

Rekomendacja nr 15/2016

z dnia 24 marca 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erwinase,
crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek 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.**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase, crisantaspasum, 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, 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 i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinase we wnioskowanym wskazaniu.

Brak jest randomizowanych badań na identycznej populacji co wnioskowana. Jednakże odnalezione badania jednoramienne wskazują, że mediana nadiru aktywności L-asparaginazy wynosi powyżej 0,1 IU/ml, a wartość ta zapewnia pożądane obniżenie stężenia asparaginy.

Zgodnie w pierwotnych wyliczeniach analizy wpływu na budżet wnioskowana technologia spowoduje zmniejszenie wydatków przez płatnika publicznego. Jednakże, przy uwzględnieniu kosztów badania oceniającego aktywność L-asparaginazy (postaci natywnej lub pegylowanej) oraz możliwego wzrostu populacji związanego z wykryciem „cichej inaktywacji”, oszacowania wskazują na wzrost wydatków. Dlatego też, popierając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji widzi konieczność wprowadzenia instrumentu dzielenia

ryzyka, który polegałby na finansowaniu lub współfinansowaniu przez producenta badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, w przypadku wprowadzenia tego badania do rutynowej praktyki klinicznej. Z uwagi na częstość występowania „cichej inaktywacji” zasadnym byłoby także rozważenie wprowadzenia mechanizmu podziału ryzyka typu „cap”.

Technologia jest rekomendowana w wytycznych klinicznych. Spośród rekomendacji refundacyjnych, zarówno australijska Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee z 2013 roku oraz francuska Haute Autorité de Santé z 2015 roku rekomendują finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL – ang. *acute lymphoblastic leukemia*) 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).

Rokowanie chorych zależy od wieku i jest znacznie lepsze u dzieci w porównaniu z dorosłymi. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS – ang. *event free survival*) 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. Ogółem EFS dla wszystkich dzieci leczonych wg aktualnie stosowanego programu (ALL IC-BFM 2002) po 4 latach wyniósł 83% (w tym 95% dla grupy standardowego ryzyka, 79% - pośredniego i 70% - wysokiego ryzyka).

Przy właściwej indukcji całkowitą remisję (CR – ang. *complete remission*) uzyskuje się obecnie u dzieci 97-99%, a u dorosłych >75%. Brak remisji lub późne jej uzyskanie zwiastuje szybki nawrót choroby. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

Alternatywna technologia medyczna

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”.

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.

Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się wyłącznie produkty zawierające pegylowaną L-asparaginazę, a brak jest produktów zawierających L-asparaginazę pozyskiwaną innymi metodami. Należy jednak mieć na uwadze, że produkt leczniczy Erwinase, który zawiera kryzantaspazę, jest finansowany ze środków publicznych, we wskazaniu zawierającym się we wnioskowanym, w ramach importu docelowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną leku Erwinase jest kryzantaspaza, czyli L-asparaginaza izolowana z *Erwinia chrysanthemi*. 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek Erwinase wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których występuje nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja“) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie wyżej wymienionego gdyż zakłada ono, że zanim zostanie zastosowana Erwinase u pacjenta musi wystąpić nadwrażliwość zarówno na natywną jak i pegylowaną formę L-asparaginazy.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Skuteczność wnioskowanej technologii oparto o 3 jednoramienne badania kliniczne (wszystkie zostały ocenione w skali wg AOTM na IVA):

- Salzer 2013 – prospektywne badanie kliniczne, w którym wnioskowaną interwencję otrzymało 58 pacjentów, nie podano czasu leczenia
- Tong 2014 – prospektywne badanie kliniczne, w którym wnioskowana interwencję otrzymało 59 pacjentów, czas leczenia wynosił 30 tygodni,
- Vrooman 2015 – prospektywne badanie kliniczne, obejmujące 30 pacjentów, czas leczenia był zgodny z protokołem podawania L-asparaginazy.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił:

- 1 badanie jednoramienne Plourde 2014;
- 2 badania z grupą kontrolną Vrooman 2010 oraz Vrooman 2013.

Jednakże obejmowały one szerszą populację niż wnioskowana, dlatego też ich wyników nie przedstawiono w rekomendacji.

W ramach analizy bezpieczeństwa włączono badanie EMTP (publikacja Plourde 2014), którego celem była ocena bezpieczeństwa kryzantaspazy u pacjentów z ALL lub chłoniakiem limfoblastycznym. W badaniu wzięło udział 1 368 pacjentów, a czas leczenia był zgodny z przewidzianym protokołem stosowania L-asparaginazy.

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 badaniach jako punkt końcowy wykorzystano poziom aktywności L-asparaginazy (NSAA – ang. *nadir serum asparaginase activity*). Celem terapii L-asparaginazą jest 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.

W badaniu Salzer 2013 ogólnie 94,5% (n=52) pacjentów miało ≥ 1 akceptowalną próbkę NSAA. Z czego 69,8% (n=263) próbek po 48 h, a 72,9% (n=148) – po 72h. Mediana NSAA po 48 h zmniejszała się stopniowo z 0,715 IU/ml podczas cyklu 1. do 0,418 IU/ml w cyklu 4. Medianą ogólną wynosiła 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% (n=41) oraz 88,4% (n=43). Mediana aktywności kryzantaspazy po 48 h i 72 h od jej podania wyniosła odpowiednio: 0,684 IU/mL (zakres: $<LOQ$ (granica oznaczalności)-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.

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, wyniósł: 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).

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.

Bezpieczeństwo

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.

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 hipertrójglicydemia, które w stopniu nasilenia I–II wystąpiły u odpowiednio 41%, 37% i 32%

pacjentów. Terapia została wstrzymana u dwóch pacjentów z zakrzepicą, a następnie po 3–4 tygodniach wznowiona wraz z profilaktyką przeciwzakrzepową (heparynami drobnocząsteczkowymi). Nie odnotowano nawrotów zakrzepicy.

W badaniu Vrooman 2015 zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 77% pacjentów, a działania niepożądane 3–4 stopnia u 33% pacjentów. Wśród zdarzeń niepożądanych 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.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono badanie EMTP (publikacja Plourde 2014), którego celem była ocena bezpieczeństwa kryzantaspazy u pacjentów z ALL lub chłoniakiem limfoblastycznym. W ramach badania tego 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.

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

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

Ograniczenia

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak randomizowanych badań przeprowadzonej na populacji docelowej, w związku z tym brak jest wiarygodnych informacji na temat efektywności wnioskowanej technologii;
- wniosek dotyczy zarówno populacji pediatrycznej jak i pacjentów dorosłych jednakże nie przedstawiono badań przeprowadzonych na osobach powyżej 18 r.ż.;
- brak badań wskazujących na efektywność kliniczną Erwinase w populacji nawrotowej;

- 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 badaniach skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii medycznej oceniano na podstawie surogatu, tj. NSAA. W żadnym z badań nie przedstawiono skuteczności względem klinicznie istotnych punktów końcowych takich jak: przeżycie całkowite czy też jakość życia;
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach złożonego wniosku nie przedstawiono propozycji instrumentu podziału ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W celu oceny opłacalności wnioskowanej technologii zastosowano analizę kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ oraz utożsamianej z nią perspektywą wspólną w horyzoncie czasowym do ukończenia 18 roku życia. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR wynosi 100 917,47 PLN/QALY, a wyliczona na jego podstawie cena progowa to 17 600 PLN.

Ograniczenia

Zidentyfikowane niepewności przedstawione dla wyników analizy klinicznej przekładają się również na wiarygodność zaprezentowanej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej. Dodatkowo na niepewność wyników ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- analiza podstawowa przedstawiona przez wnioskodawcę 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, tj. populacjami wynikającymi z wnioskowanego wskazania;
- głównym źródłem danych wejściowych do modelu wnioskodawcy było badanie Silverman 2001. W badaniu tym 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 miały miejsce zmiana krzyżowa, a w przypadku ponownego wystąpienia alergii podawano kryzantaspazę, a populacją wnioskowaną w przypadku dzieci są pacjenci z wystąpieniem nadwrażliwości na postać pegylowaną. Dodatkowo w grupie pacjentów leczonych poniżej 26 tygodni (w ramach badania Silverman 2001), 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;

- dane dotyczące użyteczności zostały zaczerpnięte z publikacji w której ocena stanu zdrowia nie była dokonywana pacjentów, a przez rodziców lub ekspertów klinicznych.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach złożonego wniosku nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowanym komparatorem, dlatego też zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Cena wyliczona zgodnie z wyżej wymienionym art. wynosi 16 251 PLN.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia). W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych oraz ich opinie uzyskane w drodze konsultacji bezpośrednich (51 pacjentów). Wnioskodawca założył stabilną liczbę nowych przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej na przestrzeni lat horyzontu czasowego analizy. W związku z tym, pomimo że wnioskodawca przyjął 2 letni horyzont analizy, koszt pozostał na tym samym poziomie. W analizie uwzględniono koszty leków zawierających L-asparaginazę.

Zgodnie z wyliczeniami przeprowadzonymi przez wnioskodawcę w 1 oraz 2 roku analizy nastąpi zmniejszenie wydatków z perspektywy NFZ w wysokości 160 086,74 PLN. Wynik ten spowodowany jest różnicą w cenie za opakowanie (cena wnioskowana vs cena leku w ramach importu docelowego).

Przeprowadzono również analizę zakładającą, że badanie oceniające aktywność L-asparaginazy będzie wykonywane rutynowo (założenie zgodne z wnioskiem). Wariant ten wskazuje na zwiększenie wydatków z perspektywy NFZ w wysokości 159 414,52 PLN w 1 roku oraz 502 733,61 w 2 roku. Wzrost kosztów wynika z nieco większej liczby pacjentów populacji docelowej w scenariuszu nowym, w porównaniu do istniejącego. Wynikać to będzie z wykrwania „cichej inaktywacji”, a co za tym idzie wzroście populacji, u których zachodzi konieczność stosowania Erwinase.

Ograniczenia

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest fakt, że ze względu na brak dokładnych danych co do wielkości populacji wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów w oparciu o opinię ekspertów klinicznych. Natomiast rzeczywista populacja może ulec zwiększeniu w związku z większą dostępnością leku. Dodatkowo brak jest wiarygodnych źródeł dotyczących wielkości populacji u której może wystąpić „cicha inaktywacja”.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił instrumentu podziału ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na wygenerowaniu oszczędności poprzez częstsze korzystanie przez pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu. Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania:

- 2 dotyczące dorosłych: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013, National Cancer Institute (NCI) 2016;
- 2 dotyczące dzieci: PTOK 2011, NCI 2015;
- 2 dotyczące populacji ogólnej: European Hematology Association (EHA) 2016, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015.

W polskich wytycznych (PTOK) oraz NCI 2016 brak jest odniesienia 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.

NCCN 2015 precyzyjnie określa 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.

NCI 2015 wskazuje, że w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych na pegylowaną L-asparaginazę, powinno się ją zamienić na kryzantaspazę.

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii: Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee 2013, Haute Autorité de Santé 2015. Obie były pozytywne.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę produkt leczniczy Erwinase jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA: Austria, Belgia, Chorwacja, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Litwa, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. 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 10 krajach lek jest dostępny w trybie importu docelowego. W żadnym rozpatrywanym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.01.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.53.2016.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302 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, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Erwinase (kryzantaspaza) kod EAN: 5060146290302, 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.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Erwinase (kryzantaspaza) kod EAN: 5060146290302, 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.
2. Raport nr OT.4352.1.2016. 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.