leku, co zazwyczaj na krótki okres czasu pozwala odnowić aktywność L-asparaginazy w surowicy, niemniej często objawy alergii nawracają i wymaga to zmiany preparatu na Erwinase. Zatem zaleca się zastosowanie Erwinase jako leku II lub III rzutu w przypadku niemej inaktywacji lub alergii.”</p>	<p>„Nie dotyczy”</p>	<p>„Moja opinia odnośnie finansowania tego leku ze środków publicznych jest wysoce pozytywna, gdyż uprości procedury administracyjne obecnie stosowane w każdym przypadku konieczności zmiany formy leku u pacjenta leczonego z powodu ALL z konieczności sprowadzenia leku na import docelowy. Uważam, że lek ten powinien być stosowany nie jako lek I rzutu w tym nowotworze, a jedynie jako lek II lub III rzutu po udokumentowaniu u pacjenta niemej inaktywacji lub wystąpienia objawów alergii.”</p>

Ekspersi kliniczni, ankietowani przez Agencję, są za finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinase jako lek II lub III rzutu w politerapii ALL, tak aby umożliwić pacjentom kontynuację skutecznego leczenia schematem z L-asparaginazą, w przypadku wystąpienia alergii lub „cichej inaktywacji”.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac nie występowało do organizacji pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302 we wskazaniu: 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 L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. Lek miałby być dostępny w ramach chemioterapii, bezpłatnie dla pacjenta, w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Pierwotnie wnioskowano o refundację leku w szerszym wskazaniu, zgodnym z zarejestrowanym (w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*). Następnie wskazanie zawężono do aktualnie ocenianego.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) to choroba nowotworowa, o przebiegu agresywnym, wywołana niekontrolowanym rozrostem niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo prekursorów limfocytów B i T. Występuje najczęściej w wieku dziecięcym. W Polsce wskaźnik zapadalności wynosi: 35,4/1 mln dzieci rocznie. Wśród dorosłych wskaźnik ten wynosi: 0,5-1,5/100 tysięcy i jest on największy u osób starszych (>65 lat).

L-asparaginaza (L-ASP) wchodzi w skład schematu leczenia ALL, szczególnie podczas indukcji i konsolidacji. Jej stosowanie ma na celu trwałe obniżenie stężenia asparaginy w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjenta, co uzyskuje się, gdy aktywność L-ASP >0,1 IU/ml (100 U/l). Skuteczność L-ASP zmniejsza się w sytuacji wystąpienia objawów nadwrażliwości lub tzw. „cichej inaktywacji”. Objawowe reakcje nadwrażliwości po pegylowanej L-asparaginazie obserwowano w 2-50% przypadków, a po natywnej - w 32,5-75%. Cichą inaktywację enzymu raportowano nawet u ponad 40% pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii eksperckich można stwierdzić, że nie ma technologii alternatywnej, która mogłaby zastąpić oceniany produkt leczniczy we wnioskowanym wskazaniu. Najodpowiedniejszym komparatorem dla produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza) podawanego wraz z polichemioterapią w ocenianym wskazaniu jest brak kontynuacji L-asparaginazy z polichemioterapią.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy wnioskodawcy włączono 3 prospektywne, jednoramienne badania (Salzer 2013, Tong 2014, Vrooman 2015) oceniające efektywność kliniczną kryzantaspazy u pacjentów pediatrycznych z ALL z alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją” na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii w populacji dorosłej.

W 1. cyklu leczenia (po 6 dawkach) odsetek pacjentów, u których osiągnięto aktywności kryzantaspazy na poziomie $\geq 0,1$ IU/ml wyniósł: 92,7% po 48 h i 88,4% po 72 h od jej podania (Salzer 2013). Odsetek pacjentów z ww. wartością NSAA wyniósł 83% po 48 h po 5. dawce kryzantaspazy i 43% po 72 h po 6. dawce leku (Vrooman 2015). Podczas pierwszych 2. tygodni leczenia 65% pacjentów miało wszystkie próbki z poziomem aktywności kryzantaspazy ≥ 100 U/l, natomiast po tym okresie odsetek ten wyniósł 47% chorych (Tong 2014).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono także 3 retrospektywne badania (Larson 1998, Silverman 2001, Storrington 2008) „dla komparatora”, w których porównywano wyniki dla wszystkich zaplanowanych dawek terapii L-asparaginazą do wyników dla niepełnej terapii L-asparaginazą (skrócenie czasu podawania/liczby dawek).

Wyniki ww. badań pokazały lepsze efekty w grupie pacjentów, którzy przyjmowali L-asparaginazę przez dłuższy czas niż w grupie chorych, którzy otrzymywali tę terapię przez krótszy czas. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosło: 73% vs 90% odpowiednio dla grupy, która przyjęła <25 tygodni terapii vs ≥ 26 tygodni leczenia (Silverman 2001). Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia wolnego od białaczki wyniosło: 55% vs 47% vs 48% odpowiednio dla pacjentów, którzy przyjęli wszystkie 14 dawek vs 12-13 dawek vs ≤ 11 dawek leku (Larson 1998). Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia całkowitego i 3-letniego przeżycia wolnego od nawrotów wyniosło: 91% vs 67% i 88% vs 55% odpowiednio w grupie, która przyjęła $\geq 80\%$ dawek L-asparaginazy vs <80% dawek (Storrington 2008).

Analiza bezpieczeństwa

Reakcje nadwrażliwości/alergie po podaniu kryzantaspazy raportowano u 11–37% pacjentów. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały hiperamonemia, hipercholesterolemia i hipertrójglicydemia, które w stopniu nasilenia 1-2 wystąpiły u odpowiednio 41%, 37% i 32% pacjentów (hiperamonemia w stopniu 3–4 dodatkowo występowała u 9% pacjentów). Obserwowano ponadto nudności/wymioty (u 23% pacjentów),

gorączkę/neutropenię (u 13% pacjentów), hiperglikemię (u 3–17% pacjentów), zapalenie trzustki (1–2 stopnia u 2–5% pacjentów, 3–4 stopnia u 0–9% pacjentów).

Badanie EMPT, opisane w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, było wielośrodkiem, prospektywnym badaniem obserwacyjnym bez grupy kontrolnej, nastawionym na ocenę bezpieczeństwa kryzantaspazy u pacjentów z ALL lub chłoniakiem limfoblastycznym. 36,2% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 14,9% zdarzenia niepożądanego stopnia 3 lub 4. Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3–4 stopnia najczęściej występującym zdarzeniem była nadwrażliwość (odpowiednio 13,6% i 3,6%). Pozostałe zdarzenia niepożądane ogółem występowały u mniej niż 5% pacjentów.

Zgodnie z ChPL bardzo często ($\geq 1/10$) u pacjentów przyjmujących kryzantaspazę występują koagulopatie – nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, zmniejszone stężenie antytrombiny III, białko C, białko S lub fibrynogen we krwi.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej objęcia refundacją produktu leczniczego Erwinase w ramach 'Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii' w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do pegylowanej asparaginazy pochodzącej z *E. coli*.

Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (produkt Erwinase refundowany w chemioterapii vs brak dostępnego produktu Erwinase) z perspektywy NFZ oraz utożsamianej z nią perspektywą wspólną w horyzoncie czasowym do ukończenia 18 roku życia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu polichemioterapii z możliwym zastosowaniem leku Erwinase w miejsce schematu bez tej możliwości w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z alergią kliniczną w stosunku do pegylowanej asparaginazy pochodzącej z *E. coli* jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł 100 917,47 PLN/QALY, czyli wnioskowana technologia jest opłacalna.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy została przeprowadzona z perspektywy NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2017).

Zmiana sposobu refundacji wnioskowanego produktu leczniczego poprzez przeniesienie go z 'Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP' (tzw. 'importu docelowego') do chemioterapii:

- przy założeniu postępowania zgodnego z obecną praktyką, tj. braku rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy spowoduje oszczędności dla budżetu NFZ w wysokości ok. 160 tys. zł zarówno w 2016, jak i 2017 roku. Koszt refundacji Erwinase w scenariuszu istniejącym oszacowano na ok. 4,4 mln zł, z kolei w scenariuszu nowym – na ok 4,24 mln zł, zarówno w 2016, jak i 2017 roku.
- przy założeniu wprowadzenia do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. 160 tys. zł w 2016 i o ok. 500 tys. zł w 2017 roku. Koszt refundacji Erwinase w scenariuszu istniejącym oszacowano na ok. 4,4 mln zł zarówno w 2016, jak i 2017 roku, z kolei w scenariuszu nowym – na ok 4,54 mln zł w 2016 i ok. 4,86 mln zł w 2017 roku.

Ograniczenie wiarygodności wyników analizy związane jest z niepewnością danych wejściowych do modelu odnośnie opcji, w której w scenariuszu nowym założono wprowadzenie do praktyki klinicznej rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy – wnioski odnosi się do chemioterapii.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, które są pozytywne. Rekomendacja PTAC 2013 zwraca uwagę głównie na dobre dowody kliniczne dotyczące stosowania kryzantaspazy w drugiej linii leczenia. Rekomendacja HAS 2015 jest pozytywna w zarejestrowanym wskazaniu.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Amylon 1999	Amylon MD., et al.. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. <i>Leukemia</i> 1999, 13: 335-342
Larson 1998	Larson RA., et al., Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> 1998, 12: 660-665
Ogawa 2005	Ogawa Ch., et al. Treatment Outcome of Discontinued L-asparaginase in Children with Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L99-15, <i>Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)</i> 2005 106: Abstract 878
Pession 2005	Pession A., et al., Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 2005, 23: 7161-7167
Plourde 2014	Plourde PV., et. al., Safety profile of asparaginase <i>Erwinia chrysanthemi</i> in a large compassionate-use trial. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2014;61:1232-1238
Rizzari 2001	Rizzari C., et al., Effect of protracted high-dose L-asparaginase given as a second exposure in a Berlin-Frankfurt-Munster-based treatment: results of the randomized 9102 intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia study--a report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. <i>J Clin Oncol</i> 2001, 19: 1297-1303
Sallan 1984	Sallan SE., et al., Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer Res</i> 1983, 43: 5601-5607
Salzer 2013	Salzer WL., et al., <i>Erwinia</i> asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: a report from the Children's Oncology Group. <i>Blood</i> 2013;122:507-514
Silverman 2001	Silverman LB., et al., Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. <i>Blood</i> 2001, 97: 1211-1218
Storring 2009	Storring JM., et al., Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. <i>Br J Haematol</i> 2009, 146: 76-85
Tong 2014a	Tong WH, et al., A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and <i>Erwinia</i> asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> 2014;123:2026-2033
Tong 2014b	Tong WH., et la., The toxicity of very prolonged courses of PEGasparaginase or <i>Erwinia</i> asparaginase in relation to asparaginase activity, with a special focus on dyslipidemia, <i>Haematologica</i> November 2014 99: 1716-1721
Vrooman 2010	Vrooman LM., et al., <i>Erwinia</i> Asparaginase After Allergy to <i>E. coli</i> Asparaginase in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2010;54:199-205
Vrooman 2013	Vrooman LM., et al., Postinduction Dexamethasone and Individualized Dosing of <i>Escherichia Coli</i> 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, <i>J Clin Oncol.</i> 2013 Mar 20;31(9):1202-10
Vrooman 2015	Vrooman LM., et al., Activity and Toxicity of Intravenous <i>Erwinia</i> Asparaginase Following Allergy to <i>E. coli</i> -Derived Asparaginase in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia, <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2015

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EHA 2016	van der Sluis IM et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. <i>Haematologica.</i> 2016 Mar;101(3):279-85. doi: 10.3324/haematol.2015.137380.
HAS 2015	Haute Autorité de Santé COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 octobre 2015 ERWINASE 10 000 UI/flacon, poudre pour solution pour injection http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2590348/fr/erwinase-synthese-ct14397 [data dostępu 11.03.2016]
NCCN 2015	Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
NCI 2015	Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment—for health professionals (PDQ®) http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq [dostęp: 29.02.2016]
NCI 2016	Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment—for health professionals (PDQ®) http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq [dostęp: 29.02.2016]

PTAC 2013	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee Cancer Treatments Subcommittee of PTAC Meeting held 22 March 2013 https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-catsop-subcommittee-minutes-2013-03-22.pdf [data dostępu 11.03.2016]
PTOK 2011	Kowalczyk J. Ostra białaczka limfoblastyczna. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.
PTOK 2013	Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiadzka_2_NUC_ostre_bialaczki.pdf [dostęp: 29.02.2016]

Pozostałe publikacje

AOTMiT	Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji http://www.aotm.gov.pl/www/
ChPL Erwinase	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę
ChPL Erwinase	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę
Chybicka 2008	Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.), Onkologia i hematologia dziecięca, Kowalczyk JR. Ostra białaczka limfoblastyczna, tom I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, str. 205-219
Czogała 2014	Czogała M, Sztefko K, rogatko I, Balwierz W, Analysis of the influence of decrease of L-asparaginase activity and hypersensitivity reaction on the treatment outcome in children with acute lymphoblastic leukemia, Postępy Nauk Medycznych, t. XXVII, nr 4, 2014, s. 231-237.
Dhall 2009	Dhall G, Jones T, Radvinsky D i wsp. Adverse Reactions To PEG and Erwinia Asparaginase and Correlation with AntiAsparaginase Antibody Data and Survival in children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Report From the Children's Oncology Group Study CCG 1961, Poster 2009.
Dmoszyńska 2008	Dmoszyńska A., Roba T. (red.) Podstawy hematologii. Hołowiecki J. Białaczki ostre limfoblastyczne – charakterystyka kliniczna, Wydanie II, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2008, str. 272-288
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/
Furlong 2012	Furlong, W, Rae Ch, Feeny D, i wsp. Health-Related Quality of Life Among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2012 October ; 59(4): 717–724.
Hunger 2012	Hunger S, Lu X, Devidas M, i wsp. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group <i>J Clin Oncol</i> 30:1663-1669.
IOU	http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/
Jatczak-Gaca 2013	Jatczak-Gaca A, Styczyński J, Kołtan A, i wsp. Analiza czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci leczonych w regionie kujawsko-pomorskim w latach 1976-2010 <i>Postępy Nauk Medycznych</i> 9/2013, s. 627-633.
Krawczyk-Kulik 2010	Krawczyk-Kulik M., et al., Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2010, 41, Nr 3, str. 395–402
KRN	Strona internetowa Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/
Krzakowski 2015	Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red). <i>Onkologia kliniczna tom III</i> , Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne, <i>Via Medica</i> , Gdańsk 2015, str. 1160-1171
Krzemiński 2007	Krzemiński TF., Buczek W., Czuczwar SJ. (red). <i>Farmakologia Goodmana & Gilmana</i> , Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007, tom II, str. 1460.
Lis 2012	Lis J, Kawalec P, Głasek M, Economic evaluation of acute lymphoblastic leukaemia treatment with clofarabine (Evoltra®) combined with chemotherapy for children and adolescents in Poland, <i>JHPOR</i> , 2012, 2, 20-33.
Majhail 2013	Majhail N, Mau L-W, Denzen E, Arneson T, Costs of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in the United States: A Study Using a Large National Private Claims Database, <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2013 February ; 48(2): 294–300.
Mörücke 2010	Mörücke A, Zimmermann M, Reiter A, i wsp. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000, <i>Leukemia</i> (2010) 24, 265–284.
MZ 28.10.2015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2015 r. poz .66)

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25.02.2016 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27)
Panosyan 2004	Panosyan E, Seibel N, Martin-Aragon S, i wsp. Asparaginase Antibody and Asparaginase Activity in Children With Higher-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961, <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> , 2004; 26 (4): 217-226.
Parker 2010	Parker C, Waters R, Leighton C, i wsp. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial, <i>Lancet</i> 2010; 376: 2009–17.
Reismüller 2013	Reismüller B, Peters Ch, Dworzak M, i wsp. Outcome of Children and Adolescents With a Second or Third Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Population-based Analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group, <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2013.
RMZ 20.10.2014	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2014 poz. 1441)
Shinnick 2013	Shinnick AE., et al., Managing Hypersensitivity to Asparaginase in Pediatrics, Adolescents, and Young Adults, <i>Journal of Pediatric Oncology Nursing</i> 2013, 30(2) 63–77
Silverman 2010	Silverman LB, Stevenson K, O'Brien J i wsp. Long-term results of Dana-Faber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000), <i>Leukemia</i> 2010; 24(2): 320-334.
Styczyński 2014	Styczyński J, Jatzak-Gaca A, Matakowska K. i wsp. Prognostic significance of BCR-ABL rearrangement in childhood acute lymphoblastic leukemia <i>Medical and Biological Sciences</i> , 2014, 28/4, 49-55.
Tallen 2010	Tallen G, Ratei R, Mann G, i wsp. Long-Term Outcome in Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia After Time-Point and Site-of-Relapse Stratification and Intensified Short-Course Multidrug Chemotherapy: Results of Trial ALL-REZ BFM 90 <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28:2339-2347.
Tong 2013	Tong W, van der Sluis I, Alleman C, i wsp. Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy, <i>Haematologica</i> . 2013 May;98(5):753-9.
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://urpl.gov.pl/
Vieira Pinheiro 1999	Vieira Pinheiro J.P, Ahlke E, Nowak-Göttl U i wsp., Pharmacokinetic dose adjustment of Erwinia asparaginase in protocol II of the paediatric ALL/NHL-BFM treatment protocols, <i>British Journal of Haematology</i> , 1999, 104, 313–320.
Walenciak 2014	Walenciak J., et al., Czynniki warunkujące aktywność terapeutyczną L-asparaginazy. Factors determining therapeutic activity of L-asparaginase. <i>Acta Haematologica Polonica</i> Volume 45, Issue 1, January–March 2014, Pages 35–40
WHO	Strona internetowa World Health Organization http://www.who.int/en/
WKR	Wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych (styczeń – marzec 2015), http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6701.html
Woo 2000	Woo M, Hak L, Storm M i wsp. Hypersensitivity or Development of Antibodies to Asparaginase Does Not Impact Treatment Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18: 1525-1532.
Wytyczne HTA	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL	Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zorginstituut Nederland 2013	Zorginstituut Nederland. Vraagstelling doelmatigheidstoets crisantaspase (Erwinase®) bij acute lymfatische leukemie & lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom, 2013, https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinlwww/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2013/1310-crisantaspaseerwinase/crisantaspase+%28Erwinase%29.pdf

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza, Erwinia LL-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ ██████████ Kraków, październik 2015
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ ██████████ Kraków, październik 2015
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ ██████████ Kraków, wrzesień 2015
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza, Erwinia LL-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ ██████████ Kraków, październik 2015
- Zał. 5. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza), ██████████ ██████████ Kraków, listopad 2015
- Zał. 6. Uzupelnienie 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.