

Rekomendacja nr 26/2019

z dnia 16 kwietnia 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Oncaspar (pegaspargaza), proszek do
sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, we wskazaniu:
leczenie chłoniaków nieziarniczych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85),
białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej
(kod ICD-10: C92)**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Oncaspar (pegaspargaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) **pod warunkiem** obniżenia ceny zbytu netto lub zastosowania korzystniejszego dla płatnika publicznego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto lub zastosowania korzystniejszego dla płatnika publicznego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych pegaspargaza jest zalecana jako element chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (ang. *lymphoblastic lymphoma*, LBL).

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań odnoszących się do wnioskowanej technologii, tj. nowej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego Oncaspar (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji). W literaturze dostępne są jedynie wyniki badań dotyczące poprzedniej postaci farmaceutycznej leku Oncaspar (roztwór do wstrzykiwań lub infuzji). Należy jednak podkreślić, że Europejska Agencja Leków (EMA) nie wskazała, aby konieczne było przeprowadzenie dodatkowych badań klinicznych dokumentujących efektywność kliniczną substancji czynnej, dostępnej w nowej postaci, uznając obie postaci za równoważne.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, przeprowadzona metodą kosztów-konsekwencji, wskazuje, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce wybranego komparatora jest droższe bez zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i [REDACTED]. Przy czym należy podkreślić, że wybrany komparator zdaniem Agencji nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji. Ponadto nie przedstawiono analiz dla wszystkich wnioskowanych wskazań.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wskazuje na oszczędności rzędu [REDACTED]. Jednocześnie z uwagi na przyjęte niepewne założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków powyższe oszacowania należy traktować z ostrożnością. Zatem, w związku z ograniczeniami analizy wnioskodawcy, przedstawiono dane dotyczące dotychczasowej wartości refundacji leku Oncaspar. Wydatki w latach 2013-2018 wynosiły od 1,22 do 1,71 mln zł rocznie i wykazywały tendencję wzrostową.

Warto zaznaczyć, iż obecny do 1 marca 2019 roku na liście leków refundowanych lek Oncaspar (pegaspargaza) w formie roztworu do wstrzykiwań dostępny był w ramach chemioterapii dla wskazań tożsamyh ze wskazaniami przyjętymi we wniosku, tj. chłoniaki niezrnicze (ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczka limfatyczna (kod ICD-10: C91) oraz białaczka szpikowa (ICD 10: C92) zgodnie z załącznikiem C.48. - refundowane wskazania ICD-10 dla substancji czynnej Pegaspargasum.

Mając na względzie powyższe, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto lub zastosowania korzystniejszego dla płatnika publicznego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Oncaspar (pegaspargaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 750j./ml, 1 fiol. proszku., EAN: 0642621070989, we wskazaniu: leczenie chłoniaków niezrniczych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) – wnioskowana cena zbytu netto [REDACTED];

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach chemioterapii. W związku z brakiem refundacji leku Oncaspar (pegaspargaza) w formie roztworu do wstrzykiwań od dnia 1 marca 2019 roku grupa limitowa „1033.0, Pegaspargasum” nie istnieje. Zatem zasadne jest odtworzenie osobnej grupy limitowej dla pegaspargazy. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, ang. *lymphoblastic lymphoma*) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: odpowiednio 20% lub więcej i poniżej 20%. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2008 roku obie postaci są uważane za tę samą jednostkę chorobową.

Ostre białaczki limfoblastyczne stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi,

które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach.

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią.

U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), B-ALL z hiperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy ALL u dorosłych występują rzadko, zwykle z częstością ok. 1%. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji, zwanej chromosomem Filadelfia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-).

Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest największa u osób starszych (> 65 lat). Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana.



Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu ALL wymieniają dwie formy L-asparaginazy: pegaspargaza (PEG-Asp) oraz Erwinia L-asparaginaza.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego pegylowana L-asparaginaza pochodząca z *E. coli* (PEG-ASP, Oncaspar) ma zastosowanie w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) oraz w leczeniu chłoniaka pozawęzłowego z komórek NK-T typu nosowego (ENKTL). Zastosowanie to jest możliwe i rekomendowane oraz aktualnie stosowane w Polsce. PEG-ASP jest składnikiem programów wielolekowych intensywnej chemioterapii stosowanej standardowo w tych 2 wskazaniach. Nie ma zastosowania w leczeniu AML (ang. acute myeloid leukemia, ostra białaczka szpikowa).

Ekspert kliniczny wskazuje, że inne leki stosowane w ENKTL to: deksametazon, metotreksat, ifosfamid, etopozyd, karboplatyna (SMILE, DeVIC) radioterapia jednoczasowa lub konsolidująca.

Natomiast inne leki stosowane w ALL to: winkrystyna, kortykosteroidy, antracykliny, metotreksat, cytarabina, leki alkilujące, 6-merkaptopuryna, 6-tioguanina, imatynib (Ph+ ALL).

Drugi z ekspertów klinicznych również wskazał, że peryglowana asparaginaza jest stosowana jako jeden ze składników schematów wielolekowych w ostrej białaczce limfoblastycznej oraz w chłoniaku limfoblastycznym. Według eksperta nie ma udokumentowanych wskazań do stosowania preparatu u pacjentów z białaczką szpikową jak również w chłoniakach innych niż limfoblastyczne.

Zdaniem eksperta blinatumomab oraz inotuzumab stanowią opcje terapeutyczne o wysokiej skuteczności, zarejestrowane w Unii Europejskiej, a nie objęte refundacją w Polsce.

Wnioskodawca jako komparator dla pegaspargazy w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań przyjął pegaspargazę w formie roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

Podkreślenia wymaga fakt, że do końca lutego 2019 r. produkt Oncaspar (pegaspargaza) w formie roztworu do wstrzykiwań był refeundowany i stosowany w praktyce klinicznej. Jednak produkcja leku w tej postaci została zakończona i od dnia 1 marca 2019 roku lek w tej postaci nie jest dostępny na rynku. W związku z tym faktem pacjenci stosowali dalej leczenie produktem w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, finansowanego przez wnioskodawcę. Zgodnie z wytycznymi pegasparginaza jest leczeniem z wyboru, dopiero w sytuacji alergii klinicznej dokonuje się zmiany produktu na inny. Tym samym z klinicznego punktu widzenia pegasparginazę w postaci roztworu do wstrzykiwań/do infuzji można uznać za komparator dla technologii ocenianej. Jednocześnie oceniana technologia w praktyce zastąpiła dotychczas stosowaną postać pegasparginazy.

Należy zaznaczyć, że obydwa produkty/prezentacje różnią się nieznacznie pod względem postaci farmaceutycznej (roztwór do wstrzykiwań/infuzji vs. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji), a lek jest podawany pacjentowi w postaci roztworu jako wstrzyknięcie domięśniowe lub infuzja dożylna.

Europejska Agencja ds. Leków (EMA) uznała, że produkty lecznicze zarejestrowane pod nazwą Oncaspar, pomimo, iż różnią się postacią farmaceutyczną, zawierają w swoim składzie tę samą substancję czynną – pegaspargasum w jednakowych stężeniach, tj. 1 ml roztworu zawiera 750 jednostek (IU) pegaspargazy. Jak podaje podmiot odpowiedzialny, proszek po rekonstytucji staje się roztworem i zawiera takie samo stężenie substancji aktywnej jak to obecne w gotowym roztworze Oncaspar, zatem dawkowanie jak również droga podania pozostają takie same dla obu postaci leku. EMA w dokumencie „Oncaspar: EPAR - All Authorised presentations” wymienia dwie prezentacje leku Oncaspar:

- Oncaspar 750 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań/infuzji, fiolka 5 ml;
- Oncaspar 750 j.m./ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, fiolka 3750 j.m.

Podsumowując, w opinii Agencji wybrany komparator należy uznać za inną prezentację wnioskowanego leku (stanowisko wnioskodawcy przedstawione w opinii prawnej z dnia 17 lutego 2019 r.) lub jego odpowiednik (stanowisko Komisji Ekonomicznej przedstawione podczas negocjacji z wnioskodawcą).

Opis wnioskowanego świadczenia

L-asparaginaza bierze udział w enzymatycznym rozszczepieniu aminokwasu L-asparaginy na kwas asparaginowy i amoniak. Wyczerpanie L-asparaginy w surowicy krwi powoduje zahamowanie syntezy białka, syntezy DNA i syntezy RNA, zwłaszcza w komórkach blastycznych białaczki, które nie są w stanie syntetyzować L-asparaginy i dlatego ulegają apoptozie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Oncaspar, lek wskazany jest jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych.

Zakres wskazań przyjętych we wniosku refundacyjnym obejmuje kody ICD-10 dla chłoniaków nieziarniczych (C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (C91) oraz białaczki szpikowej (C92). Zatem wskazanie wnioskowane dla leku Oncaspar jest szersze niż ww. wskazanie rejestracyjne.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leku Oncaspar (pegaspargaza) w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Warto zaznaczyć, iż obecny do 1 marca 2019 roku na liście leków refundowanych lek Oncaspar (pegaspargaza) w formie roztworu do wstrzykiwań dostępny był w ramach chemioterapii dla wskazań tożsamyh ze wskazaniami przyjętymi we wniosku, tj. chłoniaki nieziarnicze (ICD-10: C82, C83, C84,

C85), białaczka limfatyczna (kod ICD-10: C91) oraz białaczka szpikowa (ICD 10: C92) zgodnie z załącznikiem C.48. - refundowane wskazania ICD-10 dla substancji czynnej Pegaspargasum.

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.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca nie zidentyfikował badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną podania nowej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego Oncaspar (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji) w porównaniu z wybranym komparatorem – tj. poprzednią postacią farmaceutyczną leku Oncaspar (roztwór do wstrzykiwań lub infuzji).

Skuteczność

Nie przedstawiono ze względu na brak dowodów naukowych.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że z uwagi na takie samo dawkowanie jak i drogę podania dla obu postaci leku EMA nie wskazała, aby konieczne było przeprowadzenie dodatkowych badań klinicznych dokumentujących efektywność kliniczną substancji czynnej, dostępnej w nowej postaci. W tym konkretnym przypadku oba produkty lecznicze są z założenia równoważne, gdyż stanowią roztwory wodne, o jednakowym składzie i stężeniu substancji czynnych do podawania parenteralnego. EMA pośrednio wskazuje, iż dla nowej postaci leku obowiązujące są wyniki badań klinicznych przeprowadzonych dla jego pierwotnej postaci farmaceutycznej tj. roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Również sam proces technologiczny wytwarzania obu postaci produktu leczniczego Oncaspar przebiega w niemal identyczny sposób. Jedynym różnicującym etapem wytwarzania umiejscowionym na samym końcu procesu technologicznego jest konieczność zmiany roztworu w proszek, co następuje w drodze liofilizacji, poprzez pozbowienie roztworu rozpuszczalnika. Przeprowadzone porównawcze badania analityczne (fizyko-chemiczne: stabilność cząsteczki, jej potencjał, stopień czystości etc.) obu postaci leku Oncaspar nie wskazywały na istnienie znaczących różnic w zakresie parametrów fizyko-chemicznych losowo wybranych serii produktów. Jak podaje sam Wnioskodawca celem wprowadzenia nowej postaci leku Oncaspar jest poprawa dostępności produktu leczniczego na rynku farmaceutycznym. Wyniki badań dotyczących stabilności cząsteczki pegaspargasum w roztworach wodnych wskazały, na istnienie ryzyka wystąpienia de-PEGylacji leku, spowodowanej hydrolitycznym rozszczepieniem nietrwałego wiązania estrowego na łączeniu bursztynian sukcydimidylowy - glikol monometoksylopolietylenowy (SS-PEG) w okresie 12 miesięcy od wytworzenia leku, wprowadzenie alternatywnej, stałej postaci leku, zapewni utrzymanie ciągłego łańcucha dostaw.

Bezpieczeństwo

Nie przedstawiono ze względu na brak dowodów naukowych.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W związku z brakiem dowodów naukowych dotyczących ocenianej technologii w niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku Oncaspar na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Oncaspar 750 j/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

Leczenie pierwszego rzutu (pacjenci z ALL bez nadwrażliwości na natywną L-asparaginazę E. coli)

Zgodnie z ChPL Oncaspar skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Oncaspar oceniano na podstawie trzech badań klinicznych wykorzystujących produkt leczniczy Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w leczeniu pierwszego rzutu ALL:

- badanie CCG-1962 z udziałem pacjentów o standardowym ryzyku ALL – otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane substancją czynną. W badaniu 118 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 9 lat z wcześniej nieleczoną ALL o standardowym ryzyku randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Oncaspar lub natywną L-asparaginazę E. coli jako część terapii skojarzonej. Produkt leczniczy Oncaspar podawano domięśniowo w dawce 2500 jednostek/m² pc. w dniu 3. 4-tygodniowej fazy indukcji i dniu 3. każdej z dwóch 8-tygodniowych faz opóźnionej intensyfikacji (ang. *delayed intensification*, DI). Natywna L-asparaginaza E. coli była podawana domięśniowo w dawce 6000 jednostek/m² pc. trzy razy w tygodniu przez łącznie 9 dawek podczas indukcji i przez łącznie 6 dawek podczas każdej fazy opóźnionej intensyfikacji.

Podstawowe oznaczanie skuteczności opierało się na wykazaniu podobnego wyczerpania asparaginy (skala i czas trwania) w grupach otrzymujących produkt leczniczy Oncaspar lub natywną L-asparaginazę E. coli. Określonym w protokole celem było osiągnięcie wyczerpania asparaginy do stężenia w surowicy wynoszącego $\leq 1 \mu\text{M}$. Odsetek pacjentów z tym poziomem wyczerpania był podobny w 2 grupach badania podczas wszystkich 3 faz leczenia w określonych w protokole punktach czasowych.

We wszystkich fazach leczenia stężenia asparaginy w surowicy zmniejszały się w ciągu 4 dni od pierwszej dawki asparaginy w fazie leczenia i pozostawały obniżone przez około 3 tygodnie zarówno w grupie produktu leczniczego Oncaspar, jak również natywnej L-asparaginy E. coli. Wzorce wyczerpania asparaginy w surowicy w 2 fazach opóźnionej intensyfikacji są podobne do wzorca wyczerpania asparaginy w fazie indukcji.

Stężenia asparaginy w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) oznaczano u 50 pacjentów podczas fazy indukcji. Stężenie asparaginy w CSF spadało od średniego stężenia przed leczeniem $3,1 \mu\text{M}$ do $1,7 \mu\text{M}$ w dniu 4. ± 1 i $1,5 \mu\text{M}$ po 25 ± 1 dniach po podaniu produktu leczniczego Oncaspar. Wyniki te są podobne do obserwowanych w grupie leczonej natywną L-asparaginazę E. coli.

W badaniu podsumowano przeżycie bez zdarzenia (ang. *Event-Free Survival*, EFS) dla grup produktu leczniczego Oncaspar i natywnej L-asparaginy E. coli:

- ✓ 3-letni współczynnik EFS wynosił 83% (95%CI 73, 93) w grupie Oncasparu i 79% (95%CI 68, 90) w grupie natywna E.coli L-asparaginaza;
- ✓ 5-letni współczynnik EFS wynosił 78% (95%CI 67, 88) w grupie Oncasparu i 73% (95%CI 61, 85) w grupie natywna E.coli L-asparaginaza;
- ✓ 7-letni współczynnik EFS wynosił 75% (95%CI 63, 87) w grupie Oncasparu i 66% (95%CI 52,80) w grupie natywna E.coli L-asparaginaza.

W badaniu CCG-1962 najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, w tym dwa zakażenia zagrażające życiu (po 1 pacjencie w każdej grupie). Ogólnie występowanie i rodzaj działań niepożądanych stopnia 3. i stopnia 4. były podobne w obu grupach leczenia. Dwóch pacjentów w grupie Oncaspar miało reakcje alergiczne podczas opóźnionej intensyfikacji (ang. *delayed intensification*, DI).

- badanie AALL07P4 z udziałem pacjentów o wysokim ryzyku ALL – badanie pilotażowe u nowo zdiagnozowanych pacjentów w wieku od 1 do 31 lat z ALL wysokiego ryzyka z komórek prekursorowych limfocytów B. Było to otwarte, kontrolowane, randomizowane badanie kliniczne porównujące badany pegylowany produkt asparaginazy z produktem leczniczym Oncaspar jako składnikiem chemioterapii wielolekowej w leczeniu pierwszego rzutu ALL. Kryteriami dot. krwinek białych (ang. *white blood cell*, WBC) były: a) wiek 1–10 lat: WBC $\geq 50000/\mu\text{l}$; b) wiek 10–30 lat: dowolne WBC; c) wcześniejsza terapia steroidowa: dowolne WBC. Pacjenci nie mogli mieć wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej z wyjątkiem steroidów i cytarabiny podawanej dooponowo. Do tego badania włączono ogółem 166 pacjentów; 54 zrandomizowano do leczenia 2500 j/m² pc. produktu leczniczego Oncaspar, a 111 pacjentów zrandomizowano do leczenia za pomocą badanego pegylowanego produktu asparaginazy. Produkt leczniczy Oncaspar podawano dożylnie w dawce 2500 jednostek/m² pc. podczas faz indukcji, konsolidacji, DI i tymczasowego podtrzymania u pacjentów z ALL wysokiego ryzyka otrzymujących wzmocnioną terapię Berlin -Frankfurt-Münster.

Odsetek pacjentów w ramieniu leczenia produktem Oncaspar z możliwym do oceny wskaźnikiem MRD (ang. *minimal residual disease*, minimalna choroba resztkowa) o negatywnym statusie (<0,1% komórek białaczkowych w szpiku kostnym) w dniu 29. indukcji wynosił 80% (40/50). Po 4 latach EFS i współczynnik ogólnego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) dla grupy leczenia produktem leczniczym Oncaspar wynosiły odpowiednio 81,8% [95% CI: 62,9–91,7%] i 90,4% [95% CI: 78,5–95,9%].

Ogółem w grupie otrzymującej produkt leczniczy Oncaspar częstość występowania nadwrażliwości wszystkich stopni wynosiła 5,8%, reakcji anafilaktycznych - 19,2%, a zapalenie trzustki - 7,7 %. Częstość występowania gorączki neutropenicznej stopnia 3. lub wyższego wynosiła 15,4%.

- badanie DFCI 11-001 z udziałem pacjentów o standardowym i wysokim ryzyku ALL – prowadzone przez instytut Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) jest trwającym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem z grupą kontrolną leczoną aktywnie, porównującym będący w fazie badań, podawany dożylnie, produkt zawierający pegylowaną asparaginazę z produktem Oncaspar u dzieci i młodzieży wieku 1 do <22 lata z nowo zdiagnozowaną ALL, leczoną zgodnie z protokołem terapeutycznym konsorcjum DFCI ALL. Zrandomizowano łącznie 239 pacjentów, z których 237 poddano leczeniu (146 pacjentów płci męskiej, 91 - płci żeńskiej), z których z kolei 119 pacjentów (115 z rozpoznaniem ALL) było leczonych produktem Oncaspar w dawce 2500 j/m²pc. Lek podawano podczas fazy indukcji (dzień 7.), a następnie co 2 tygodnie przez łączny okres 30 tygodni po indukcji. Losowy przydział pacjentów przyjmował jako czynnik stratyfikujący grupę ryzyka (standardowe/wysokie/bardzo wysokie) i uwzględniał ALL z prekursorów limfocytów linii B i T.

Odsetek pacjentów w ramieniu leczenia produktem Oncaspar z możliwym do oceny niskim wskaźnikiem MDR na koniec okresu indukcji (<0,001 wykrytych komórek) w dniu 32. wynosił 87,9% (80/91). Roczny współczynnik EFS wynosił 98,0 [95% CI 92,3, 99,5]; roczny współczynnik OS wynosił 100 [95% CI 100, 100].

Nadwrażliwość pacjentów z ALL wobec natywnej L-asparaginazy E. coli

W przypadku nawrotowych lub opornych chorób hematologicznych skuteczność produktu leczniczego Oncaspar opierała się na wynikach dla 94 pacjentów z rozpoznaniem ALL i wcześniejszą reakcją

alergiczną na natywną L-asparaginazę *E. coli* w wywiadzie z sześciu badań otwartych [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 oraz ASP-001C/003C].

Jeden pacjent otrzymywał dawki produktu leczniczego Oncaspar 12 wynoszące 250 i 500 jednostek/m² pc. dożylnie. Pozostali pacjenci byli leczeni dawką 2000 lub 2500 j/m² pc. podawaną domięśniowo lub dożylnie. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Oncaspar w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową.

Ogółem na podstawie pięciu analizowanych badań spośród 65 pacjentów z ALL narażonych na produkt leczniczy Oncaspar, u których stwierdzono najwyższą odpowiedź terapeutyczną podczas całego badania, pełną remisję zaobserwowano u 30 pacjentów (46%), częściową remisję – u 7 pacjentów (11%), a poprawę hematologiczną - u 1 pacjenta (2%). W innym badaniu z udziałem 29 nadwrażliwych pacjentów z ALL narażonych na produkt leczniczy Oncaspar 11 pacjentów oceniono w celu określenia odpowiedzi podczas indukcji. Spośród nich 3 pacjentów wykazywało pełną remisję (27%), 1 pacjent wykazywał częściową remisję (9%), 1 pacjent wykazywał poprawę hematologiczną (9%) i 2 pacjentów wykazywało skuteczność terapeutyczną (18%). Skuteczność terapeutyczna była definiowana jako poprawa kliniczna, która nie spełniała kryteriów dla innych korzystnych rezultatów. Podczas fazy podtrzymania oceniono 19 pacjentów, gdzie 17 pacjentów osiągnęło pełną remisję (89%) i 1 pacjent wykazywał skuteczność terapeutyczną (5%).

Zgodnie z ChPL Oncaspar działania niepożądane zgłaszane w przypadku terapii produktem leczniczym Oncaspar obejmują:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego - często: gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, koagulopatia Nie znana: niewydolność szpiku kostnego;
- Zaburzenia endokrynologiczne - bardzo często: hiperglikemia;
- Zaburzenia żołądka i jelit - bardzo często: zapalenie trzustki, biegunka, ból brzucha, nudności; często: wymioty, zapalenie jamy ustnej; rzadko: martwica trzustki, zapalenie trzustki krwotoczne; częstość nieznana: torbiel rzekoma trzustki, zapalenie przyusznicy;
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – częstość nieznana: gorączka;
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych - często: hepatotoksyczność, stłuszczenie wątroby; rzadko: martwica wątroby, żółtaczką, cholestaza, niewydolność wątroby;
- Zaburzenia układu immunologicznego - bardzo często: nadwrażliwość, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna; częstość nieznana: martwica toksyczno-rozplywna naskórka;
- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze - często: zakażenia, sepsa;
- Badania diagnostyczne - bardzo często: zmniejszenie masy ciała; często: zwiększenie aktywności amylazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższone stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszone stężenie albuminy we krwi, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, niedobór fibrynogenu we krwi; częstość nieznana: podwyższone stężenie mocznika we krwi, przeciwciała przeciw pegaspargazie;
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - bardzo często: zmniejszony apetyt; często: hipertriglicerydemia, hiperlipidemia, hipercholesterolemia; częstość nieznana: kwasica ketonowa;
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej - często: ból w kończynach;
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych - częstość nieznana: ostra niewydolność nerek;
- Zaburzenia układu nerwowego - często: napady, obwodowa neuropatia czuciowa, omdlenia; rzadko: zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, częstość nieznana: senność, drżenie;

- Zaburzenia psychiczne - częstość nieznana: stan splątania;
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia - często: niedotlenienie;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej - bardzo często: wysypka;
- Zaburzenia naczyniowe - często: zakrzepica; częstość nieznana: incydent mózgowo-naczyniowy.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pegasparginazy.

Należy wskazać że z godnie z informacjami dot. dopuszczenia leku do obrotu przez EMA, produkt Oncaspar podlega dodatkowemu monitorowaniu pod kątem bezpieczeństwa.

Ograniczenia

W przeprowadzonej analizie klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanego leku (postaci). Należy podkreślić, że mało prawdopodobne jest aby przeprowadzono szeroko zakrojone badania porównujące pegasparginazę w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji vs roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. Jak wskazano w rozdziale dotyczącym technologii alternatywnych postaci te różnią się nieznacznie, a forma podania leku nie ulega zmianie (lek jest podawany pacjentowi w postaci roztworu jako wstrzyknięcie domięśniowe lub infuzja dożylna). EMA uznała oba produkty za równoważne z założenia i nie wskazała, aby konieczne było przeprowadzenie dodatkowych badań klinicznych dokumentujących efektywność kliniczną substancji czynnej, dostępnej w nowej postaci.

Dodatkowo w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono populację pacjentów wyłącznie z ALL/LBL. Nie przeprowadzono wyszukiwania dowodów naukowych dla wskazania ostria białaczka szpikowa.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedłożonych analiz przedstawiono następującą propozycję instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS):



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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji. Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w różnych horyzontach czasowych, w zależności od przyjętej publikacji. Porównano Oncaspar w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji z Oncasparem w formie roztworu. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Oncaspar proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji oceniano na podstawie trzech badań klinicznych wykorzystujących produkt leczniczy Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań lub do infuzji.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych: koszty komparatora zgodnie z obwieszczeniem aktualnym na dzień złożenia wniosku; koszty interwencji zgodnie z wnioskiem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce wybranego komparatora jest droższe bez RSS i [REDACTED]. Koszty całkowite dla „uśrednionego” pacjenta dla porównania interwencja (z/bez RSS) vs komparator wynoszą:

- w populacji ALL
 - ✓ dorośli pacjenci – [REDACTED], 11 668,08 PLN (bez RSS) vs 8 309,98 PLN;
 - ✓ pacjenci poniżej 18 roku życia - [REDACTED], 24 156,18 PLN (bez RSS) vs 17 203,97 PLN;
- w populacji LBL
 - ✓ dorośli pacjenci – [REDACTED], 292,42 PLN (bez RSS) vs 208,26 PLN;
 - ✓ pacjenci poniżej 18 roku życia – [REDACTED], 17 324,80 PLN (bez RSS) vs 12 338,68 PLN.

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości, jednak z uwagi na przyjętą technikę analityczną wnioskowanie o stabilności wyników jest utrudnione. Oceniany lek jest droższy od komparatora bez RSS i [REDACTED]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ fakt, że nie przedstawiono analiz dla wszystkich wnioskowanych wskazań – analizy wnioskodawcy odnoszą się wyłącznie do wskazań ALL/LBL, nie uwzględniono ostrej białaczki szpikowej.

Ze względu na pilny charakter sprawy oraz otrzymane od MZ pismo z dnia 27.03.2019 r. znak PLR.4604.377.2019.KG z prośbą o przyspieszenie prac nad analizą weryfikacyjną, Agencja odstąpiła od wezwania wnioskodawcy do przedłożenia uzupełnień analiz załączonych do wniosku, w celu spełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Z ww. względów Agencja odstąpiła również od przeprowadzania obliczeń własnych, mimo przedstawionych ograniczeń.

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.

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem, zatem zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Oncaspar, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi 5 130,00 zł bez RSS i [REDAKTOWANE]

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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi 290 pacjentów [min 146; max 505] zarówno w I jak i II roku analizy.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków (koszty leku Oncaspar 750 j.m/ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji na podstawie wniosku refundacyjnego; koszty leku w ramach importu docelowego na podstawie cen leku Oncaspar na rynkach zagranicznych),
- koszty pozostałe.

W scenariuszu istniejącym (brak pozytywnej decyzji refundacyjnej) lek jest sprowadzany w imporcie docelowym, a w scenariuszu nowym (pozytywna decyzja refundacyjna) jest finansowany w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w ramach chemioterapii”, w nowej grupie limitowej. Powyższe założenie dotyczy całej rozpatrywanej populacji pacjentów. Wnioskodawca przedstawił wariant podstawowy oraz warianty skrajne analizy.

Zgodnie z wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będą oszczędności w wysokości:

- [REDAKTOWANE]

zarówno w I, jak i w II roku analizy.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- wnioskodawca nie przedstawił analiz dla wszystkich wnioskowanych wskazań – analizy wnioskodawcy odnoszą się wyłącznie do wskazań ALL/LBL, nie uwzględniono zaś ostrej białaczki szpikowej;
- założenie, że w razie wydania negatywnej decyzji refundacyjnej oceniany lek będzie finansowany w ramach importu docelowego jest nieuzasadnione. Procedura importu docelowego dotyczy wyłącznie leków niezarejestrowanych lub niedostępnych w Polsce i nie może służyć do obchodzenia negatywnych decyzji refundacyjnych Ministra Zdrowia.

Podsumowując, należy stwierdzić, że wniosek o oszczędnościach z perspektywy NFZ związanych z pozytywną decyzją refundacyjną jest niewiarygodny.

Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na ograniczenia analizy wnioskodawcy przedstawiono dane DGL NFZ (za IKAR pro, ikarpro.pl) dotyczące dotychczasowej wartości refundacji leku Oncaspar. Wydatki w latach 2013-2018 wynosiły od 1,22 do 1,71 mln zł rocznie i wykazywały tendencję wzrostową.

Relatywnie krótka seria oraz brak refundacji leku Oncaspar od marca 2019 r. utrudniają przedstawienie wiarygodnej prognozy wydatków w kolejnych latach. Wydaje się, że wydatki NFZ powinny zostać zlogarytmowane przed modelowaniem. Ze względu na ww. ograniczenia i pilny charakter sprawy (patrz pismo MZ z dnia 27.03.2019 r. znak PLR.4604.377.2019.KG z prośbą o przyspieszenie prac nad analizą weryfikacyjną) odstąpiono od przedstawiania prognozy wydatków w kolejnych latach.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na ograniczenia analiz wnioskodawcy zasadne wydaje się pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

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.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy oszacowano, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Oncaspar w analizowanych wskazaniach przyniesie dla budżetu NFZ oszczędności. W związku z powyższym wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ALL i LBL, w tym 1 polskie:

- National Cancer Institute (NCI) (USA) 2018 – terapia ALL i LBL dzieci;

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (USA) 2018 – terapia ALL w populacji ogólnej;
- Pan Birmingham Cancer Research Network (PBCRN) (Wielka Brytania) 2014 – terapia ALL dorośli;
- World Health Organisation (WHO) (Świat) 2017 – terapia ALL w populacji ogólnej;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (Polska) – terapia ALL i LBL u dzieci i młodzieży do 18 roku życia oraz u dorosłych.

W wytycznych NCI 2018, w protokołach dotyczących leczenia ALL u dzieci, pegaspargaza jest zalecana do stosowania w ramach chemioterapii złożonej w fazie indukcji oraz w terapii konsolidacyjnej. Wytyczne NCI 2018 wskazują, że w terapii ALL u dzieci stosuje się dwie formy L-asparaginazy: pegaspargaza (PEG-Asp) oraz Erwinia L-asparaginaza. Podobnie NCCN 2018 rekomenduje stosowanie pegaspargazy w populacji ogólnej z ALL w ramach schematów czterolekowych w indukcji oraz w fazie konsolidacji. Wytyczne PBCRN wskazują, że L-asparaginaza pełni ważny element terapii w fazie indukcji i intensyfikacji u dorosłych z ALL. Zgodnie z dokumentem WHO L-asparaginaza została wymieniona, jako jeden z niezbędnych leków w terapii ALL w populacji ogólnej, jest rekomendowana do stosowania w leczeniu ALL w terapii początkowej. L-asparaginaza jest także wymieniana w protokołach leczenia dzieci z LBL w wytycznych NCI 2018.

Polskie wytyczne dotyczące leczenia dzieci i dorosłych z ALL wskazują, że asparaginazą pierwszego wyboru jest pegaspargaza. W przypadku wystąpienia alergii klinicznej (cichej lub jawnej) dokonywana jest zmiana leczenia na kryzantaspazę.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne dla leku Oncaspar w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i dorosłych:

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2017;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2016;
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2003.

Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczą leku Oncaspar w formie roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Oncaspar jest aktualnie finansowany w 10 krajach UE i EFTA (we wszystkich, w których jest dostępny): Austria, Dania, Finlandia, Francja, Holandia, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Szwecja, Włochy (w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*). Zgodnie z przedstawionymi informacjami w jednym z ww. krajów stosowane są instrumenty dzielenia ryzyka (Portugalia).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.03.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4663.2018.18.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Oncaspar (pegaspargaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 750j./ml, 1 fiol. proszku., EAN: 0642621070989 we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92), 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Oncaspar (pegaspargaza) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Oncaspar (pegaspargaza) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92).
2. Raport nr OT.4332.1.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Oncaspar (pegaspargaza) w ramach chemioterapii: w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 3.04.2019 r.