

Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2,
00-032 Warszawa

Wnioskodawca:

Porton Biopharma Limited
Lee View House 13
South Terrace Cork
Irlandia T12 T0CT
Reprezentowany przez:
Marta Banaszczyk-Ruś

Warszawa, dnia 22 stycznia 2025 r.

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase (crisantaspasum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 10 000 IU, 5 fioł., GTIN: 05056261700055,

w ramach chemioterapii we wskazaniach określonym stanem klinicznym:

- **ostra białaczka limfoblastyczna** w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L- asparaginazę pochodzącą z E. coli (ICD-10: C91.0) oraz
- **chłoniak limfoblastyczny (rozlany)** w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami limfoblastycznymi T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L- asparaginazę pochodzącą z E. coli (ICD-10: C 83.5).

Szanowny Panie Prezesie,

W związku z pismem nr OT.423.2.1.2024.2.PB z dnia 19 grudnia 2024 r. dotyczącym wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Erwinase® (crisantaspasum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 10 000 IU, 5 fioł., GTIN: 05056261700055, w ramach chemioterapii we wskazaniach określonym stanem klinicznym: ostra białaczka limfoblastyczna oraz chłoniak limfoblastyczny (rozlany), Wnioskodawca przesyła odpowiedzi wraz z uzupełnionymi analizami HTA stanowiącymi załączniki do wniosku refundacyjnego dla leku Erwinase®.

I. 1. Uwagi Agencji:

1. *Do wniosku refundacyjnego dołączono komplet analiz jedynie dla jednego z wnioskowanych wskazań, tym samym nie spełniono wymagań minimalnych w całości (§ 3-8 Rozporządzenia). Proszę o przekazanie stosownych analiz dla wskazania: chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami limfoblastycznymi T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L- asparaginazę pochodzącą z E. coli (ICD-10: C 83.5).*

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Wnioskowane wskazanie zostało zmodyfikowane.

Zgodnie ze zmodyfikowanym brzmieniem wskazania refundacyjnego przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza) stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*. Tym samym wskazanie jest zgodne z przedłożonymi analizami.

W związku ze zmianą wnioskowanego wskazania Wnioskodawca odstąpił od uzupełnienia raportu HTA o wskazanie dotyczące leczenia chłoniaka limfoblastycznego.

I. 2. Uwagi Agencji:

- 2. Analizy dla wskazania: ostra białaczka limfoblastyczna w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli* (ICD-10: C91.0) nie są aktualne na dzień złożenia wniosku. Wniosek refundacyjny złożono dnia 9.10.2024 r. podczas gdy wskazana w tytule data ukończenia analiz to 14.09.2023 r. (§ 3 Rozporządzenia). Proszę o aktualizację analiz m.in. w zakresie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, wytycznych klinicznych, rekomendacji refundacyjnych, informacji z Obwieszczenia Ministra Zdrowia, cen i marż leków i świadczeń medycznych (Komunikaty DGL), oraz przyjętego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.*

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Przeprowadzono aktualizację przeglądów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji dzieci z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*.

Nie odnaleziono dowodów klinicznych spełniających kryteria włączenia oraz nowych rekomendacji refundacyjnych. Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana o odpowiednie wytyczne kliniczne, a także informacje z Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Wyniki analizy ekonomicznej zostały zaktualizowane o informacje z Obwieszczenia Ministra Zdrowia, Komunikatów DGL oraz o nowy próg opłacalności.

I. 3. Uwagi Agencji:

- 3. Przekazane analizy są niezgodne z wnioskiem refundacyjnym w zakresie wnioskowanej populacji. Wniosek refundacyjny dotyczy pacjentów „głównie pediatrycznych”, co nie wyklucza pacjentów dorosłych, natomiast analizy uwzględniają jedynie pacjentów pediatrycznych (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit a., § 5 ust. 2, § 6 ust. 1 Rozporządzenia). Proszę o przekazanie analiz zgodnych ze złożonym wnioskiem refundacyjnym w zakresie wnioskowanej populacji.*

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Wnioskodawca zdecydował o zmianie brzmienia wskazania refundacyjnego. Oprócz rezygnacji z wnioskowania o populację chorych na chłoniaka limfoblastycznego dokonano korekty w części wskazania dotyczącej białaczki limfoblastycznej polegającej na zmianie z „głównie pediatrycznych” na „pediatrycznych”.

W związku z powyższym Wnioskodawca pragnie podkreślić, iż populacja wnioskowana obejmuje jedynie pacjentów pediatrycznych.

I. 4. Uwagi Agencji:

4. Przekazane analizy są rozbieżne w zakresie wnioskowanej interwencji. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna wskazują, iż interwencję stanowi kryzantaspaza w dawce 25 000 j.m./m² p.c. lub w dawce 20 000 j.m./m² p.c., podczas gdy analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet zakładają zastosowanie kryzantaspazy jedynie w dawce 20 000 j.m./m² p.c. (**§ 4 ust. 2 pkt 2, § 5 ust. 2, § 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia**). Proszę o przekazanie analiz zgodnych w zakresie interwencji. Biorąc pod uwagę zapisy ChPL Erwinase zasadnym wydaje się przyjęcie wariantu podstawowego zakładającego dawkowanie zgodne z ChPL, zaś inne schematy dawkowania testować w ramach analiz wrażliwości.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

[Redacted]

Warto również podkreślić, że w badaniu *Rizzari 2023*, w podgrupie chorych standardowego i średniego ryzyka, którzy ukończyli leczenie *Erwinia*-asparaginazą w dawce 20 000 j.m./m² raportowano 5-letni EFS wynoszący 89,4%. Z kolei wśród chorych z grupy wysokiego ryzyka 5-letni EFS odnotowano na poziomie 75,3%. Wyniki te są spójne z wynikami przedstawionymi w badaniu *Gupta 2020* dla dawki 25 000 j.m./m².

II. 1. Uwagi Agencji:

1. Analiza kliniczna nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (**§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia**). Proszę o przedstawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kryzantaspazy w sposób umożliwiający porównanie z przyjętym komparatorem.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

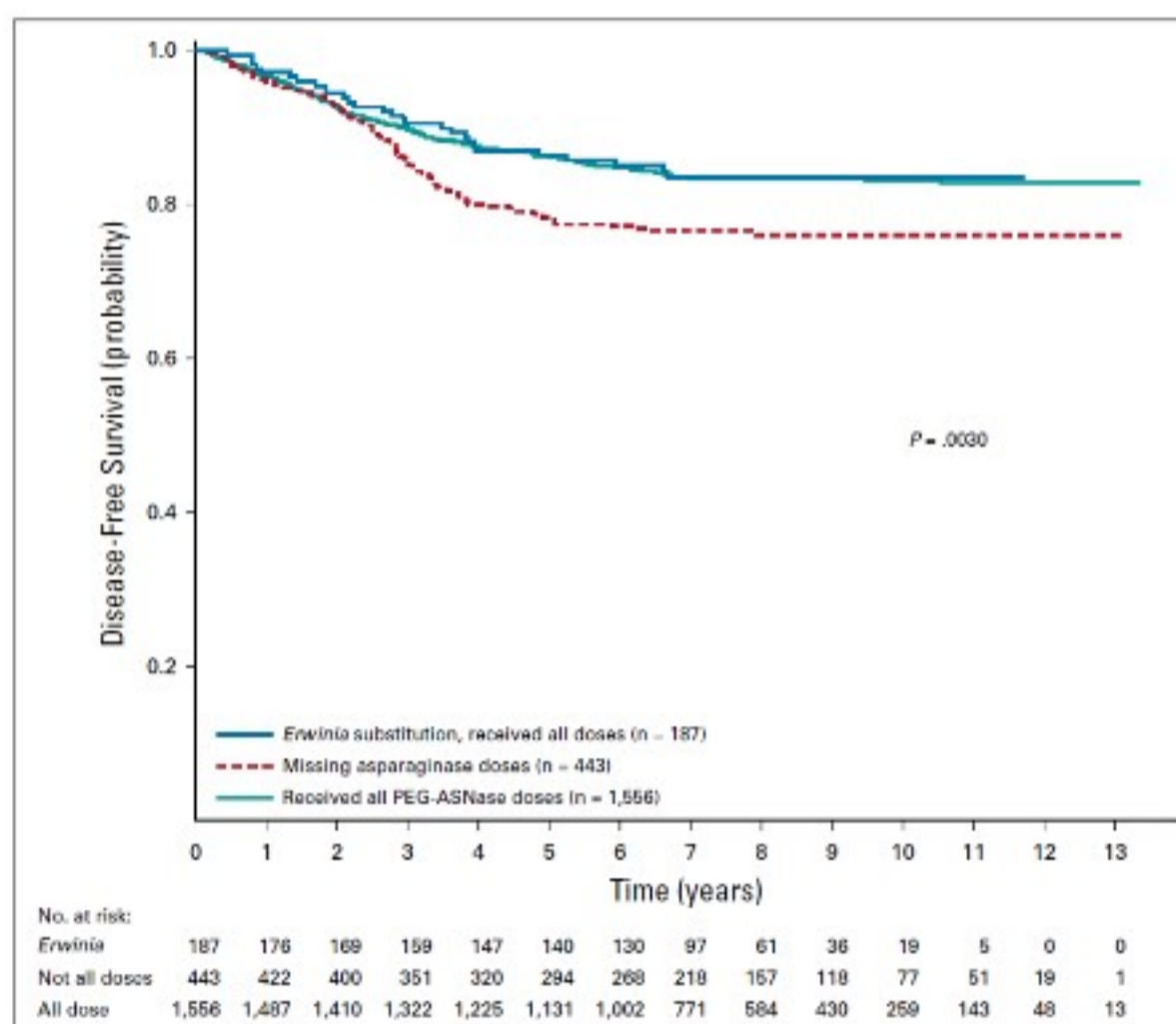
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kryzantaspazy z przyjętym komparatorem (tj. brakiem leczenia) przedstawione zostało na podstawie publikacji *Gupta 2020*, która stanowi najlepsze dostępne źródło danych umożliwiające wykonanie takiego porównania.

W badaniu tym interwencję stanowiła *Erwinia*-asparaginaza w dawce 25 000 j.m./m², podczas gdy komparatorem był brak leczenia w populacji chorych z nadwrażliwością na peg-ASP oraz kontynuacja peg-ASP u chorych bez alergii w dawce 2 500 j.m./m². Jedynie w publikacji *Gupta 2020* przedstawiono szczegółowe wyniki dla populacji leczonej analizowaną interwencją oraz grupy chorych, którzy przerwali leczenie peg-ASP ze względu na wystąpienie nadwrażliwości i nie otrzymali terapii zastępczej. Należy podkreślić, że badania takie prowadzone są niezwykle rzadko ze względu na nieetyczność celowego braku zastosowania skutecznego leczenia u chorych na ALL, mimo jego dostępności.

W publikacji *Gupta 2020* nie przedstawiono wyników porównania *Erwinia*-asparaginazy i braku leczenia w populacji chorych z nadwrażliwością na peg-ASP w sposób umożliwiający zestawienie wyników w postaci tabelarycznej. W publikacji wykazano natomiast porównywalną skuteczność peg-ASP u chorych bez alergii klinicznej z leczeniem *Erwinia*-asparaginazą w populacji chorych z nadwrażliwością. Znacząco gorszy DFS zaobserwowano natomiast u chorych, którzy nie otrzymali wszystkich zaplanowanych dawek ASP w porównaniu z chorymi, którzy otrzymali wszystkie dawki peg-ASP. W celu utrzymania skuteczności leczenia kluczowe było przyjęcie wszystkich zalecanych dawek asparaginazy (peg-ASP lub *Erwinia*-asparaginazy). W związku z tym, można wnioskować, że kontynuacja leczenia *Erwinia*-asparaginazą

w grupie chorych z nadwrażliwością wiąże się ze znacząco lepszym DFS w porównaniu z brakiem leczenia ASP. Wyniki te potwierdza przedstawiony w publikacji *Gupta 2020* wykres. Dostępne wyniki nie pozwalały na przedstawienie ich w formie tabelarycznej, ale przedstawione porównanie kontynuacji stosowania peg-ASP vs leczenia *Erwinia*-asparaginazą oraz porównanie otrzymania przez chorych pełnego cyklu peg-ASP z wcześniejszym przerwaniem leczenia, umożliwia wnioskowanie o porównywalnej skuteczności peg-ASP oraz *Erwinia*-asparaginazy.

Rysunek 1.
DFS u chorych z grupy wysokiego ryzyka z badania AALL0232



Źródło: *Gupta 2020*

II. 2. Uwagi Agencji:

2. W analizie klinicznej nie przedstawiono informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne pochodzących w szczególności ze stron internetowych stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration), tym samym nie spełniono wymagań minimalnych opisanych w § 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia. Proszę o uzupełnienie analizy.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W przedłożonych wraz z wnioskiem analizach dodatkowe bezpieczeństwo zostało opisane w rozdziale 10 na podstawie dokumentów ChPL Erwinase® oraz WHO UMC.

W związku z prośbą Analityków Agencji dokonano aktualizacji przeglądu baz danych i zaktualizowano również ten zakres doniesień. Przedstawiono wszystkie dostępne dane dla produktu leczniczego Erwinase®.

II. 3. Uwagi Agencji:

3. *Analiza kliniczna nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu zgodnie z § 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia przedstawionego w sposób, który umożliwia weryfikację. Proszę o korektę nieścisłości m.in. w schemacie PRISMA, tabelarycznym zestawieniu badań włączonych i wykluczonych z analiz.*

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Schemat PRISMA w analizie klinicznej został zaktualizowany, a nieścisłości skorygowane.

III. 1. Uwagi Agencji:

1. *W analizie ekonomicznej nie wyszczególniono założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, m.in. dotyczących braku uwzględnienia w modelu wielokrotnej wznowy, tym samym nie spełniono § 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia. Proszę o uwzględnienie w modelu możliwości wielokrotnej wznowy oraz zróżnicowanie leczenia stosowanego w kolejnych liniach leczenia, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Jednocześnie zwracam uwagę, że część założeń, m.in. założenie dotyczące podawania pacjentowi niepełnej dawki opisane na stronie 33 analizy ekonomicznej jest niezgodne z podejściem konserwatywnym.*

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie odszukał w ramach przeglądów systematycznych danych, które mogłyby być podstawą do modelowania w sposób wiarygodny wielokrotnej wznowy. Brak uwzględnienia w modelu wielokrotnej wznowy należy traktować jako podejście konserwatywne, gdyż w *Analizie klinicznej* przedstawiono dowody na obserwowany krótszy czas do nawrotu choroby w przypadku chorych, którzy nie otrzymali wszystkich zaplanowanych dawek ASP w porównaniu z chorymi, którzy otrzymali wszystkie zaplanowane dawki peg-ASP. Dane te wykorzystano w modelowaniu w *Analizie ekonomicznej*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

IV. 1. Uwagi Agencji:

1. *W analizie wpływu na budżet przedstawiono oszacowanie wydatków płatnika w scenariuszu istniejącym zakładającym, że kryzantaspaza jest refundowana w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Jednakże z uwagi na brak danych poświadczających liczebność populacji pacjentów stosujących kryzantaspazę w ramach RDTL oraz cenę kryzantaspazy refundowanej w tym mechanizmie, założenie to nie spełnia wymagań minimalnych (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia). Zasadnym wydaje się przyjęcie założenia konserwatywnego zakładającego brak refundacji kryzantaspazy w scenariuszu istniejącym oraz testowanie założenia o refundacji kryzantaspazy w ramach RDTL w scenariuszu istniejącym w analizie wrażliwości.*

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Zgodnie z prośbą przyjęto w analizie wpływu na budżet założenie konserwatywne zakładające brak refundacji kryzantaspazy w scenariuszu istniejącym w analizie podstawowej oraz przetestowano założenia o refundacji kryzantaspazy w ramach RDTL w scenariuszu istniejącym w analizie wrażliwości.

V. 1. Uwagi Agencji:

- 1. W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet należy przedstawić oszacowania uwzględniające włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej, jeżeli nie ma grupy limitowej, do której wnioskowana technologia może być zakwalifikowana (§ 7 ust. 1 Rozporządzenia). Z uwagi na to, iż do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, proszę o uwzględnienie wariantu w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet, który zakłada dołączenie do grupy limitowej: 1033.0, pegaspargasum.*

Odpowiedź:

Wnioskodawca podtrzymuje, iż lek Erwinase® może być zakwalifikowany tylko do odrębnej grupy limitowej. Lek nie może być zestawiony z pegasparaginazą pod kątem zbliżonego mechanizmu działania z uwagi na fakt, iż kryzantaspaza jest leczeniem, które zastępuje leczenie dotychczasowym preparatem L-asparaginazy w wyniku reakcji nadwrażliwości. Niezasadnym byłoby stosowania u tych chorych leczenia o zbliżonym mechanizmie, gdyż powodowałoby to zbliżoną reakcję. Potwierdza to fakt, iż niemal wszyscy chorzy na ALL, którzy z powodu wystąpienia reakcji alergicznych zmienili leczenie z PEG-asparaginazy na Erwinia-asparaginazę, są w stanie ukończyć pełny planowany kurs leczenia.

Ponadto Lek Erwinase® do 1 września 2021 r. był objęty refundacją w omawianym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii w odrębnej grupie limitowej 1146.0, Crisantaspasum. Przepisy prawa określające zasady tworzenia grup limitowych nie zostały zmienione od ostatniej wydanej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku.

VI. 1. Uwagi Agencji:

- 1. Analizy powinny zawierać wskazanie m.in. danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). Proszę o przekazanie danych osobowych (imię, nazwisko, specjalizacja, pełniona funkcja) ankietowanych ekspertów, a także kopii wykorzystanych formularzy wskazujących na ich wykorzystanie w celu umożliwienia ich weryfikacji. Jest to niezwykle ważne, gdyż kluczowe założenia analiz opierają się na opinii eksperta lub wynikach przeprowadzonego badania ankietowego.*

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W ramach odpowiedzi Wnioskodawca przychyliła się do uwagi i załącza dokumenty.