



Rekomendacja nr 83/2018

z dnia 17 września 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego - substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z wykazu świadczeń gwarantowanych

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego, substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z „Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne”, stanowiącego załącznik do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, we wskazaniach pokrywających się z ujętymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego, substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z „Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne”, stanowiącego załącznik nr 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, we wskazaniach pokrywających się z ujętymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

W obowiązujących przepisach prawa ww. substancja czynna znajduje się jednocześnie w dwóch wykazach. Załącznik nr 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego zawiera „Wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.) z rozpoznaniem wg ICD-10”, czyli substancji, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP. Natomiast w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 13), widnieje jako substancja zarejestrowana i dostępna (część C. Leki, stosowane



w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Aktualny status dostępności leków pozostaje niejasny, a ponadto niezgodny z przepisami art. 4 ust. 3 ustawy - Prawo farmaceutyczne, który stanowi, że: nie dopuszcza się do obrotu produktów leczniczych sprowadzanych z zagranicy bez konieczności uzyskiwania pozwolenia w sytuacji, gdy zawierają one tą samą lub te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać co produkty lecznicze, które otrzymały pozwolenie.

Wobec powyższego, w celu uregulowania sposobu refundacji leków zawierających przedmiotową substancję czynną, zasadnym jest usunięcie jej z załącznika do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, w tym wskazaniu, które występuje jednocześnie w obwieszczeniu refundacyjnym.

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną terapia Erwinia L-asparaginasum stosowana jest w Polsce wyłącznie jako opcja terapeutyczna po nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez E.coli (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”). Wskazanie to jest zgodne z aktualnie obowiązującym w ramach obwieszczenia Ministra Zdrowia. Dlatego też, usunięcie Erwinia L-asparaginasum z załącznika do rozporządzenia koszykowego nie będzie wiązało się z ograniczeniem dostępności do świadczeń.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego - substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z wykazu świadczeń gwarantowanych na podstawie art. 31 e ust. 1a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

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

Z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia odstąpiono od wyszukiwania alternatywnych technologii, ponieważ usunięcie substancji czynnych będące przedmiotem zlecenia nie jest usunięciem w dosłownym tego słowa znaczeniu, a jedynie uregulowaniem sposobu refundacji leków zawierających przedmiotowe substancje, aby wykluczyć możliwość finansowania ich w ramach dwóch różnych katalogów świadczeń.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum) jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wskazania wg ICD-10 do finansowania crisantaspassum ze środków publicznych określone zostały w załącznikach C.78.a. i C.78.b. do Obwieszczenia MZ z dnia 26 lutego 2018 r.

Zgodnie z uzyskanymi danymi, terapia Erwinia L-asparaginasum stosowana jest w Polsce wyłącznie jako opcja terapeutyczna po nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez E.coli (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”), a możliwość zastosowania leczenia Erwinia L-asparaginasum pozwala chorym na kontynuację/zakończenie leczenia L-asparaginazami.

Zlecenie dotyczy wskazań, które występują zarówno w załączniku nr 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych jak i w obwieszczeniu refundacyjnym MZ, tzn. stosowanie Erwinia L-asparaginazy 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 Escherichia coli. Rozszerzenie przedmiotu zlecenia otrzymane w dniu 30.08.2018 r. obejmuje również ocenę zasadności utrzymania substancji czynnej „Erwinia L-asparaginasum” we wskazaniach ujętych w rozporządzeniu MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, a innych niż ujęte w obwieszczeniu refundacyjnym, tj. nadwrażliwość na natywną L-asparaginazę pochodzącą z Escherichia coli.

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.

Z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia, odstąpiono od przygotowania analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Usunięcie substancji czynnej będącej przedmiotem zlecenia wynika wprost z przepisów prawa farmaceutycznego i nie wiąże się z ograniczeniem dostępności do tej substancji. Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum) uzyskała na terytorium RP pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i aktualnie jest dostępna dla pacjentów bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii. Usunięcie jej z załączników do rozporządzeń koszykowych ma charakter techniczny.

Natomiast w związku z rozszerzeniem przedmiotu zlecenia, o przedstawienie w rekomendacji, w oparciu o zebrane dowody naukowe, oceny zasadności utrzymania substancji czynnej „Erwinia L-asparaginasum” we wskazaniach ujętych w rozporządzeniu w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, a innych niż ujęte w obwieszczeniu refundacyjnym MZ, podstawę przedmiotowej oceny stawi analiza weryfikacyjna dot. wniosku 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 oraz dokument Instytutu Arcana stanowiący „Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Erwinase”.

Jak wynika z informacji zawartych w ww. opracowaniu Instytutu Arcana: „Obecnie w Polsce leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej prowadzone jest w oparciu o następujące protokoły leczenia:

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

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

W protokole Interfant-06 w fazie indukcji ma miejsce leczenie natywną E.coli-asparaginazą, natomiast w kolejnych fazach pacjenci otrzymują PEG - asparaginazę (zmiana L-asparaginazy następuje bez związku z wystąpieniem nadwrażliwości). Następnie, po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG – asparaginazę, stosuje się Erwinase. W protokołach IntReALL 2010 oraz PALG ALL6 dla grup Ph(-) leczeniem pierwszego wyboru jest PEG-asparaginaza. Następnie, po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG – asparaginazę, stosuje się Erwinase.

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

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

Zgodnie z powyższym, terapia Erwinase stosowana jest w Polsce wyłącznie jako opcja terapeutyczna po nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez E.coli (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

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.

Nie dotyczy.

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 uzyskanych 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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 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

Z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia odstąpiono od przygotowania oceny ekonomicznej.

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.

Usunięcie substancji czynnej Erwinia L-asparaginasum z załącznika nr 2 „Wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r. poz. 2142, z późn. zm.) z rozpoznaniem według ICD-10”, do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, spowoduje ograniczenie wydatków płatnika w związku z refundacją przedmiotowej substancji czynnej z dwóch katalogów świadczeń.

W chwili obecnej, świadczeniodawcy mają możliwość rozliczania świadczeń w chemioterapii z wykorzystaniem leków zawierających Erwinia L-asparaginasum w ramach 2 produktów rozliczeniowych, tj.:

- Import docelowy (Katalog refundowanych substancji czynnych - Część A - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP):
 - 5.08.05.0000169 - procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Erwinia L-asparaginasum) – 100 j.m.
- Lista leków refundowanych (Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii - Część A - leki podstawowe):
 - 5.08.10.0000089 – crisantaspasum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1000 j.m.

Usunięcie ww. substancji czynnej z załącznika do rozporządzenia koszykowego wynika z przepisów prawa (konieczności uregulowania statusu refundacyjnego leków zawierających przedmiotowe substancje czynne) i nie wiąże się z ograniczeniem dostępności do świadczeń, gdyż dla leków zawierających przedmiotowe substancje czynne ustalono kategorię dostępności refundacyjnej – lek stosowany w chemioterapii.

Zatem wykreślenie ich z „Wykazu leków sprowadzanych z zagranicy- import docelowy” spowoduje jedynie wyeliminowanie ryzyka podwójnego finansowania ze strony płatnika publicznego, ponieważ w chwili obecnej leki zawierające przedmiotowe substancje mogą być refundowane jako niedopuszczone do obrotu sprowadzane w ramach importu docelowego oraz jako leki zarejestrowane i dostępne dla pacjenta bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.

Na podstawie danych otrzymanych od NFZ oszacowano skutki finansowe związane z finansowaniem leków zawierających mitoksantron w ramach dwóch katalogów. Różnica pomiędzy poniesionymi kosztami na refundację leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum sprowadzonych w ramach z importu docelowego a oszacowanymi kosztami refundacji na zasadach określonych w obwieszczeniu refundacyjnym wyniosła 101 350,47 zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia odstąpiono od wyszukiwania rekomendacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.05.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: IK: 1089195.DS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z wykazu świadczeń

gwarantowanych, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2018 z dnia 10 września 2018 roku w sprawie zasadności usunięcia świadczenie gwarantowanego - substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z wykazu świadczeń gwarantowanych

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2018 z dnia 10 września 2018 roku w sprawie zasadności usunięcia świadczenie gwarantowanego -substancji czynnej: Erwinia L-asparaginasum z wykazu świadczeń gwarantowanych;
2. Raport nr WS.431.4.2018. Usunięcie świadczeń - substancji czynnych: Erwinia L-asparaginasum, mitoxantronum z „Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne” stanowiącego załącznik do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, we wskazaniach zawartych w Obwieszczeniu MZ z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.