



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Erwinase (kryzantaspaza)  
w ramach katalogu chemioterapii:  
C91.0 OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA  
w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi  
chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów  
pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość  
(alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”)  
na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.2.1.2024

Data ukończenia: 12 marca 2025 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Porton Biopharma Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Porton Biopharma Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z 2025 r. poz. 129)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z 2025 r. poz. 129)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Porton Biopharma Limited).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z 2025 r. poz. 129)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z 2025 r. poz. 129)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z 2025 r. poz. 129)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z 2025 r. poz. 129)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** dane osobowe

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> )
<b>allo-HCT</b>	przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic hematopoietic cell transplantation</i> )
<b>ASP</b>	asparaginaza
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet (ang. BIA – <i>budget impact analysis</i> )
<b>B-ALL</b>	białaczka z linii limfocytów B
<b>b/d</b>	brak danych
<b>CAR-T</b>	terapia wykorzystująca zmodyfikowane limfocyty T (ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell therapy</i> )
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
<b>CTCAE</b>	wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>common terminology criteria adverse events</i> )
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DCO</b>	data odcięcia (ang. <i>data cut-off</i> )
<b>DFS</b>	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EHA</b>	European Hematology Association
<b>EFS</b>	przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (ang. <i>event free survival</i> )
<b>ELN</b>	European LeukemiaNet
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i> )
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LBL</b>	chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i> )
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686 z późn. zm.)
<b>LLQ</b>	dolna granica oznaczalności (ang. <i>lower limit of quantification</i> )
<b>MRD</b>	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i> )

<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>MTX</b>	metotreksat (ang. <i>methotrexate</i> )
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NSAA</b>	nadir aktywności asparaginazy (ang. <i>nadir serum asparaginase activity</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PAA</b>	aktywność kryzantaspazy w osoczu wyrażona w j.m./ml
<b>PAC</b>	stężenie L-asparaginy w osoczu wyrażone w µM
<b>peg-ASP</b>	pegylowana asparaginaza (pegaspargaza, pegasparginaza)
<b>Ph+</b>	dodatni chromosom Philadelphia
<b>Ph-</b>	ujemny chromosom Philadelphia
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i> )
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TKI</b>	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> )
<b>T-ALL</b>	białaczka z linii limfocytów T
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z 2025 r. poz. 129)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZIN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.2.1. Ostra białaczka limfoblastyczna .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	24
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>25</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	34
4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	37
4.3. Komentarz Agencji .....	38

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>40</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	41
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	43
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	43
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	43
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....	44
5.2.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	44
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	46
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	47
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	48
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	49
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>50</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	50
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	50
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	53
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	54
6.4. Komentarz Agencji .....	54
<b>7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>56</b>
<b>8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>58</b>
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>59</b>
<b>10. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</b> .....	<b>63</b>
<b>11. Źródła</b> .....	<b>64</b>
<b>12. Załączniki</b> .....	<b>66</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.11.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3754.2024.7.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Erwinase (kryzantaspaza), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 10 000 IU, 5 fiol.,  
GTIN: 05056261700055

- Wnioskowane wskazanie:

C91.0: Ostra białaczka limfoblastyczna w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*

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

- Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Porton Biopharma Limited

Lee View House, 13 South Terrace

T12 T0CT Cork

Irlandia

Wnioskodawca

Porton Biopharma Limited

Lee View House, 13 South Terrace

T12 T0CT Cork

Irlandia



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.11.2024 r., znak PLR.4500.3754.2024.7.PRU (data wpływu do AOTMiT 25.11.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z 2025 r. poz. 129) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Erwinase (kryzantaspaza), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 10 000 IU, 5 fioł., GTIN: 05056261700055

Analizy załączone do wniosku nie spełniały minimalnych wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.12.2024, znak OT.423.2.1.2024.2.PB. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.01.2025 r. pismem z dnia 22.01.2025 r. W dniu 06.02.2025 r. wnioskodawca poinformował Ministra Zdrowia o zmianie wnioskowanego wskazania refundacyjnego.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące dokumenty:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Erwinase (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 22.01.2025 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Erwinase (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 22.01.2025 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Erwinase (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 22.01.2025 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Erwinase (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa, 22.01.2025 r.
- Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań dla leku Erwinase (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*, Warszawa, 22.02.2025 r.
- Pismo wnioskodawcy z dnia 06.02.2025 r. do Ministerstwa Zdrowia z modyfikacją elementów wniosku, tj. korektą wskazania refundacyjnego.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Erwinase (kryzantaspaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 10 000 IU, 5 fioł., GTIN: 05056261700055.
<b>Kod ATC</b>	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, L01XX02.
<b>Substancja czynna</b>	Kryzantaspaza (L-asparaginaza pochodząca z <i>Erwinia chrysanthemi</i> )
<b>Droga podania</b>	Domięśniowa lub dożylna
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka wynosi 25 000 IU/m <sup>2</sup> p.c. podawanych domięśniowo albo dożylnie trzy razy w tygodniu (poniedziałek, środa, piątek) przez dwa tygodnie w celu zastąpienia każdej dawki pegaspargazy albo każdego cyklu leczenia asparaginazą. Leczenie można dodatkowo dostosować do protokołu lokalnego. Ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy obserwowane u dzieci optymalna dawka kryzantaspazy może się różnić w zależności od pacjenta. Zaleca się więc monitorowanie aktywności asparaginazy w celu indywidualnego dostosowania dawki. Dzieci i młodzież: Dawkowanie jest takie samo u dzieci i u dorosłych.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	L-asparaginaza katalizuje deaminację asparaginy do kwasu asparaginowego, która przebiega z uwolnieniem amoniaku. Poniżej przedstawiono schematycznie reakcję biochemiczną:  $\text{Asparagina} \xrightarrow{\text{L-asparaginaza}} \text{Asparaginin} + \text{NH}_3$ <p>Asparagina występuje w większości białek, a w przypadku jej braku synteza białek zostaje wstrzymana, co hamuje syntezę RNA i DNA, powodując wstrzymanie proliferacji komórek. Komórki limfoblastyczne nie wykazują aktywności syntetazy oraz są zależne od egzogennej asparaginy. Przeciwnowotworowe działanie L-asparaginazy wynika z ciągłego obniżania stężenia egzogennej asparaginy. Zaobserwowano również, że L-asparaginaza, oprócz działania charakterystycznego dla L-asparaginazy, posiada również istotne działanie charakterystyczne dla glutaminazy. Katalizuje ona deaminację glutaminy do kwasu glutaminowego z wydzieleniem amoniaku według następującego wzoru:</p> $\text{Glutamina} \xrightarrow{\text{L-asparaginaza}} \text{Glutaminian} + \text{NH}_3$ <p>Glutamina może wywoływać alternatywną syntezę asparaginy, dlatego obniżeniu stężenia asparaginy może towarzyszyć obniżenie stężenia glutaminy. Aczkolwiek dokładny potencjał tego działania charakterystycznego dla glutaminazy pozostaje nieznany.</p>
<b>Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
<b>Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym</b>	Ostra białaczka limfoblastyczna w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> (ICD-10: C91.0) <sup>1</sup> .

Źródło: ChPL Erwinase, materiały wnioskodawcy

<sup>1</sup> Pierwotnie wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym brzmiało:

- 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),
- 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: C83.5).

Pismem z dnia 06.02.2025 r. wnioskodawca poinformował Ministerstwo Zdrowia o zmianie wnioskowanego wskazania.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	URPL (pozwolenie nr 26762), Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.2021 r.* Data ważności pozwolenia: 01.12.2026 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Ostra białaczka limfoblastyczna</u> Produkt leczniczy Erwinase stosuje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie dzieci, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> albo pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z <i>E. coli</i> .
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie określono

\*Uwaga: Pozwolenie wydane na produkt leczniczy o nazwie Crisantaspase Porton Biopharma; decyzją Prezesa URPL z dnia 23.03.2023 r. zmieniono nazwę na Erwinase.

Źródło: ChPL Erwinase

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Erwinase (kryzantaspaza) był przedmiotem oceny Agencji cztery razy. Trzykrotnie ocena dotyczyła świadczenia gwarantowanego. Jeden raz oceniany był wniosek refundacyjny. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali objęcie refundacją kryzantaspazy stosowanej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w przypadku reakcji nadwrażliwości na asparaginazę produkowaną przez *E. coli*. Jednocześnie Rada Przejrzystości zaleciła wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na finansowaniu lub współfinansowaniu przez producenta badania oceniającego aktywność L- asparaginazy, w przypadku wprowadzenia tego badania do rutynowej praktyki klinicznej.

Dodatkowo, przedmiotem oceny Agencji była rekombinowana kryzantaspaza (produkt leczniczy Enrylaze). Enrylaze został zakwalifikowany do oceny podczas tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) w 2024 r., jednak nie został umieszczony w wykazie TLI z dnia 15 marca 2024 r.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska/ Opinie Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa Agencji
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2018 z dnia 10 września 2018 r.</b>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> 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”.  <u>Uzasadnienie stanowiska:</u>  Decyzja Rady ma charakter porządkujący nieprawidłowy stan, polegający na podwójnym finansowaniu jednego świadczenia. W chwili obecnej, świadczeniodawcy mają możliwość rozliczania świadczeń w chemioterapii z wykorzystaniem leków zawierających Erwinia L-asparaginasum w ramach 2 produktów rozliczeniowych, w tym importu docelowego. Usunięcie substancji czynnej Erwinia L- asparaginasum z załącznika nr 2 „Wykaz substancji czynnych w lekach etc.”, spowoduje ograniczenie wydatków płatnika wynikających z refundacji przedmiotowych substancji czynnych z dwóch katalogów świadczeń. Wykreślenie substancji czynnej Erwinia L-asparaginasum z „Wykazu leków sprowadzanych z zagranicy – import docelowy” spowoduje wyeliminowanie ryzyka podwójnego finansowania ze strony płatnika publicznego. Decyzja nie wpływa na dostępność substancji czynnej.
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83/2018 z dnia 17 września 2018 r.</b>	Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> 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, 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.  <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u>  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

Nr i data wydania	Stanowiska/ Opinie Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa Agencji
	<p>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.</p> <p>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 z rozpoznaniami 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 <i>E. coli</i> (definiowaną jako alergię kliniczną 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.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302, <b>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 <i>E. coli</i></b> i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Jednocześnie Rada Przejrzystości <b>zaleca wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka</b> polegającego na finansowaniu lub współfinansowaniu przez producenta badania oceniającego aktywność L- asparaginazy, w przypadku wprowadzenia tego badania do rutynowej praktyki klinicznej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Lek Erwinase (kryzantaspaza) stosowany jest obecnie w Polsce w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L- asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i>. Znajduje się on w wykazie substancji czynnych, zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 Ustawy Prawo farmaceutyczne (import docelowy). Zastosowanie leku Erwinase w omawianym wskazaniu jest zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi: EHA 2016 (Europa) oraz NCCN 2015 (USA). Jego skuteczność i bezpieczeństwo w omawianym wskazaniu zadowalająco dokumentują przeprowadzone badania kliniczne. Proponowane wskazanie refundacyjne, zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego (wymóg wcześniejszego stosowania pegylowanej L-asparaginazy), jest uzasadnione klinicznie i farmakoeconomicznie. Zmiana sposobu refundacji wnioskowanego produktu leczniczego poprzez przeniesienie go z „Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP” (tzw. importu docelowego) do katalogu chemioterapii nie pociągnie za sobą kosztów inkrementalnych dla płatnika przy założeniu postępowania zgodnego z obecną praktyką, tj. braku rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy. Wykonywanie badania oceniającego aktywność L- asparaginazy łączyłoby się jednak z kosztami inkrementalnymi wynikającymi ze wzrostu populacji leczonych chorych. Wnioskodawca nie wskazał, kto finansowałby to badanie. Z tego powodu Rada Przejrzystości proponuje wprowadzenie opisanego wyżej instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 15/2016 z 24 marca 2016 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Erwinase w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami <b>w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i></b> i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska/ Opinie Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa Agencji
	<p>jednoramienne wskazują, że mediana nadiru aktywności L-asparaginazy wynosi powyżej 0,1 IU/ml, a wartość ta zapewnia pożądane obniżenie stężenia asparaginy. Zgodnie w pierwotnymi wyliczeniami 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 częstotliwość 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.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza <b>we wskazaniu: leczenie ALL (kod ICD-10: C91.0) u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez E.coli</b> jako świadczenia gwarantowanego. Z uwagi na wysoki koszt terapii, leczenie produktem Erwinia L-asparaginaza powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których terapia innymi lekami zostanie wyczerpana.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Erwinase jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ALL. Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z <i>E. coli</i>, u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzym, mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem Erwinase jako enzymem immunologicznie odrębnym. Oceniany lek cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i minimalnie gorszą skutecznością w stosunku do <i>E. coli</i> L-asparaginazy.</p> <p>Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>E. coli</i>, Erwinia L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Brak rejestracji leku Erwinia L-asparaginaza zarówno w Polsce jak i Europie (w procedurze centralnej).</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza <b>we wskazaniu: leczenie ALL u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez E. coli</b> (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Ze względu na znacznie wyższy koszt terapii w porównaniu do technologii obecnie stosowanych, zastosowanie omawianej terapii powinno być ograniczone do pacjentów u których wystąpiła nadwrażliwość na L-asparaginazę, oraz kiedy inne metody terapeutyczne zostaną wyczerpane.</p> <p>Odnalezione badania wskazują na nieznacznie gorszą skuteczność, jednakże korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu do L-asparaginazy produkowanej przez <i>E.coli</i>. L-asparaginaza jest niezbędnym składnikiem schematów wielolekowych stosowanych w leczeniu ALL. U pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na natywną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>E. coli</i> oraz na jej pegylowaną formę, jedyną opcją terapeutyczną umożliwiającą kontynuację zaplanowanej terapii z zastosowaniem L-asparaginazy, staje się Erwinia L-asparaginaza, ze względu na jej immunologiczną odrębność w odniesieniu do tego enzymu uzyskiwanego z <i>E. coli</i>.</p> <p>Ponadto zdaniem eksperta klinicznego brak dostępności Erwinia L-asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ALL.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych potwierdzają zasadność stosowania Erwinia L-asparaginazy w leczeniu pacjentów z ALL, u których wystąpiła reakcja immunologiczna na L-asparaginazę otrzymywaną z <i>E.coli</i>.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2013 z dnia 21 października 2013 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie z wykazu</b> świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji, <b>we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10: C.91.0</b>”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Najczęściej stosowaną postacią L-asparaginazy jest asparaginaza pochodząca z bakterii <i>E. coli</i>, jednakże podczas jej stosowania dosyć często dochodzi do pojawiania się reakcji nadwrażliwości, łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym. W przypadku wystąpienia tego typu reakcji, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zaleca się podawanie L-asparaginazy o innym pochodzeniu biologicznym. Produkt leczniczy Erwinase</p>



Nr i data wydania	Stanowiska/ Opinie Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa Agencji
	jest uzyskiwany z bakterii <i>Erwinia chryzanthemii</i> co pozwala na uniknięcie reakcji nadwrażliwości i kontynuowanie leczenia L-asparaginazą. Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że Erwinase charakteryzuje się nieco odmienną farmakokinetyką (krótszy okres półtrwania) w stosunku do L- asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i> , dlatego wskazana jest odpowiednia modyfikacja jej dawkowania.
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej polegającego na podaniu produktu leczniczego Erwinase (Erwinia asparaginaza) 10 000 jednostek/fiolkę, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, <b>we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C.91.0).</b></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z <i>E.coli</i>, Erwinia L- asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Również dostępne rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie Erwinase w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości z uwagi na jego odrębność immunologiczną. Dodatkowo produkt leczniczy ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z asparaginazą pochodzącą z <i>E.coli</i>.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Erwinase (kryzantaspaza), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 10 000 IU, 5 fiol., GTIN: 05056261700055: <span style="background-color: yellow;">                    </span>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z zapisami ChPL Erwinase, produkt leczniczy Erwinase stosuje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie dzieci, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na asparaginazę pochodzącą z *E. coli* albo pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E. coli*. Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do wskazania zarejestrowanego (obejmuje wyłącznie pacjentów pediatrycznych i wyłącznie po terapii pegylowaną asparaginazą).

##### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Erwinase w ocenianym wskazaniu, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

##### Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla kryzantaspazy.

W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że zasadnym byłoby przedstawienie wariantu analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, który zakłada włączenie Erwinase do grupy limitowej 1033.0,

pegaspargasum. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż kryzantaspaza nie może być zestawiona z pegasparginazą w tej samej grupie limitowej, ponieważ „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 kryzantaspazę, są w stanie ukończyć pełny planowany kurs leczenia.” Dodatkowo wnioskodawca wskazał, że do września 2021 r. produkt leczniczy Erwinase był objęty refundacją w omawianym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii w odrębnej grupie limitowej 1146.0, Crisantaspasum.

Warto nadmienić, że obecnie w grupie limitowej 1033.0 pegaspargasum refundowany jest produkt leczniczy Oncaspar, którego substancję czynną stanowi pegaspargaza, czyli kowalencyjny koniugat L-asparaginazy pochodzącej z *Escherichia coli* z glikolem monometoksypolietylenowym. Substancję czynną produktu leczniczego Erwinase stanowi kryzantaspaza, czyli L- asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*.

Mechanizm działania zawarty w ChPL Oncaspar opisuje działanie L-asparaginazy, podobnie jak mechanizm działania zawarty w ChPL Erwinase. ChPL Oncaspar wskazuje ponadto, że pegylacja nie powoduje zmiany właściwości enzymatycznych L-asparaginazy, ale wpływa na właściwości farmakokinetyczne i immunogenność enzymu.

Biorąc pod uwagę zapisy art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji dotyczące kwalifikacji do grupy limitowej<sup>2</sup> można przyjąć, że kryzantaspaza i pegaspargaza mają podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania. Jednakże, należy zauważyć, że populacja pacjentów, u których będzie stosowana kryzantaspaza nie jest tożsama populacji stosującej pegylovaną asparaginazę.

## RSS

Wnioskodawca nie zaproponował mechanizmu podziału ryzyka. Podczas oceny zasadności refundacji kryzantaspazy w 2016 r. Rada Przejrzystości zalecała wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na finansowaniu lub współfinansowaniu przez producenta badania oceniającego aktywność L- asparaginazy, w przypadku wprowadzenia tego badania do rutynowej praktyki klinicznej.

Obecnie monitorowanie aktywności asparaginazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi znajduje się w Katalogu świadczeń wspomagających w leczeniu szpitalnym w ramach chemioterapii. Może być rozliczone jeden raz w trakcie leczenia danego pacjenta w danej linii terapii<sup>3</sup>.

Cena brutto leku Erwinase refundowanego w ramach RDTL wynosi 18 792,00 zł, zaś cena brutto odpowiadająca wartości rozliczonej za 50 tys. j.m. kryzantaspazy sprowadzanej w ramach importu docelowego wynosi 17 064,05 zł. Ceny te są [redacted] niż cena brutto produktu leczniczego Erwinase wynikająca z ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym ([redacted]).

## 3.2. Problem zdrowotny

### 3.2.1. Ostra białaczka limfoblastyczna

#### Definicja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 ostra białaczka limfoblastyczna przypisana jest do kodu: C91.0.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) jest najczęściej występującym nowotworem u dzieci, u których stanowi ok 28% wszystkich nowotworów i nawet 80% ostrych białaczek. Szczyt zachorowań u dzieci przypada na 4–5 rok życia.

[Źródło: Medycyna Praktyczna 2024 a]

#### Klasyfikacja

Klasyfikacja WHO-HAEM5 dotycząca nowotworów hematolimfoidalnych z 2022 roku definiuje ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL) jako jedną jednostkę chorobową, zakwalifikowaną

<sup>2</sup> „Do grupy limitowej kwalifikuje się:

1) lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...)

<sup>3</sup> ZARZĄDZENIE NR 10/2024/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10\\_2024\\_DGL](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10_2024_DGL) data odczytu: 25.02.2025 r.

jako białaczka, jeśli występuje rozległe zajęcie krwi i szpiku lub jako chłoniak, jeśli proces jest ograniczony do zmiany masowej bez lub z minimalnym zajęciem krwi/szpiku; oraz białaczka/chłoniak, jeśli występują oba. Jest to heterogeniczny hematologiczny nowotwór złośliwy charakteryzujący się proliferacją progenitorowych komórek limfoidalnych.

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

[Źródła: WHO 2022; Krzakowski 2015]

### Rokowanie

Całkowite wyleczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest możliwe. U chorych z utrzymującą się całkowitą remisją ALL ryzyko nawrotu po 5 latach od początku leczenia jest znikome, dlatego w ocenie odległych wyników podaje się odsetek pacjentów, którzy przeżywają 5 lat bez nawrotu choroby i takich chorych uznaje się za wyleczonych.

Obecnie u dzieci odsetek 5-letnich przeżyć bez niekorzystnych zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) przekracza 90%. Wznowa choroby występuje u 13–15% dzieci z ALL. Gorsze rokowania mają niemowlęta. Łączny odsetek 4-letnich EFS dla niemowląt między 6. a 12. miesiącem życia z ALL wynosi 47–55%. U niemowląt <6. miesiąca życia odsetek 4-letnich EFS wynosi 8–40%.

[Źródło: Medycyna praktyczna 2024 b; Medycyna praktyczna 2024 c]

### Leczenie

Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą, której leczenie stanowi jeden z najbardziej złożonych i intensywnych programów w terapii nowotworów. Schematy leczenia, wybór leków i sposób dawkowania różnią się wśród pacjentów pediatrycznych, dorosłych w różnych grupach wiekowych oraz wśród różnych podtypów ALL. Pomimo tego podstawowe zasady leczenia są spójne, dzieląc terapię na cztery fazy:

1 – Leczenie wstępne, tzw. przedleczenie, mające na celu zmniejszenie masy nowotworu. Stosowane leki: deksametazon, metotreksat, przy Ph+ dodatkowo TKI (inhibitor kinazy tyrozynowej), a w T-ALL (białaczka T- komórkowa) dodatkowo cyklofosamid;

2 – Indukcja remisji: polichemioterapia

3 – Konsolidacja remisji / intensyfikacja leczenia: polichemioterapia

4 – Leczenie pokonsolidacyjne, mające na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu. Zalecany allo-HCT, a u niekwalifikujących się pacjentów leczenie podtrzymujące (Ph- : merkaptopuryna, MTX (metotreksat), ±VCR (winkrystyna) ± kortykosteroidy; Ph+: dodatkowo TKI).

Te ogólne fazy leczenia są dalej podzielone na bardziej szczegółowe w zależności od wyżej wymienionych czynników oraz odpowiedzi indywidualnego pacjenta na zastosowane leczenie.

Technologie medyczne stosowane w różnych fazach terapii ALL to:

- wielolekowa chemioterapia (wg różnych protokołów);
- radioterapia (gł. w celu zapobiegania nawrotom w ośrodkowym układzie nerwowym - OUN);
- przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HCT);
- inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI): I generacji: imatynib, II generacji: nilotynib, dasatynib, III generacji: ponatynib;
- immunoterapia: przeciwciała monoklonalne niesprężone: rytuksymab, sprężone: inotuzumab ozogamicyny, bispecyficzne przeciwciało: blinatumomab, terapia CAR-T (program lekowy B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną”).

[Źródła: Medycyna praktyczna 2024 c, Obwieszczenie MZ]



### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

Według danych NFZ liczebność pacjentów pediatrycznych, u których sprawozdano ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0) w latach 2016-2023 wynosiła między 1,7 tys. a 2,1 tys. osób rocznie.

Kryzantaspaza była objęta refundacją od lipca 2016 r. do sierpnia 2021 r. we wskazaniach:

- ostra białaczka limfoblastyczna, refundowana 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* (załącznik C.78.a),
- chłoniak limfoblastyczny (rozlany), refundowana 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* (załącznik C.78.b).

W załączniku do Obwieszczenia MZ obowiązującego od dnia 1 września 2021 r. wskazano, że powodem braku dalszej refundacji było skrócenie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu w Polsce oraz, że w związku z brakiem dostępności leku Erwinase na terenie Polski możliwa będzie procedura importu docelowego<sup>4</sup>.

Zgodnie z danymi NFZ za lata 2017-2020<sup>5</sup> liczebność pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których sprawozdano substancję czynną kryzantaspazę (kod produktu jednostkowego: 5.08.10.0000089) wyniosła od 45 do 58 osób w skali roku. Uwzględniając dane za lata 2017-2020 średnia liczebność populacji pediatrycznej stosująca ocenianą substancję czynną wynosiła rocznie 52 osoby.

Zgodnie z danymi NFZ aktualnie substancja czynna kryzantaspaza jest refundowana w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) oraz importu docelowego. W okresie 2021 r. – I. poł. 2024 r. kryzantaspazę dostępną w ramach importu docelowego (kod produktu jednostkowego: 5.08.05.0000169) sprawozdano u kolejno 24, 24, 19 i 11 pacjentów pediatrycznych z ALL, zaś w przypadku RDTL kryzantaspazę sprawozdano u 6 u pacjentów pediatrycznych z ALL w 2023 r. oraz 17 w 2024 r.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) w okresie 2016 r. – I poł. 2024 r. (źródło: baza SWIAD oraz dane NFZ przekazane pismem znak NFZ-DGL.6611.2.2025 2025.14798.IWRO)**

Liczba pacjentów (unikalne id)	Wiek	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	I poł. 2024
u których sprawozdano kod (główny lub współistniejący) wg ICD-10: <b>C91.0</b>	<18 lat	1 737	1 763	1 830	1 856	1 807	1 832	2 018	2 063	1 830
	≥ 18 lat	1 506	1 589	1 562	1 572	1 534	1 568	1 604	1 693	1 263
	<b>Ogółem</b>	<b>3 215</b>	<b>3 336</b>	<b>3 379</b>	<b>3 398</b>	<b>3 317</b>	<b>3 372</b>	<b>3 600</b>	<b>3 730</b>	<b>3 086</b>
u których sprawozdano kod (główny lub współistniejący) wg ICD-10: <b>C91.0</b> oraz produkt jednostkowy <b>crisantaspasum – p – pozajelitowo (parenteral) – 1000 j.m. (5.08.10.0000089, 5.08.05.0000209*)</b>	<18 lat	16**	45	58	51	52	36***	-	-	-
	≥ 18 lat	1	2	4	1	-	3***	-	-	-
	<b>Ogółem</b>	<b>17</b>	<b>47</b>	<b>62</b>	<b>52</b>	<b>52</b>	<b>39***</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
u których sprawozdano kod (główny lub współistniejący) wg ICD-10: <b>C91.0</b> oraz produkt jednostkowy <b>erwinia L-asparaginasum-100 j.m. (5.08.05.0000169)^</b>	<18 lat	36	9	4	7	10	24	24	19	11
	≥ 18 lat	2	-	-	2	0	-	-	1	-
	<b>Ogółem</b>	<b>38</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	<b>24</b>	<b>20</b>	<b>11</b>

<sup>4</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r>, data odczytu: 25.02.2025 r.

<sup>5</sup> Uwzględniono dane obejmujące pełen rok refundacji.

Liczba pacjentów (unikalne id)	Wiek	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	I poł. 2024
u których sprawozdano kod (główny lub współistniejący) wg ICD-10: C91.0 oraz refundację kryzantaspazy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) <sup>^^</sup>	<18 lat	-	-	-	-	-	-	-	6	17 <sup>^^^</sup>
	≥ 18 lat	-	-	-	-	-	-	1	1	5 <sup>^^^</sup>
	Ogółem	-	-	-	-	-	-	1	7	22 <sup>^^^</sup>

\* kod dla substancji czynnej zawartej w lekach czasowo niedostępnych w obrocie na terytorium RP służący do rozliczania świadczeń udzielanych od dnia 27 maja 2021 r. do dnia 31 sierpnia 2021 r.

\*\* dane za okres sierpień-grudzień 2016 r.

\*\*\* dane za okres styczeń-październik 2021 r.

<sup>^</sup>Substancja czynna refundowana w ramach importu docelowego – Katalog refundowanych substancji czynnych, Część A, substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP<sup>6</sup>

<sup>^^</sup> Produkty lecznicze o kodach GTIN: 05056261700048; 05056261700055; 05056261700086; 05060146290302

<sup>^^^</sup> Dane za pełen rok. Dane dot. RDTL zostały przekazane pismem z dnia 15.01.2025 r., znak NFZ-DGL.6611.2.2025 2025.14798.IWRO

### Stanowiska ekspertów klinicznych

Prof. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej wskazał, iż obecna liczba pacjentów pediatrycznych chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których występuje nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli* wynosi ok. 30 rocznie, tyle samo jest nowych pacjentów w ciągu roku i u tylu chorych rocznie byłaby stosowana kryzantaspaza w przypadku objęcia jej refundacją w ocenianym wskazaniu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Liczebność populacji pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną w Polsce wg eksperta klinicznego**

Wskazanie	Populacja	Prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Ostra białaczka limfoblastyczna w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L- asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> (ICD-10: C91.0)	Obecna liczba pacjentów pediatrycznych	30
	Liczba nowych zachorowań wśród populacji pediatrycznej w ciągu roku	30
	Odsetek pacjentów pediatrycznych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	<i>I rok: 30</i> <i>II rok: 30</i>

Źródło: szacunki własne eksperta, informacje zebrane przez eksperta ze wszystkich ośrodków onkologii dziecięcej

<sup>6</sup> ZARZĄDZENIE NR 119/2024/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 16 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii <https://mbrk.pl/wp-content/uploads/2024/12/ZARZADZENIE-NR-1192024DGL.pdf> data odczytu: 25.02.2025 r.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <https://ptok.pl/>
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- European Society for Paediatric Oncology <https://siope.eu/>
- European Hematology Association <https://ehaweb.org/>
- European LeukemiaNet <https://www.leukemia-net.org/>
- American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org/>
- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>
- Children's Cancer and Leukaemia Group <https://www.cclg.org.uk/>
- National Cancer Institute <https://www.cancer.gov/>
- Leukemia & Lymphoma Society <https://www.lls.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-14.02.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych i amerykańskich. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: ostra białaczka limfoblastyczna, ALL, acute lymphoblastic leukemia, guideline / management / recommendation / consensus / statement oraz wytyczne / zalecenia / rekomendacje / konsensus / stanowisko.

Odnaleziono 2 dokumenty dotyczące postępowania terapeutycznego w populacji pediatrycznej z ostrą białaczką limfoblastyczną: wytyczne NCCN 2025 i konsensus ekspertów Europejskiego Stowarzyszenia Hematologii (EHA 2016).

W amerykańskich wytycznych NCCN 2025 zaleca się stosowanie asparaginazy w schematach wielolekowych w fazie indukcji oraz w fazie postindukcyjnej, obejmującej konsolidację. Wytyczne wskazują, że w praktyce klinicznej zastosowanie mają trzy formułacje asparaginazy: pegaspargaza, kalaspargaza i rekombinowana kryzantaspaza. U pacjentów z nadwrażliwością na preparaty zawierające asparaginazę z *E. coli* wskazana jest rekombinowana kryzantaspaza.

Europejski konsensus EHA 2016 wskazuje, że u pacjentów, u których rozwinęła się kliniczna alergja lub cicha inaktywacja należy zmienić preparat asparaginazy: u pacjentów otrzymujących natywną asparaginazę *E. coli* można zastosować pegaspargazę lub kryzantaspazę (wybór leku zależy od protokołu leczenia i dostępności preparatu), zaś u pacjentów otrzymujących pegaspargazę można zastosować wyłącznie kryzantaspazę (natywna asparaginaza *E.coli* nie powinna być rozważana jako opcja).

W dokumencie EHA z 2016 r. podniesiono również kwestię optymalnego dawkowania: wskazano, że w Europie rutynowo stosuje się kryzantaspazę podawaną dożylnie w dawce 20 000 IU/m<sup>2</sup> trzy razy w tygodniu, zaś w Stanach Zjednoczonych dopuszczono do obrotu kryzantaspazę podawaną domięśniowo w dawce 25 000 IU/m<sup>2</sup> trzy razy w tygodniu. Podanie dożylnie i domięśniowo było w USA stosowane dwa razy w tygodniu z widoczną skutecznością; dożylnie podanie zostało zarejestrowane, jednakże w dokumencie nie określono w jakiej częstotliwości. Autorzy podkreślają, że optymalna dawka, częstotliwość i droga podania pozostają niejasne i wymaga to dalszych badań. Nadmienią, że duże różnice międzyosobnicze w zakresie klirensu podkreślają znaczenie indywidualnych harmonogramów dawkowania opartych na aktywności asparaginazy. Eksperti rekomendują sprawdzanie poziomu asparaginazy w osoczu co dwa tygodnie w trakcie trwania terapii i po każdym wznowieniu terapii w schematach przerywanych. Różne drogi podania mogą powodować różnice w farmakokinetyce kryzantaspazy; szczególnie po podaniu dożylnym ocena poziomu stężenia leku może być istotna.

Dodatkowo w trakcie poszukiwania informacji na temat leczenia ALL w Polsce odnaleziono informację o ogólnopolskim klinicznym projekcie badawczym CALL-POL, którego partnerami są wszystkie polskie ośrodki onkologii pediatrycznej. W ramach projektu CALL-POL (okres realizacji: 23.06.2020 - 21.06.2026) w zależności od obecności bądź nie chromosomu Filadelfia (Ph) pacjenci leczeni są według ogólnoeuropejskich protokołów

AIEOP-BFM 2017 (Ph-) lub EsPhALL 2017/COGAALL1631 (Ph+). Terapia wg ww. protokołów stanowi obowiązującą aktualnie praktykę kliniczną leczenia ALL u pacjentów pediatrycznych. W obydwu protokołach pegylovana asparaginaza stanowi element polichemioterapii w fazach indukcji i konsolidacji. W ww. protokołach znajduje się informacja o schemacie postępowania w przypadku wystąpienia alergii na peg-ASP: po wystąpieniu reakcji alergicznej I stopnia wg skali CTCAE należy kontynuować podawanie peg-ASP, zwiększając dozór nad pacjentem. Po wystąpieniu reakcji alergicznej 2. lub wyższego stopnia w skali CTCAE należy zmienić preparat peg-ASP na kryzantaspazę, modyfikując odpowiednio dawkowanie i schemat podania leku w zależności od drogi podania. Zastosowanie Erwinase jest zalecane tylko w przypadku reakcji alergicznej; nie przy zapaleniu trzustki, wątroby, zaburzeniach krzepnięcia, ani innych niealergicznym działaniach niepożądanych pegasparginazy

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Wytyczne kliniczne dotyczące indukcji i konsolidacji remisji w ostrej białaczce limfoblastycznej**

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2.2025</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej</b></p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do kryzantaspazy. Poniżej wskazano wybrane wytyczne odnoszące się do terapii pegaspargazą lub rekombinowaną kryzantaspazą.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indukcja remisji to pierwszy blok chemioterapii mający na celu zmniejszenie obciążenia guzem poprzez usunięcie jak największej liczby komórek białaczkowych ze szpiku kostnego. Schematy indukcji są zazwyczaj oparte na szkielecie obejmującym kombinację winkrystyny, kortykosteroidów (np. prednizonu, deksametazonu) i <b>asparaginazy</b> z antracyklinami (np. daunorubicyną, dokсорubicyną) lub bez nich.</li> <li>Schematy leczenia opierają się głównie na indukcji 4-lekowej, zakładającej terapię skojarzoną winkrystyną, antracykliną, kortykosteroidem i asparaginazą. Pacjenci klasyfikowani jako chorzy ze standardowym ryzykiem NCI są leczeni 3-lekową indukcją, która nie obejmuje antracyklin. Niektóre badania z Cancer and Leukemia Group B (CALGB) wykorzystywały u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych schemat 5-lekowy, który dodaje cyklofosfamid do powyżej wskazanej terapii 4-lekowej. Większość protokołów dla pacjentów z T-ALL wykorzystuje schemat 4-lekowy.</li> <li>Celem postindukcji, która obejmuje konsolidację, jest wyeliminowanie wszelkich komórek nowotworowych potencjalnie pozostałych po terapii indukcyjnej, co dodatkowo eliminuje chorobę resztkową. Ta faza leczenia może obejmować od czterech do sześciu cykli terapii, a w niektórych przypadkach może trwać do 8 miesięcy. Faza konsolidacji jest fazą leczenia najbardziej podlegającą stratyfikacji ryzyka: pacjenci z chorobą o niższym ryzyku otrzymują mniej intensywnej konsolidację, a pacjenci z chorobą o wyższym ryzyku otrzymują konsolidację, która jest bardziej intensywna.</li> <li>Protokoły AIEOP / BFM stosują schematy konsolidacyjne z cyklofosfamidem, cytarabiną, i merkaptopuryną (6-MP), a COG i inni intensyfikują terapię, dodając winkrystynę i asparaginazę (rozszerzony schemat BFM) dla pacjentów z B-ALL i T-ALL wysokiego ryzyka. W przypadku T-ALL można również zastosować nelarabinę.</li> </ul> <p><u>Terapia asparaginazą</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Asparaginazę należy stosować wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach, a pacjentów należy ściśle monitorować w okresie infuzji i po niej pod kątem reakcji alergicznej.</li> <li><b>W praktyce klinicznej zastosowanie mają trzy formułacje asparaginazy: 1) pegaspargaza, 2) kalaspargaza i 3) rekombinowana kryzantaspaza</b></li> <li>Kalaspargaza jest preferowaną formacją, jeśli jest dostępna, dla pacjentów w wieku &gt;1 mies. – &lt;21,5 lat; pegaspargaza jest dedykowana dla pacjentów powyżej 21 r.ż. i poniżej 1 mies.</li> <li>Monitorowanie aktywności leczenia asparaginazą z wykorzystaniem badania aktywności asparaginazy w surowicy (SAA) jest dostępne jako test certyfikowany przez CLIA z czasem realizacji &lt;1 tygodnia, co pozwala na podejmowanie decyzji w czasie rzeczywistym i dostosowywanie terapii. Celem badania jest wykrycie minimalnego stężenia asparaginazy w osoczu <math>\geq 0,1</math> IU/ml, jednakże dostępne dane wskazują, że gdy SAA wynosi &lt;0,4 IU/ml, asparagina zaczyna się odradzać, co sugeruje optymalne minimum SAA <math>\geq 0,4</math> IU/ml. Modyfikacje dawki lub schematu dawkowania asparaginazy zależą od kontekstu klinicznego.</li> <li>Nadwrażliwość, alergia i anafilaksja: produkty asparaginazy mogą powodować ogólnoustrojowe kliniczne reakcje nadwrażliwości, objawiające się klinicznie jako pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy lub anafilaksja. Reakcje te mogą być (ale nie zawsze) związane z produkcją przeciwciał neutralizujących i brakiem aktywności asparaginazy. Nasilenie reakcji nie koreluje z ryzykiem neutralizacji. W rzeczywistości istnieją pacjenci, u których rozwijają się przeciwciała neutralizujące bez żadnych objawów klinicznych, co jest znane jako „cicha inaktywacja”. <b>Rekombinowana kryzantaspaza jest wskazana u pacjentów z nadwrażliwością na produkty asparaginazy <i>E. coli</i>.</b></li> </ul>

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wszystkie rekomendacje mają siłę zaleceń 2A, jeśli nie wskazano inaczej.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, brak zgody NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
<p><b>EHA 2016</b> <b>(Europa)</b></p>	<p><b>Rekomendacje konsensusu ekspertów EHA dotyczące postępowania w przypadku reakcji nadwrażliwości bądź cichej inaktywacji asparaginazy</b></p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie kryzantaspazy w ocenianym wskazaniu.</p> <p><u>Podsumowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej stopnia 1. wg skali CTCAE lub gdy wystąpiła reakcja o wątpliwym znaczeniu zaleca się monitorowanie w czasie rzeczywistym poziomu aktywności asparaginazy w surowicy;</li> <li>• w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej stopnia 2 lub wyższego wg skali CTCAE, zaleca się zmianę preparatu asparaginazy, przy czym nie ma jednoznacznej konieczności badania poziomu asparaginazy;</li> <li>• każda wątpliwa reakcja po podaniu domięśniowym wymaga sprawdzenia aktywności asparaginazy;</li> <li>• późniejszą alergię na kryzantaspazę (u pacjentów, u których wcześniej rozwinęła się alergia na preparaty pochodne <i>E. coli</i>) zgłaszano z częstością 3-33%;</li> <li>• cicha inaktywacja pegasparginazy (podawanej co drugi tydzień) definiuje się jako poziom w dniu 7 poniżej 0,1 j.m./ml i/lub poziom w dniu 14 poniżej LLQ;</li> <li>• cicha inaktywacja natywnej asparaginazy <i>E. coli</i> lub kryzantaspazy jest definiowana jako poziom minimalny poniżej LLQ. Poziomy należy zawsze interpretować w kontekście dawkowania i częstotliwości, np.: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ natywna <i>E. coli</i>: aktywność asparaginazy poniżej LLQ 72 godz. po podaniu w schemacie podawania dwa razy w tygodniu lub poniżej LLQ 7 dni po podaniu w tygodniowym schemacie podawania.</li> <li>○ kryzantaspaza: poziom aktywności po 48 godzinach od podania dawki poniżej LLQ w schemacie podawania trzy razy w tygodniu</li> </ul> </li> <li>• pacjenci początkowo otrzymujący pegasparginazę w II linii leczenia mogą otrzymać wyłącznie kryzantaspazę; zamiana na natywną asparaginazę <i>E. coli</i> nie powinna być uważane za opcję;</li> </ul> <p><u>Zmiana preparatu asparaginazy</u></p> <p>U pacjentów, u których rozwinęła się kliniczna alergia lub cicha inaktywacja należy zmienić preparat asparaginazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów otrzymujących natywną asparaginazę <i>E. coli</i> można zastosować pegasparginazę lub kryzantaspazę (wybór leku zależy od specyfikacji protokołu i dostępności preparatu),</li> <li>• u pacjentów otrzymujących pegasparginazę można zastosować wyłącznie kryzantaspazę (natywna asparaginaza <i>E. coli</i> nie powinna być rozważana jako opcja).</li> </ul> <p><u>Brak informacji o sile wytycznych.</u></p>

Skróty: allo-HCT – przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic cell transplantation), B-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, CTCAE – wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events), LLQ – dolna granica oznaczalności (ang. lower limit of quantification), peg-ASP – pegasparginaza, T-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T, TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej;

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania AWA otrzymano jedną opinię eksperta klinicznego, prof. Jana Romana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W swojej opinii prof. Jan Styczyński wskazuje, że kryzantaspaza jest bardzo ważnym lekiem w leczeniu dzieci w ocenianym wskazaniu, dla którego nie istnieje technologia opcjonalna. Alternatywą dla kryzantaspazy jest brak aktywnego leczenia, dlatego w przypadku braku dostępu do kryzantaspazy organizowane są zbiórki ze środków niepublicznych, aby pokryć koszt leku.



Tabela 8. Stanowisko eksperta klinicznego w zakresie ocenianej interwencji

Zakres pytań	Prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Brak technologii opcjonalnej u dzieci.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Brak refundacji kryzantaspazy.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Refundacja kryzantaspazy.</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie widzę problemów.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie widzę takiego problemu.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>U dzieci jest to bardzo ważny lek. Wprowadzenie L-asparaginazy poprawiło wyniki leczenia o kilkanaście procent. W przypadku nadwrażliwości na klasycznie stosowany preparat, pacjent jest pozbawiony możliwości dostępu do tego leku. Kryzantaspaza jest jedyną opcją.</i>
Czy u wszystkich chorych alternatywą dla kryzantaspazy jest brak aktywnego leczenia (kontynuowanie leczenia z pominięciem pegylowanej asparaginazy), czy też może istnieją podgrupy pacjentów, u których stosowane jest inne postępowanie?	<i>U wszystkich chorych alternatywą dla kryzantaspazy jest brak aktywnego leczenia. W związku z tym uruchamiane są środki niepubliczne w celu pokrycia kosztów leczenia kryzantaspazą.</i>
Czy badanie tzw. cichej inaktywacji asparaginazy jest badaniem wiarygodnym? U ilu pacjentów rocznie takie badanie jest wykonywane i u ilu prowadzi do zmiany terapii asparaginazami z <i>E. coli</i> na asparaginazę pochodzącą z <i>Erwinia chrysanthemi</i> oraz u ilu pacjentów na rok prowadzi do zaprzestania podawania asparaginazy pochodzącej z <i>Erwinia chrysanthemi</i> ?	<i>Badanie cichej inaktywacji asparaginazy jest badaniem wiarygodnym. Wykonywane jest u większości pacjentów. Nie są mi znane dane, aby z powodu cichej inaktywacji doszło do zaprzestania podawania kryzantaspazy.</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 137/2024), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna, są następujące substancje czynne:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
  - posaconazolom (odpłatność: ryczałt);
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego, zgodnie z programem lekowym B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)” (odpłatność: bezpłatnie) w leczeniu ALL stosowane są:
  - ponatynib, blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny, tisagenlecleucel, breksukabtagenu autoleucel;
- w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C91.0 wg ICD-10 [ostra białaczka limfoblastyczna], odpłatność: bezpłatnie):
  - **pegaspargasum**, bleomycin sulphate, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, ifosfamidum, mercaptopurinum, methotrexatum, rituximabum, tioguaninum, vincristinum, nelarabinum, clofarabinum, dasatinib, imatinibum, posaconazolom;

Kryzantaspaza była refundowana w Polsce do 1 września 2021 r. Zaprzestanie refundacji było spowodowane brakiem dostępności na rynku polskim.

Zgodnie z danymi NFZ za lata 2017-2020<sup>7</sup> liczebność pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których sprawozdano substancję czynną kryzantaspazę (kod produktu jednostkowego: 5.08.10.0000089) wyniosła od 45 do 58 osób w skali roku, zaś koszt ponoszony na refundację wynosił od 1,96 mln zł do 3,51 mln zł.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Dane NFZ dotyczące refundacji substancji czynnej kryzantaspaza (kod produktu jednostkowego: 5.08.10.0000089) u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) w okresie 2016 r. – 2021 r. (źródło: baza SWIAD)**

Parametr	2016*	2017	2018	2019	2020	2021**
Liczba pacjentów	16	45	58	51	52	36
Kwota refundacji NFZ – wartość rozliczona [mln zł]	0,50	1,96	3,51	3,17	2,48	2,18

\* dane za okres sierpień-grudzień 2016 r.

\*\* dane za okres styczeń-październik 2021 r.

Aktualnie zgodnie z danymi NFZ substancja czynna kryzantaspaza refundowana jest w ramach procedury importu docelowego oraz w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W okresie 2021 r. – I. poł. 2024 r. kryzantaspazę dostępną w ramach importu docelowego (kod produktu jednostkowego: 5.08.05.0000169) sprawozdano u kolejno 24, 24, 19 i 11 pacjentów pediatrycznych z ALL, zaś wydatki wyniosły od 0,72 mln zł do 1,83 mln zł. W przypadku RDTL kryzantaspazę sprawozdano u 6 u pacjentów pediatrycznych z ALL w 2023 r. oraz 17 w 2024 r. (szczegóły: Tabela 5). Otrzymane dane dotyczące kosztów odnosiły się wyłącznie do populacji ogółem<sup>8</sup>, wydatki NFZ ponoszone na RDTL na populację z ALL ogółem wyniosły 0,72 mln zł w 2023 r. oraz 1,94 mln zł w 2024 r.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 10. Dane NFZ dotyczące refundacji substancji czynnej kryzantaspaza sprowadzanej w ramach importu docelowego (kod produktu jednostkowego: 5.08.05.0000169) u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) w okresie 2021 r. – I poł. 2024 r. (źródło: baza SWIAD)**

Parametr	2021	2022	2023	I poł. 2024
Liczba pacjentów	24	24	20	11
Kwota refundacji NFZ – wartość rozliczona [mln zł]	1,52	1,83	1,62	0,72
Liczba jednostek rozliczonych [100 j.m.]	44 402,72	53 641,82	47 582,54	21 204,96

**Tabela 11. Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0), którzy stosowali kryzantaspazę refundowaną w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w okresie 2021 r. – 2024 r. (źródło: dane NFZ przekazane pismem znak NFZ-DGL.6611.2.2025 2025.14798.IWRO)**

Rok	Produkt leczniczy	Kod GTIN	Rozpoznanie wg ICD-10	Liczba pacjentów	Cena brutto za opakowanie [zł]	Wartość refundacji [zł]
2021	-	-	-	-	-	-
2022	Crisantaspase Porton Biopharma	05056261700048	C91.0	1	18 792,00	180 403,20
2023	Erwinase	05056261700055	C91.0	7	18 792,00	720 861,12
2024	Erwinase	05056261700055	C91.0	17	18 792,00	1 548 047,33
2024	Erwinase	05056261700086	C91.0	2	18 792,00	187 920,00
2024	Erwinase	05060146290302	C91.0	4	18 792,00	201 750,91

<sup>7</sup> Uwzględniono dane obejmujące pełen rok refundacji.

<sup>8</sup> W toku prac nad raportem zmodyfikowano wskazanie wnioskowane – nastąpiło zawężenie do populacji pediatrycznej.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak leczenia	<p>„Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (...) stwierdzono, że aktualnie nie istnieje żadna inna alternatywna opcja leczenia ALL u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> niż terapia Kryzantaspazą, która stanowi przedmiot wniosku refundacyjnego.</p> <p>W polskich wytycznych PPGLBC z 2019 roku, zawarto informację, że w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, nie zaleca się kontynuowania leczenia tym samym preparatem L-ASP w osłonie leków przeciwhistaminowych, lecz właściwa jest zmiana na inny preparat L-ASP. [PPGLBC 2019]. Według aktualnych wytycznych klinicznych Kryzantaspaza jest jedyną opcją terapeutyczną w przypadku wystąpienia u chorych na ALL reakcji nadwrażliwości na Peg-asparaginazę [NCCN 2024, NCI 2024, PPGLBC 2019, EHA 2016].”</p>	Wybór zasadny.

Odnalezione informacje dotyczące leków aktualnie refundowanych, wytyczne kliniczne i opinia eksperta klinicznego wskazują, iż wybór wnioskodawcy jest zasadny.

Warto nadmienić, że w 2024 r. rekombinowana kryzantaspaza (Enrylaze) została zakwalifikowana do oceny podczas prac nad wykazem technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) jako składnik wielolekowego schematu chemioterapeutycznego do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*. Wskutek przeprowadzonej oceny, lek Enrylaze nie został włączony na wykaz TLI z 2024 r., do oceny Agencji nie trafił również wniosek refundacyjny dla rekombinowanej kryzantaspazy.

W omawianym wskazaniu refundowany jest szereg substancji czynnych, jednak żadna z nich nie stanowi komparatora dla pegasparginazy. Oceniana w niniejszym dokumencie kryzantaspaza nie posiada więc refundowanego komparatora.



## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza) stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E.coli*.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci chore na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL), u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i>;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowi ochotnicy;</li> <li>choroba inna niż ALL;</li> </ul>	Brak uwag.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>kryzantaspaza stosowana zgodnie z zapisami ChPL Erwinase i aktualną praktyką kliniczną w Polsce, tj. w dawkach:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 000 j.m./m<sup>2</sup> p.c.</li> <li>• 20 000 j.m./m<sup>2</sup> p.c.;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>interwencje nefarmakologiczne;</li> <li>interwencje niezgodne z kryteriami włączenia</li> </ul>	Wg Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej stosowana jest jedynie dawka 25 000 j.m./m <sup>2</sup> p.c. „Nie stosuje się niższego dawkowania u dzieci”.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>placebo</li> <li>BSC</li> <li>dowolna interwencja farmakologiczna</li> </ul>	Brak kryteriów wykluczenia w odniesieniu do komparatorów.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>przeżycie wolne od choroby (DFS);</li> <li>przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);</li> <li>punkty końcowe związane z oceną aktywności asparaginazy i stężeniem asparaginy (NSSA, PAA, PAC);</li> <li>nawrót choroby;</li> <li>remisja choroby;</li> <li>jakość życia;</li> <li>profil bezpieczeństwa;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki/farmakodynamiki;</li> <li>ekonomiczne punkty końcowe;</li> </ul>	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane kontrolowane badania kliniczne</li> <li>nierandomizowane kontrolowane badania kliniczne</li> <li>badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</li> <li>badania obserwacyjne (prospektywne / retrospektywne)</li> <li>badania RCT z długoterminowym okresem obserwacji</li> <li>przeglądy systematyczne</li> <li>publikacje pełnotekstowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania przedkliniczne;</li> <li>komentarze, listy, artykuły redakcyjne;</li> <li>opisy przypadków, serie przypadków</li> <li>przeglądy niesystematyczne</li> <li>abstrakty konferencyjne</li> </ul>	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w języku angielskim</li> </ul>	Publikacje w języku innym niż angielski.	Wnioskodawca nie uwzględnił możliwości włączenia do przeglądu publikacji w języku polskim.

Skróty: NSAA - nadir aktywności asparaginazy (ang. *nadir serum asparaginase activity*); PAA - aktywność kryzantaspazy w osoczu wyrażona w j.m./ml; PAC - stężenie L-asparaginy w osoczu wyrażone w µM;

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library, a także rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Jako datę aktualizacji wyszukiwania w bazach informacji medycznych podano 20.12.2024 r.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa kryzantaspazy przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, URPL oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Selekcji badań dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy. W przypadku niezgodności między badaczami, decyzję podejmowano z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu (nie wskazano poziomu zgodności między analitykami).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które mogłyby być włączone do przeglądu systematycznego.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 10 publikacji z 9 badań pierwotnych:

Badania oceniające kryzantaspazę w dawce 25 000 j.m./m<sup>2</sup>:

- Gupta 2020 – badanie prospektywne z grupą kontrolną mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kryzantaspazy w populacji pediatrycznej i młodych dorosłych (do 31 r.ż.) z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (B-ALL) z nadwrażliwością na pegylowaną asparaginazę (peg-ASP);
- Salzer 2013 (AALL07P2) – badanie prospektywne, jednoramienne mające na celu ocenić nadir aktywności kryzantaspazy w osoczu po 48 i 72 godzinach od podania w populacji pediatrycznej z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (B-ALL) lub ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek T (T-ALL) z nadwrażliwością na peg-ASP;
- Vrooman 2016 – badanie prospektywne, jednoramienne mające na celu ocenić nadir aktywności kryzantaspazy w osoczu po 48 i 72 godzinach od podania oraz profil bezpieczeństwa kryzantaspazy w populacji pediatrycznej z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem limfoblastycznym z nadwrażliwością na peg-ASP;
- Plourde 2014 – badanie jednoramienne, wieloośrodkowe mające na celu ocenę bezpieczeństwa kryzantaspazy w populacji pacjentów pediatrycznych i dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem limfoblastycznym z nadwrażliwością na asparaginazę (nie wskazano jaki rodzaj asparaginazy był stosowany w I linii leczenia);
- Ogawa 2017 – badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy I/II mające na celu ocenę aktywności kryzantaspazy w osoczu u pacjentów pediatrycznych z Japonii z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem limfoblastycznym z nadwrażliwością na asparaginazę (nie wskazano jaki rodzaj asparaginazy był stosowany w I linii leczenia)

Badania oceniające kryzantaspazę w dawce 20 000 j.m./m<sup>2</sup>:

- Rizzari 2023 – badanie prospektywne, jednoramienne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwo kryzantaspazy, obejmujące pacjentów pediatrycznych z ALL Ph– i nadwrażliwością na peg-ASP;
- Kloos 2020 – badanie prospektywne, jednoramienne mające na celu ocenę aktywności asparaginazy w osoczu i bezpieczeństwo stosowania kryzantaspazy w populacji pediatrycznej przez okres obserwacji wynoszący 37 tygodni;

- Mondelaers 2020 (B67020109345) – badanie prospektywne, jednoramienne mające na celu ocenę aktywności kryzantaspazy 48 i 72 godziny po podaniu w populacji pediatrycznej;
- Tong 2014a/Tong 2014b – badania prospektywne, jednoramienne mające na celu ocenę aktywności i stężenie asparaginazy w osoczu, występowanie przeciwciał przeciw kryzantaspazie oraz skuteczność i bezpieczeństwo kryzantaspazy dla okresu obserwacji 30 tygodni.

W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki badań odwołujące się do skuteczności i bezpieczeństwa kryzantaspazy stosowanej w dawce zgodnej z zapisami ChPL Erwinase u pacjentów w ocenianym wskazaniu zgodnym z wnioskiem. Tym samym do niniejszej analizy klinicznej włączono jedynie wyniki badań: Gupta 2020, Salzer 2013, Vrooman 2016. Pozostałe wyniki można odnaleźć w rozdz. 4-9 AKL wnioskodawcy.

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

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Gupta 2020</b> <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute Grants	Prospektywne badanie z grupą kontrolną <u>Okres obserwacji:</u> od momentu włączenia pacjentów (pomiędzy 2004 a 2011 r.) do czerwca 2018 r. Pierwszorzędowy punkt końcowy DFS obliczono dla okresu 5 lat <u>Interwencja:</u> U pacjentów, którzy przegrali stosowanie peg-ASP z jakiegokolwiek powodu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kryzantaspaza w dawce 25 000 j.m./m<sup>2</sup> j.m. podawana w poniedziałek, środę i piątek przez 2 tygodnie (6 dawek)</li> <li>• brak kontynuacji leczenia asparaginazą</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> Grupa standardowego ryzyka AALL0331: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt;1 rok i &lt;10 lat;</li> <li>• B-ALL standardowego ryzyka wg kryteriów NCI;</li> <li>• początkowa leukocytoza &lt;50 000/ml;</li> </ul> Grupa wysokiego ryzyka AALL0232: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 10-30 lat lub</li> <li>• wiek dowolny z początkowym stężeniem białych krwinek ≥50 000/ml;</li> <li>• B-ALL wysokiego ryzyka wg kryteriów NCI lub</li> <li>• B-ALL standardowego ryzyka wg kryteriów NCI z chorobą jąder lub</li> <li>• wstępne leczenie sterydami w przypadku niektórych chorych;</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d <u>Liczba pacjentów ogółem:</u> AALL0331: N=5305 AALL0232: N= 3081 <u>Liczba pacjentów, u których przerwano terapię peg-ASP:</u> AALL0331: N=624, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• gr. kryzantaspazy: n=228</li> <li>• gr. bez asparaginazy: n=396</li> </ul> AALL0232: N= 753, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• gr. kryzantaspazy: n=260</li> <li>• gr. bez asparaginazy: n=493</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od choroby (ang disease-free survival, DFS)</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)</li> </ul> <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<b>Salzer 2013</b> <u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health; Jazz Pharma, Inc	Badanie prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie <u>Interwencja:</u> Kryzantaspaza w dawce 25 000 j.m./m <sup>2</sup> w 6 dawkach podawanych domięśniowo w schemacie poniedziałek/środa/piątek przez 2 tygodnie jako zamiennik każdej pozostałej zaplanowanej dawki peg-ASP.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt;1 do &lt;30 lat;</li> <li>• aktualne uczestniczenie w pierwszym badaniu dotyczącym leczenia ALL Grupy Onkologii Dziecięcej;</li> <li>• udokumentowana nadwrażliwość na peg-ASP stopnia &gt;2 (wg CTCAE v3.0);</li> <li>• niepodana &gt;1 zaplanowana dawka peg-ASP;</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze leczenie kryzantaspazą;</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy po 48 godzinach (NSAA 48 h) od podania 4. lub 5. dawki* w pierwszym cyklu.</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadir aktywności kryzantaspazy w surowicy po 72 godzinach (NSAA 72 h) od podania 3., 4. lub 5. dawki*;</li> <li>• częstość występowania zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie trzustki stopnia &gt;2 w wywiadzie;</li> </ul> Liczba pacjentów: N=59	
<b>Vrooman 2016</b> <u>Źródło finansowania:</u> Jazz Pharmaceuticals plc	Badanie prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie <u>Interwencja:</u> Kryzantaspaza w dawce 25 000 j.m./m <sup>2</sup> , podawana dożylnie w czasie 1 godziny, w schemacie poniedziałek/środa/piątek przez dwa kolejne tygodnie (6 dawek=1 cykl) jako substytut każdej dawki peg-ASP pozostającej w pierwotnym planie leczenia każdego chorego.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt;1 do &lt;30 lat;</li> <li>leczenie z powodu nowo rozpoznanej ALL lub LBL o ostrym przebiegu;</li> <li>nadwrażliwość (≥stopień 2) na peg-ASP, z przewidzianym dalszym leczeniem asparaginazą;</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie trzustki stopnia 3 w wywiadzie;</li> <li>zakrzepica wymagająca antykoagulacji w wywiadzie;</li> <li>krwotok związany z asparaginazą w wywiadzie;</li> <li>wcześniejsze leczenie kryzantaspazą.</li> </ul> Liczba pacjentów: N= 30	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, którzy osiągnęli NSAA ≥0,1 j.m./ml po 48 godzinach od podania 5. dawki w pierwszym cyklu</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, którzy osiągnęli NSAA ≥0,1 j.m./ml po 72 godzinach od podania 6. dawki w pierwszym cyklu;</li> <li>częstość występowania zdarzeń niepożądanych</li> </ul>

\*w zależności od dnia tygodnia, w którym rozpoczęto leczenie

Szczegółowy opis wszystkich badań znajduje się w rozdziale 14.10 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 15. Opis punktów końcowych stosowanych w badaniach**

Punkt końcowy/wskaźnik	Definicja
OS	Całkowite przeżycie zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub daty ostatniej obserwacji, jeśli chory żyje.
DFS	Przeżycie wolne od choroby zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do nawrotu choroby, zgonu, wystąpienia drugiego nowotworu złośliwego lub ostatniej wizyty kontrolnej.
NSAA	Nadir aktywności asparaginazy (kryzantaspazy) w surowicy, surogat; za cel terapii z udziałem asparaginaz uznaje się trwałe obniżenie stężenia asparaginy w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym chorego. Aby spełnić ten warunek, konieczne jest osiągnięcie odpowiedniej aktywności enzymu w surowicy. Przyjmuje się, że aktywność asparaginazy/kryzantaspazy ≥0,10 j.m./ml jest potrzebna do uzyskania pożądanego obniżenia stężenia asparaginy zarówno w surowicy, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE]. Zdaniem analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa.

**Tabela 16. Ocena jakości badań (skala Newcastle-Ottawa Scale) wg wnioskodawcy**

Badanie	Dobór próby	Porównywalność	Punkt końcowy
Gupta 2020	****	**	**

**Tabela 17. Ocena jakości badań Salzer 2013 i Vrooman 2016 w skali NICE wg wnioskodawcy**

Pytanie	Salzer 2013		Vrooman 2016	
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK	1	TAK	1
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	1	TAK	1

Pytanie	Salzer 2013		Vrooman 2016	
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK	1	TAK	1
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	1	TAK	1
5. Czy dane były poprawnie analizowane?	TAK	1	TAK	1
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE	0	NIE	0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	1	TAK	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	TAK	1	TAK	1
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		<b>7/8</b>		<b>7/8</b>

### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „w stanowiącym podstawę analizy badaniu Gupta 2020 uczestniczyli tylko chorzy na B-ALL. Jednak mimo braku danych dla chorych na T-ALL, autorzy publikacji Gupta 2020 wskazują, że intensywna terapia ASP odgrywa szczególnie ważną rolę w T-ALL, a wpływ jej odstawienia może być większy niż w B-ALL. Ponadto w badaniach jednoramiennych Salzer 2013 i Vrooman 2016 uczestniczyło odpowiednio 12% i 20% chorych na T-ALL;
- wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kryzantaspazą przedstawiono w publikacji Gupta 2020 jedynie w oparciu o chorych z grupy wysokiego ryzyka. Dla chorych SR nie były dostępne dane dotyczące przerwania leczenia kryzantaspazą. W związku z tym w tej podgrupie chorych autorzy publikacji przedstawili analizy dotyczące porównania pomiędzy chorymi bez alergii klinicznej, którzy otrzymali wszystkie dawki peg-ASP vs chorymi z alergią kliniczną, którzy zaprzestali leczenia ASP. Ponadto z badania Rizzari 2023 przedstawiono wyniki 5-letniego EFS u chorych stosujących kryzantaspazę zarówno w podgrupie SR/MR, jak i wysokiego ryzyka;
- w publikacji Ogawa 2017 nie podano informacji, czy chorzy stosowali kryzantaspazę po nadwrażliwości na pegylovaną, czy natywną postać asparaginyzy pochodzącej z *E. coli*. Ze względu na to ograniczenie, a tym samym niespełnienie kryteriów włączenia, wyniki badania zdecydowano się przedstawić w załączniku;
- w badaniu Plourde 2014 badaną populację stanowili chorzy stosujący w I linii leczenia zarówno peg-ASP, jak i natywną asparaginyzą a wyniki przedstawiono łącznie. W badaniu tym wskazano również, że pomimo rekomendowanej dawki kryzantaspazy zgodnej z ChPL, rzeczywista dawka i harmonogram stosowania kryzantaspazy różniły się między ośrodkami, w których prowadzono badanie i nie były raportowane. Pomimo tych ograniczeń badanie to włączono do analizy ze względu na zawarte w nim wyniki dla szerokiej analizy bezpieczeństwa stosowania kryzantaspazy. Jego wyniki przedstawiono jednak w załączniku;
- w badaniach stosowano różne protokoły leczenia, w ramach których mogła różnić się zastosowana dawka L-asparaginyzy oraz pozostałych leków. Natomiast zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, w populacji pediatrycznej stosowany jest protokół AIOP BFM 2017, zgodnie z którym chorzy SR/MR otrzymują 3 dawki peg-ASP, a chorzy z grupy wysokiego ryzyka 8 dawek peg-ASP. Należy jednak podkreślić, że w badaniu Gupta 2020 liczba dawek asparaginyzy była zbliżona i wynosiła odpowiednio 2-6 dawek oraz 5-11 dawek peg-ASP dla populacji chorych SR/MR oraz wysokiego ryzyka. Ponadto w badaniu Rizzari 2023 w ramach zastosowanego protokołu leczenia AIOP BFM 2009 liczba dawek ASP w grupie ryzyka SR/MR i chorych wysokiego ryzyka była taka sama jak w stosowanym obecnie w Polsce protokole;
- we włączonych do analizy badaniach jednoramiennych uczestniczyła mała liczba chorych. Wynika to z faktu, iż ALL jest chorobą rzadką, a kryzantaspaza stanowi drugą linię leczenia w przypadku wystąpienia nadwrażliwości/cichej inaktywacji peg-ASP.”



**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, ani badań wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kryzantaspazy we wnioskowanej populacji;
- jedyne odnalezione badanie z grupą kontrolną to badanie Gupta 2020, w którym wyniki dla pacjentów leczonych kryzantaspazą po wcześniejszej nadwrażliwości na pegylowaną asparaginazę porównano z wynikami pacjentów leczonych pegylowaną asparaginazą (u których nie wystąpiła nadwrażliwość na peg-ASP), pozostałe badania były prowadzone bez grupy kontrolnej (badania jednoramienne);
- wyniki w badaniu Gupta 2020 przedstawiono w podziale na grupy wiekowe uniemożliwiające ocenę całej populacji pediatrycznej, tzn. wyniki dla pacjentów powyżej 15 r.ż. przedstawiono łącznie z wynikami dla pacjentów dorosłych do 31 r.ż. („populacja >15 r.ż.”);
- w badaniu Gupta 2020 brak informacji nt. populacji badania AALL0331 w zakresie pacjentów kontynuujących vs niekontynuujących leczenie kryzantaspazą;
- opis metodyki badania Gupta 2020 jest bardzo ograniczony, utrudniający wnioskowanie o rodzaju badania;
- w badaniach Salzer 2013 i Vrooman 2016 skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii oceniano na podstawie surogatowego punktu końcowego, tj. NSAA;
- krótki okres obserwacji w przypadku oceny bezpieczeństwa dla badań Salzer 2013 i Vrooman 2016 (2 tygodnie);
- badanie Salzer 2013 nie było projektowane w celu oceny profilu bezpieczeństwa.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

W analizie wnioskodawcy wykonano syntezę jakościową i ilościową wyników. Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń syntezy danych.

**Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:**

- istnieje rozbieżność w zakresie uwzględnionych punktów końcowych. W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla punktu końcowego: obecność przeciwciał skierowanych przeciwko Erwinase, którego to punktu nie zawarto w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego;
- wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego wyników z badania Gupta 2020 w zakresie OS, DFS.

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. Wyniki dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

**Porównanie kryzantaspazy z brakiem aktywnego leczenia (Gupta 2020)**

W publikacji Gupta 2020 populację badaną stanowili chorzy na B-ALL włączeni z badań:

- AALL0331 (chorzy SR – grupa standardowego ryzyka według NCI) oraz
- AALL0232 (chorzy HR – grupa wysokiego ryzyka według NCI).

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kryzantaspazą przedstawiono wyłącznie dla chorych z grupy wysokiego ryzyka z badania AALL0232. Dla chorych z grupy standardowego ryzyka nie były dostępne szczegółowe dane dotyczące przerwania leczenia kryzantaspazą. W związku z tym w tej podgrupie chorych autorzy publikacji przedstawili analizy dotyczące porównania pomiędzy chorymi bez alergii klinicznej, którzy otrzymali wszystkie dawki peg-ASP, a chorymi z alergią kliniczną, którzy zaprzestali leczenia asparaginazą. Ponieważ porównanie takie jest nieistotne z punktu widzenia niniejszej analizy, zostało pominięte w bieżącym dokumencie.

Wyniki dostępne są dla dwóch porównań:

- peg-ASP → kryzantaspaza vs peg-ASP przez cały okres badania,
- peg-ASP → brak leczenia asparaginazą vs peg-ASP przez cały okres badania.
- **Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)**

Uzyskane wyniki wskazują, że u pacjentów wysokiego ryzyka z nadwrażliwością na pegylovaną asparaginazę (peg-ASP) zastąpienie peg-ASP kryzantaspazą nie wpływa IS na przeżycie całkowite pacjentów w porównaniu do pacjentów kontynuujących terapię peg-ASP, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej obliczeń. Natomiast brak zastąpienia peg-ASP kryzantaspazą (brak asparaginazy) powodował IS pogorszenie przeżycia całkowitego w porównaniu z pacjentami kontynuującymi terapię peg-ASP w analizie jednowymiarowej i brak różnic pomiędzy grupami w analizie wielowymiarowej. Wnioskodawca nie przedstawił wyników porównania pośredniego interwencji z komparatorem (peg-ASP → kryzantaspaza vs peg-ASP → brak aktywnego leczenia).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Wyniki porównania peg-ASP → kryzantaspaza vs peg-ASP przez cały okres badania oraz peg-ASP → brak leczenia asparaginazą vs peg-ASP przez cały okres badania w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w badaniu Gupta 2020**

Grupy porównywane		Wynik porównania gr. badawcza vs gr. kontrolna (analiza wielowymiarowa)	Wynik porównania gr. badawcza vs gr. kontrolna (analiza jednowymiarowa)
Grupa badana, N	Grupa kontrolna, N	HR (95% CI), p	HR (95% CI), p
peg-ASP → kryzantaspaza, N=187	peg-ASP, N=1 556	0,8 (0,4; 1,4), p=0,39	0,7 (0,3; 1,2), p=0,19
peg-ASP → brak leczenia ASP, N=443	peg-ASP, N=1 556	1,2 (0,9; 1,8), p=0,19	<b>1,5 (1,1; 2,0), p=0,02</b>

- **Przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival, DFS)**

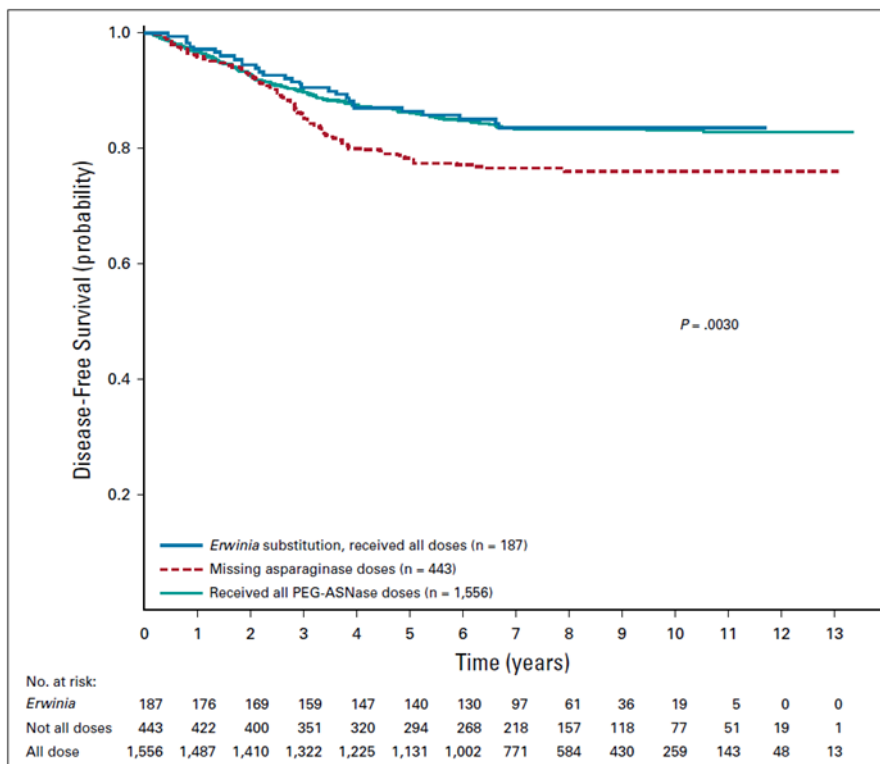
Uzyskane wyniki wskazują, że u pacjentów wysokiego ryzyka z nadwrażliwością na pegylovaną asparaginazę zastąpienie peg-ASP kryzantaspazą nie wpływa IS na przeżycie wolne od choroby w porównaniu do pacjentów kontynuujących terapię peg-ASP, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej obliczeń. Natomiast brak zastąpienia peg-ASP kryzantaspazą (brak kontynuacji terapii asparaginazą) powodowało IS pogorszenie DFS w porównaniu z pacjentami kontynuującymi terapię peg-ASP, zarówno w analizie jednowymiarowej, jak i w analizie wielowymiarowej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Wyniki porównania peg-ASP + kryzantaspaza vs peg-ASP przez cały okres badania oraz peg-ASP + brak leczenia asparaginazą vs peg-ASP przez cały okres badania w zakresie przeżycia wolnego od choroby (DFS) w badaniu Gupta 2020**

Grupy porównywane		Wynik porównania gr. badawcza vs gr. kontrolna (analiza wielowymiarowa)	Wynik porównania gr. badawcza vs gr. kontrolna (analiza jednowymiarowa)
Grupa badana, N	Grupa kontrolna, N	HR (95% CI), p	HR (95% CI), p
peg-ASP → kryzantaspaza, N=187	peg-ASP, N=1 556	1,1 (0,8; 1,7), p=0,52	1,0 (0,7; 1,4), p=0,86

Grupy porównywane		Wynik porównania gr. badawcza vs gr. kontrolna (analiza wielowymiarowa)	Wynik porównania gr. badawcza vs gr. kontrolna (analiza jednowymiarowa)
peg-ASP → brak leczenia ASP, N=443	peg-ASP, N=1 556	1,5 (1,1; 1,9), p=0,002	1,5 (1,2; 1,9), p=0,0009

W uzupełnieniu powyższych wyników, na rysunku poniżej przedstawiono wyniki badania Gupta 2020 w zakresie DFS.



Rysunek 1: DFS u chorych z grupy wysokiego ryzyka z badania AALL0232 stratyfikowane wg otrzymania bądź niepełnej terapii asparaginazą [Źródło: Gupta 2020]

### Skuteczność kryzantaspazy w badaniach jednoramiennych (Salzer 2013, Vrooman 2016)

W badaniach Salzer 2013 i Vrooman 2016 skuteczność kryzantaspazy mierzono poprzez nadir aktywności kryzantaspazy (ang. nadir serum asparaginase activity, NSAA).

- **Mediana NSAA i odsetek chorych, którzy osiągnęli NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 48 godzinach**

W badaniu Salzer 2013 pomiar przeprowadzono po zakończeniu pełnego cyklu leczenia kryzantaspazą (tj. 6 dawek przyjętych za każdą pominiętą dawkę pegaspargazy). Prawidłowy pomiar przeprowadzono u 41 chorych w czasie pierwszego etapu leczenia (1. cykl). Próbkę od 14 chorych zostały wykluczone z analizy statystycznej ze względu na fakt, iż nie zostały uzyskane, zostały pobrane w czasie różniącym się o ponad 5% od 48 godzin, nie miały zarejestrowanego czasu dawkowania lub pobrania lub ze względu na niespójność dawkowania. Mediana aktywności asparaginazy po 48 godzinach od podania 1 cyklu w populacji, w której oceniano pierwszorzędkowy punkt końcowy wynosiła 0,684 j.m./ml (zakres: poniżej dolnego limitu oznaczenia (<LOQ; 2,884 j.m./ml).

W populacji wszystkich chorych mediana aktywności asparaginazy po 48 godzinach od podania 1. cyklu wynosiła 0,715 j.m./ml (<LOQ; 2,884). W populacji wszystkich chorych NSAA po 48 godz. powyżej  $\geq 0,10$  j.m./ml utrzymywał się również w kolejnych cyklach leczenia oraz w większości pobranych próbek.



Odsetek próbek pobranych od chorych, w których NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml wyniósł średnio 95,8% dla wszystkich cykli leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Wartość NSAA i odsetek chorych, którzy osiągnęli NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 48 godzinach w badaniu Salzer 2013**

Cykl	NSAA, mediana (zakres) [j.m./ml]	Liczba chorych N	NSAA $\geq 0,1$ j.m./ml		
			Liczba chorych n (%)	Liczba próbek N	Liczba próbek n(%)
<b>Populacja w której oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy</b>					
1	0,684 (<LOQ; 2,884)	41	38 (92,7)	b/d	b/d
<b>Populacja wszystkich chorych</b>					
1	0,715 (<LOQ; 2,884)	50	50 (100,0)	155	151 (97,4)
2	0,654 (<LOQ; 1,294)	25	23 (92,0)	28	26 (92,9)
3	0,551 (0,099; 1,429)	29	28 (96,6)	37	36 (97,3)
4	0,418 (0,080; 1,635)	16	16 (100,0)	24	23 (95,8)
$\geq 5$	0,669 (<LOQ; 1,114)	12	10 (83,3)	19	16 (84,2)
<b>wszystkie</b>	0,645 (<LOQ; 2,884)	52	52 (100,0)	263	252 (95,8)

Skróty: LOQ – poniżej dolnego limitu oznaczenia

W badaniu Vrooman 2016 wyniki oceniano w oparciu o populację chorych, którzy ukończyli pełny pierwszy cykl leczenia, tj. przyjęli 6 dawek kryzantaspazy oraz dostępne były wyniki pozwalające na oznaczenie aktywności L-asparaginazy. 83,3% chorych osiągnęło poziom aktywności NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 48 godzinach od podania 5. dawki kryzantaspazy w pierwszym cyklu – był to pierwszorzędowy punkt końcowy. Podobne wyniki odnotowano 48 godzin po podaniu kryzantaspazy w innych punktach czasowych w całym pierwszym cyklu.

**Tabela 21. Wartość NSAA i odsetek chorych, którzy osiągnęli NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 48 godzinach od podania dawki kryzantaspazy w pierwszym cyklu w badaniu Vrooman 2016**

Dawka	NSAA, średnia (SD) [j.m./ml]	Liczba chorych N	NSAA $\geq 0,1$ j.m./ml
			Liczba chorych n (%)
1	0,37 (0,28)	19	17 (89,5)
2	0,42 (0,36)	23	21 (91,3)
3	b/d	b/d	b/d
4	0,32 (0,24)	22	18 (81,8)
5	0,32 (0,23)	24	20 (83,3)

- Mediana NSAA i odsetek chorych, którzy osiągnęli NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 72 godzinach**

W badaniu Salzer 2013 mediana aktywności asparaginazy po 72 godzinach od podania kryzantaspazy w populacji, w której oceniano drugorzędowy punkt końcowy wynosiła 0,327 j.m./ml (0,043; 1,026), a w populacji wszystkich chorych 0,248 j.m./ml (<LOQ ; 1,612).

Wartość NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 72 godzinach od podania kryzantaspazy uzyskano u 88,4% chorych, u których oceniano drugorzędowy punkt końcowy. Podobne wyniki raportowano w populacji wszystkich chorych oraz w kolejnych cyklach leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Wartość NSAA i odsetek chorych, którzy osiągnęli NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 72 godzinach w badaniu Salzer 2013**

Cykl	NSAA, mediana (zakres) [j.m./ml]	Liczba chorych N	NSAA $\geq 0,1$ j.m./ml		
			Liczba chorych n (%)	Liczba próbek N	Liczba próbek n (%)
<b>Populacja, w której oceniano drugorzędowy punkt końcowy</b>					
1	0,327 (0,043; 1,026)	43	38 (88,4)	b/d	b/d
<b>Populacja wszystkich chorych</b>					
1	0,251 (0,043; 1,612)	50	49 (98,0)	86	73 (84,9)
2	0,248 (<LOQ; 0,873)	19	15 (78,9)	19	15 (78,9)
3	0,163 (0,030; 0,741)	18	16 (88,9)	18	16 (88,9)
4	0,475 (<LOQ; 0,622)	7	6 (85,7)	7	6 (85,7)
$\geq 5$	0,245 (0,087 ; 0,717)	11	10 (90,9)	18	15 (83,3)
<b>wszystkie</b>	0,248 (<LOQ ; 1,612)	52	52 (100,0)	148	125 (84,5)

Skróty: LOQ – poniżej dolnego limitu oznaczenia

W badaniu Vrooman 2016 określenie odsetka chorych, którzy osiągnęli NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 72 godzinach od podania 6. dawki w pierwszym cyklu stanowiło drugorzędowy punkt końcowy. Wynik ten osiągnęło 42,9% chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Wartość NSAA i odsetek chorych, którzy osiągnęli NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 72 godzinach od podania dawki kryzantaspazy w pierwszym cyklu w badaniu Vrooman 2016**

Dawka	NSAA, średnia (SD) [j.m./ml]	Liczba chorych N	NSAA $\geq 0,1$ j.m./ml
			Liczba chorych n (%)
3	0,088 (0,095)	21	8 (38,1)
6	0,089 (0,072)	21	9 (42,9)*

Zdaniem wnioskodawcy różnica w odsetku chorych, którzy uzyskali NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml w badaniach Salzer 2013 i Vrooman 2016 najprawdopodobniej wynika z drogi podania kryzantaspazy (w badaniu Salzer 2013 kryzantaspaza podawana była domięśniowo, natomiast w badaniu Vrooman 2016 dożylnie). Zgodnie z zapisami ChPL Erwinase, okres półtrwania kryzantaspazy po podaniu domięśniowym wynosi około 16 godzin, a po podaniu dożylnym  $6,4 \pm 0,5$  godziny.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszej AWA przedstawiono wybrane wyniki w zakresie analizy bezpieczeństwa. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7.-9.

##### **Analiza bezpieczeństwa kryzantaspazy na podstawie publikacji Gupta 2020**

W badaniu Gupta 2020 analizę bezpieczeństwa ograniczono do wskazania kluczowych powodów przerwania terapii pegylowaną asparaginazą u pacjentów z grupy standardowego ryzyka (badanie AALL0331) oraz u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (badanie AALL0232).

Ponadto wskazano najczęstsze powody przerwania terapii kryzantaspazą w grupie pacjentów z badania AALL0232 (N=51). U 19 pacjentów (37%) powodem zaprzestania terapii kryzantaspazą była alergia systemowa, u 5 (10%) lokalna alergia, a u 5 (10%) zapalenie trzustki.

Szczegóły w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Liczba chorych z badania AALL0331 oraz AALL0232, którzy przerwali leczenie peg-ASP oraz kryzantaspazą wraz z powodem zaprzestania leczenia na podst. badania Gupta 2020**

Przerwanie terapii pegylowaną asparaginazą N=1337						
Przyczyna zaprzestania terapii	AALL0331 N=624		AALL0232 N=753			
	Zmiana leczenia na kryzantaspazę N=228; 37%	Brak zmiany na kryzantaspazę N=396; 63%	Kontynuacja leczenia kryzantaspazą N=260; 35%		Brak kontynuacji leczenia N=493; 65%	
lokalna alergia	N=50; 21,9%	N=67; 16,9%	N=43; 16,5%		N=75; 15,2%	
alergia systemowa	N=185; 81,1%	N=195; 49,2%	N=220; 84,6%		N=221; 44,8%	
zapalenie trzustki	N=0	N=67; 16,9%	N=1; 0,4%		N=93; 18,9%	
Udar	N=0	N=12; 3%	N=1; 0,4%		N=20; 4,1%	
Inne	N=2; 0,9%	N=70; 17,7%	N=8; 3,1%		N=105; 21,3%	
-	-	-	Kontynuacja leczenia kryzantaspazą N= 209; 80%	Zaprzestanie leczenia kryzantaspazą N=51; 20%	-	-

**Bezpieczeństwo kryzantaspazy w badaniach jednoramiennych (Salzer 2013 i Vrooman 2016)**

- Ogólny profil bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u 76,7% pacjentów biorących udział w badaniu Vrooman 2016. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 33,3% pacjentów badaniu Vrooman 2016 i u 5,5% pacjentów w badaniu Salzer 2013. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 33,3% pacjentów z badania Vrooman 2016. W żadnym z badań nie wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Ogólny profil bezpieczeństwa kryzantaspazy w badaniach Salzer 2013 i Vrooman 2016, okres obserwacji: 2 tyg.**

Punkt końcowy	n (%) Salzer 2013 N=55	n (%) Vrooman 2016 N=30
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0	0
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	b/d**	10 (33,3)
Zdarzenia niepożądane 3.lub 4. stopnia nasilenia	3 (5,5)	10 (33,3)*
Zdarzenia niepożądane	b/d	23 (76,7)

\* jedynym zdarzeniem niepożądanym 4. stopnia było wystąpienie posocznicy

\*\*podano, że 44 pacjentów (80%) ukończyło terapię kryzantaspazą ale brak w publikacji informacji dlaczego 20% nie ukończyło

- Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w badaniach Salzer 2013 i Vrooman 2016. W badaniu Salzer 2013 najczęściej występowały reakcje alergiczne i hiperglikemia, każde ze zdarzeń u ok. 11% chorych. W badaniu Vrooman 2016 najczęściej występowała nadwrażliwość lub reakcje towarzyszące infuzji (ok. 37% pacjentów), nudności lub wymioty (ok. 23% pacjentów) oraz hiperglikemia (ok. 17% pacjentów).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas stosowania kryzantaspazy w badaniach Salzer 2013 i Vrooman 2016, okres obserwacji: 2 tyg.**

Punkt końcowy		n (%) Salzer 2013 N=55	n (%) Vrooman 2016 N=30
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia/ posocznica	b/d	2 (6,7)

Punkt końcowy		n (%) Salzer 2013 N=55	n (%) Vrooman 2016 N=30
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Krwotok	0	b/d
	Zakrzepica	0	1 (3,3)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	6 (10,9)*	-
	Nadwrażliwość/ reakcje towarzyszące infuzji	-	11 (36,7)^
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	6 (10,9)**	5 (16,7)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie trzustki	1 (1,8)***	2 (6,7)
	Nudności/ wymioty	b/d	7 (23,3)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost poziomu AspAT/ALAT	b/d	1 (3,3)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka/ neutropenia	b/d	4 (13,3)

\*w tym stopnia 2. n=4, stopnia 3. n=2

\*\*w tym stopnia 1. n= 3, stopnia 2. n=2, stopnia 3. n=1

\*\*\*stopnia 1.

^ uwzględniono jedno zdarzenie zgłoszone jako pokrzywka (stopień 3); wszystkie inne reakcje były 2. stopnia nasilenia

- Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia

W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia w badaniach Salzer 2013 i Vrooman 2016. W badaniu Salzer 2013 odnotowano 2 reakcje alergiczne 3. stopnia (niecałe 4% pacjentów) i 1 hiperglikemię (ok. 2% pacjentów). W badaniu Vrooman 2016 zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły ogółem u ok. 33% pacjentów; najwięcej przypadków dotyczyło wystąpienia gorączki lub neutropenii (ok. 13% pacjentów), zapalenia trzustki (ok 7%), zapalenia błony śluzowej żołądka (ok. 7%) i nudności i wymiotów (ok. 7%).

Szczegóły w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia podczas stosowania kryzantaspazy, na podstawie badania Salzer 2013 Vrooman 2016, w dwutygodniowym okresie obserwacji**

Punkt końcowy		n (%) Salzer 2013 N=55	n (%) Vrooman 2016 N=30
Zdarzenia niepożądane 3.lub 4. stopnia nasilenia ogółem		3 (5,5)	10 (33,3)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica	-	1 (3,3)
	Bakteremia	-	1 (3,3)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (pokrzywka)	-	1 (3,3)
	Reakcje alergiczne 3. Stopnia	2 (3,6)	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	1 (1,8)	1 (3,3)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie trzustki	-	2 (6,7)
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	2 (6,7)
	Nudności/ wymioty	-	2 (6,7)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka/ neutropenia	-	4 (13,3)
	Zmęczenie	-	1 (3,3)
	Zmniejszenie apetytu	-	1 (3,3)

Punkt końcowy		n (%) Salzer 2013 N=55	n (%) Vrooman 2016 N=30
	Obwodowa neuropatia ruchowa	-	1 (3,3)
	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	-	1 (3,3)
	Ból kończyn	-	1 (3,3)
	Ból w obrębie brzucha	-	1 (3,3)

#### 4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Erwinase

Niektóre z poniższych działań niepożądanych wiąże się ze stosowaniem schematów chemioterapii wielolekowej (np. reakcje spowodowane przez zahamowanie czynności szpiku kostnego i zakażenia). Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Erwinase, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) po leczeniu kryzantaspazą należą:

Tabela 28. Wykaz bardzo często występujących działań niepożądanych po leczeniu kryzantaspazą

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia/posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	– Leukopenia (w tym neutropenia); – Małopłytkowość; – Niedokrwistość; – Gorączka neutropeniczna.
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (niewystępujące w miejscu ani wokół miejsca podania)*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	– Hiperlipidemia, w tym zwiększone stężenie cholesterolu i hipertrójglicerydemia; – Utrata masy ciała; – Hiperglikemia.
Zaburzenia żołądka i jelit	– Wymioty; – Nudności.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hepatotoksyczność
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe
Badania diagnostyczne	– Zmniejszenie ilości białek koagulacyjnych, antykoagulacyjnych i fibrynolitycznych; – Nieprawidłowy czas krzepnięcia; – Zwiększona aktywność amylazy lub lipazy; – Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; – Zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej.

\*Reakcje nadwrażliwości: podawanie produktu leczniczego Erwinase może powodować reakcje nadwrażliwości (reakcje na infuzję/wstrzyknięcie), w tym reakcje w postaci anafilaksji. Ciężkie reakcje są częste. Reakcje występują po podaniu pierwszej dawki lub kolejnych dawek. Reaktywność krzyżowa między kryzantaspazą (L-asparaginazą pochodzącą z Erwinia chrysanthemii) a L-asparaginazą pochodzącą z *E. coli* jest niewielka albo nie występuje wcale. Reakcje alergiczne na asparaginazę pochodzącą z Erwinia u pacjentów z wcześniejszą nadwrażliwością na asparaginazę pochodzącą z *E. coli* zgłaszano u 3–34% pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

##### Opis wybranych działań niepożądanych:

- Reakcje nadwrażliwości

Są to reakcje ograniczone do miejsca lub wokół miejsca podania domięśniowego albo dożylnego; reakcje z objawami charakterystycznymi dla reakcji anafilaktycznej; reakcje, którym towarzyszy gorączka. Reakcje mogą rozpocząć się podczas podawania albo zaraz po podaniu produktu leczniczego. U większości pacjentów reakcje

miejscowe i inne niż miejscowe występują w ciągu pierwszych 24 godzin. Późniejszy początek reakcji zgłaszano dwa lub więcej dni po podaniu domięśniowym produktu leczniczego Erwinase. Mimo że anafilaksja występuje niezbyt często, podczas podawania produktu leczniczego muszą być dostępne możliwości leczenia anafilaksji, takie jak epinefryna, dożylny glikokortykosteroidy i tlen. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy przerwać leczenie produktem leczniczym Erwinase.

Jeśli pacjent przyjął określoną L-asparaginazę w ramach schematu leczenia, późniejsze ponowne leczenie tą samą L-asparaginazą (np. stosowanie jej w późniejszej fazie konsolidacji) wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych.

- Zapalenie trzustki (kategoria częstości występowania: często [od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ])

Leczenie L-asparaginazą, w tym kryzantaspazą, może powodować zapalenie trzustki. Zapalenie trzustki wywołane L-asparaginazą może ograniczać się do objawów biochemicznych lub radiologicznych, może postępować do zapalenia trzustki z objawami klinicznymi i mieć ciężki przebieg. Zgłaszano zakończony zgonem przypadek zapalenia trzustki wywołany produktami zawierającymi L-asparaginazę, w tym kryzantaspazą. Pacjentów należy dokładnie monitorować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów toksyczności trzustkowej oraz poinstruować ich, aby natychmiast zgłaszali potencjalne objawy podmiotowe zapalenia trzustki. W przypadku objawów klinicznych wskazujących na zapalenie trzustki należy oznaczyć poziom aktywności amylazy i lipazy w surowicy. U pacjentów leczonych L-asparaginazą zwiększony poziom aktywności amylazy i lipazy w surowicy może występować z opóźnieniem, w niewielkim stopniu albo wcale. W przypadku wystąpienia ciężkiego zapalenia trzustki należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym.

### **Komunikaty bezpieczeństwa opublikowane przez URPL, EMA, WHO, FDA**

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Erwinase na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, URPLWMIPIB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Analitik Agencji w dniu 20.01.2025 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza) na stronach internetowych URPL, EMA, WHO, FDA. Na stronach URPL i EMA (EudraVigilance) nie odnaleziono żadnych informacji. W bazie VigiAccess odnotowano łącznie 628 doniesień (od 1994 roku, w 2025 – 13 zgłoszeń) z czego 14% (147) dotyczyło zaburzeń układu pokarmowego, a 13% (138) dotyczyło zaburzeń układu odpornościowego (w tym 14 przypadków nadwrażliwości na lek, 28 reakcji anafilaktycznych, 81 reakcji nadwrażliwości). Na stronie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) odnaleziono dokument<sup>9</sup> wystawiony przez firmę Porton Biopharma i skierowany do specjalistów amerykańskiej ochrony zdrowia. Dokument informuje, że jako zastępstwo za pojedynczą dawkę pegasparginazy zaleca zastosowanie dawki kryzantaspazy 25 000 IU/m<sup>2</sup> p.c. domięśniowo lub dożylnie trzy razy w tygodniu przez dwa kolejne tygodnie. Na stronie FAERS nie odnotowano innych zgłoszeń dotyczących leku Erwinase.

## **4.3. Komentarz Agencji**

Nie odnaleziono badań, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo kryzantaspazy z brakiem aktywnego leczenia. Jedynym odnalezionym przez wnioskodawcę badaniem z grupą kontrolną było badanie Gupta 2020 mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kryzantaspazy w populacji pediatrycznej i młodych dorosłych (do 31 r.ż.) z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (B-ALL) z nadwrażliwością na pegylowaną asparaginazę (peg-ASP). Wyniki dotyczące skuteczności kryzantaspazy dostępne są wyłącznie dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Przedstawione zostały jako porównanie wyników uzyskanych przez pacjentów otrzymujących kryzantaspazę po wcześniejszej nadwrażliwości na pegylowaną asparaginazę z wynikami uzyskanymi przez pacjentów stosujących wyłącznie pegylowaną asparaginazę (u których nie wystąpiła nadwrażliwość) oraz jako porównanie wyników uzyskanych przez pacjentów, którzy zaprzestali stosować asparaginazy po wcześniejszej nadwrażliwości na pegylowaną asparaginazę z wynikami uzyskanymi przez pacjentów stosujących pegylowaną asparaginazę (u których nie wystąpiła nadwrażliwość), co stanowi ograniczenie dla wnioskowania.

Wyniki badania Gupta 2020 w zakresie przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wskazują, że u pacjentów wysokiego ryzyka z nadwrażliwością na pegylowaną asparaginazę zastąpienie peg-ASP

<sup>9</sup> <https://www.fda.gov/search?s=crisantaspase>



kryzantaspazą nie wpływa IS na przeżycie całkowite pacjentów w porównaniu do pacjentów kontynuujących terapię peg-ASP, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej obliczeń. Natomiast brak zastąpienia peg-ASP kryzantaspazą powodowało IS pogorszenie przeżycia całkowitego w porównaniu z pacjentami kontynuującymi terapię peg-ASP w analizie jednowymiarowej (**HR= 1,5; 95%CI 1,1; 2,0;p= 0,02**) i brak różnic pomiędzy grupami w analizie wielowymiarowej (HR=1,2; 95%CI 0,9; 1,8; p=0,19).

Wyniki badania Gupta w zakresie przeżycia wolnego od choroby (ang. disease free survival, DFS) wskazują, że u pacjentów wysokiego ryzyka z nadwrażliwością na pegylovaną asparaginazę zastąpienie peg-ASP kryzantaspazą nie wpływa IS na przeżycie wolne od choroby, w porównaniu do pacjentów kontynuujących terapię peg-ASP, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej obliczeń. Natomiast brak zastąpienia peg-ASP kryzantaspazą powodowało IS pogorszenie DFS w porównaniu z pacjentami kontynuującymi terapię peg-ASP, zarówno w analizie jednowymiarowej (**HR=1,5; 95%CI 1,2; 1,9; p=0,0009**) jak i w analizie wielowymiarowej (**HR=1,5; 95%CI 1,1; 1,9; p=0,002**).

Wyniki badań jednoramiennych Salzer 2013 i Vrooman 2016 miały na celu ocenę skuteczności kryzantaspazy na podstawie nadiru aktywności asparaginazy (NSAA) w osoczu po 48 i 72 godzinach od podania kryzantaspazy. Przyjmuje się, że aktywność asparaginazy  $\geq 0,10$  j.m./ml jest potrzebna do uzyskania pożądanego obniżenia stężenia asparaginy zarówno w surowicy, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dla populacji, w których oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy odpowiednio 92,7% (Salzer 2013) i 83,3% (Vrooman 2016) chorych osiągnęło poziom aktywności NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 48 godzinach od podania kryzantaspazy. Mediana NSAA w populacji, w której oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy wynosiła odpowiednio 0,684 j.m./ml (Salzer 2013) i 0,32 j.m./ml (Vrooman 2016). Drugorzędowy punkt końcowy, wartość NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 72 godzinach od podania kryzantaspazy, uzyskano u 88,4% chorych w badaniu Salzer 2013 i u 42,9% chorych w badaniu Vrooman 2016. W badaniach stosowano różną drogę podania kryzantaspazy: dożylnie w badaniu Salzer 2013 i domięśniowo w badaniu Vrooman 2016, co według wnioskodawcy może być czynnikiem decydującym o obserwowanych rozbieżnościach w wartości NSAA. Według ChPL okres półtrwania kryzantaspazy po podaniu domięśniowym wynosi około 16 godzin, a po podaniu dożylnym  $6,4 \pm 0,5$  godziny.

W badaniu Gupta 2020 analizę bezpieczeństwa ograniczono do wskazania kluczowych powodów przerwania terapii asparaginazą. Najczęstsze powody przerwania terapii kryzantaspazą w grupie pacjentów wysokiego ryzyka to alergia systemowa, która wystąpiła u 19 (37%) spośród 51 pacjentów, lokalna alergia, która wystąpiła u 5 (10%) / 51 pacjentów oraz zapalenie trzustki, które wystąpiło u 5 (10%) / 51 pacjentów.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w badaniu Salzer 2013 to reakcje alergiczne i hiperglikemia, każde ze zdarzeń u ok. 11% chorych. W badaniu Vrooman 2016 najczęściej występowała nadwrażliwość lub reakcje towarzyszące infuzji (ok. 37% pacjentów), nudności lub wymioty (ok. 23% chorych) oraz hiperglikemia (ok. 17% pacjentów). W żadnym z badań nie wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza) w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów pediatrycznych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez *E. coli*.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów- użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Erwinase (kryzantaspaza) porównano z brakiem kontynuacji leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy.

##### Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni (95-letni) horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

##### Model



Schemat modelu przedstawiono na rycinie poniżej.





### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 5-7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

#### Skuteczność kliniczna

porównaniu z brakiem leczenia



#### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leku (kryzantaspaza),
- koszt podania leku,
- koszt monitorowania aktywności asparaginazy,
- koszt po nawrocie choroby,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich tj. koszty innych składników polichemioterapii oraz koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie przyjmowania protokołu leczenia ALL uznano za nieróżniące.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Erwinase będzie refundowany w ramach katalogu chemioterapii w ramach oddzielnej grupy limitowej i będzie wydawany bezpłatnie. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka. Koszt za 10 000 j.m. kryzantaspazy wynosi

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach. Koszty różniące zostały podsumowane w rozdziale 6.6 AE wnioskodawcy.

**Tabela 29. Koszty produktu leczniczego Erwinase**

Prezentacja	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
10 000 j.m., 5 fiol..						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania


### Użyteczności stanów zdrowia

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej**


<sup>10</sup> Zarządzenie Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskosp specjalistyczne

<sup>11</sup> Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Kryzantaspaza	Brak kontynuacji leczenia
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kryzantaspazy w miejsce braku kontynuacji leczenia [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego wyniósł ok. [redacted] zł/QALY. Powyższa wartość znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>12</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erwinase, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania [redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wynik analizy CUR – wariant podstawowy analizy

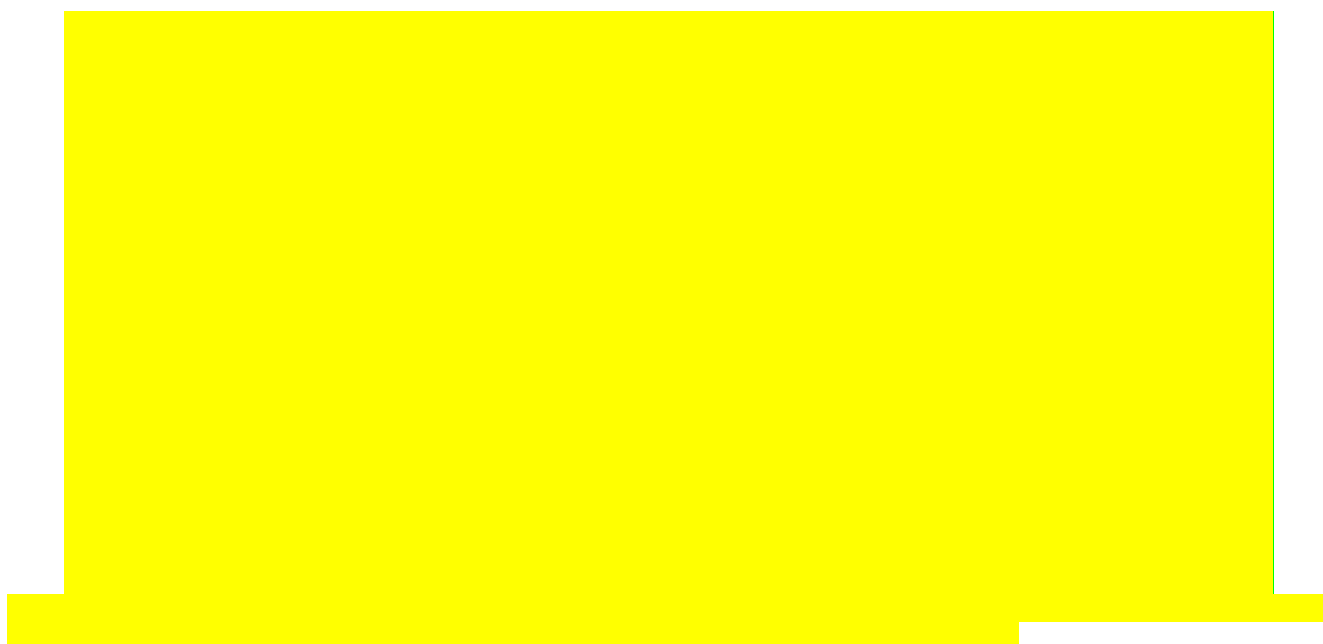
Parametr	Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna	
	Erwinase	Brak kontynuacji leczenia
CUR	[redacted]	[redacted]
Urzędowa cena zbytu leku Erwinase zgodna z art. 13 [zł]	[redacted]	[redacted]

<sup>12</sup> 217 641 zł

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 9 oraz 10 AE wnioskodawcy.

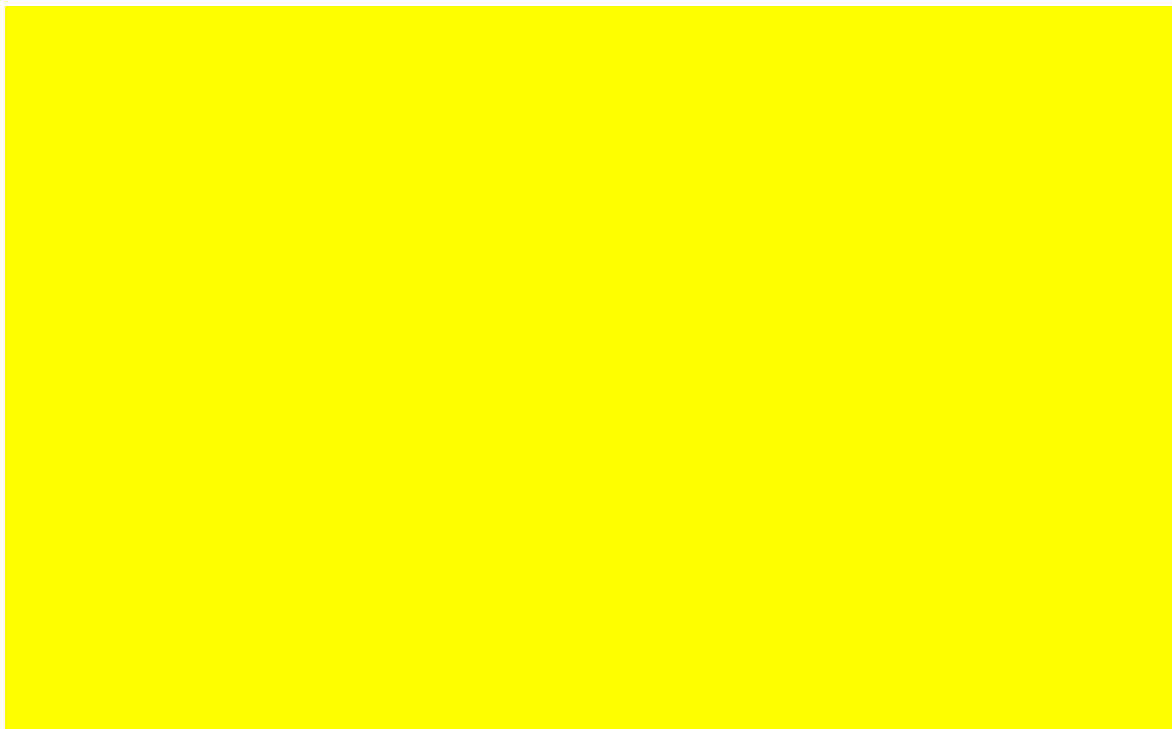
#### 5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości



#### 5.2.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji). Przedstawiona analiza uwzględnia aktualną wartość prognozy. W perspektywie płatnika publicznego prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo wynosi [redacted] dla porównania z brakiem kontynuacji leczenia, uzyskany średni współczynnik ICUR wyniósł [redacted] zł/QALY.

Wyniki PSA zostały przedstawione na wykresach poniżej.



Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną [redacted] oraz analizę probabilistyczną.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozd. 12 AE wnioskodawcy):

1. „Ponieważ protokół leczenia ALL jest jednym z najbardziej złożonych i intensywnych programów leczenia nowotworów, istnieje kilka aspektów związanych z ALL, które zostały uproszczone do celów oceny opłacalności i mogą być uważane za ograniczenia modelu.

Po pierwsze należy zauważyć, że terapia asparaginazą jest również stosowana u pacjentów z nawrotem ALL w rzeczywistych warunkach klinicznych. Możliwe jest, że pacjenci w stanie nawrotu otrzymają wysoce skuteczne leczenie, które często obejmuje asparaginazę, co może pozwolić im na powrót do stanu przeżycia wolnego od progresji. Do celów uproszczonego modelowania ekonomicznego model odzwierciedla jedynie stosowanie asparaginazy w stanie zdrowia EFS i nie uwzględnia możliwości powrotu ze stanu aktywnej



choroby do stanu remisji.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 12 AE wnioskodawcy):

1. „W analizie nie rozpatrywano różnic w częstości występowania nadwrażliwości lub występowaniem działań niepożądanych pomiędzy lekiem Erwinase podawanym metodą dożylną lub domięśniowym stosowaniem asparaginazy. Leczenie można rozpocząć dożylnie lub domięśniowo, a u chorych może dojść do zmiany metody podawania, jeśli nie są w stanie tolerować związanych z tym działań niepożądanych. Ponieważ grupa porównawcza bez kontynuacji leczenia reprezentuje chorych, którzy przedwcześnie przerwali leczenie asparaginazą, zakłada się, że pacjenci otrzymujący Erwinase stosują pełny cykl leczenia i nie dochodzi do konieczności zaprzestania stosowania kryzantaspazy. Zakłada się, że ewentualne reakcje nadwrażliwości i zdarzenia niepożądane (w tym związane z drogą podania) można opanować za pomocą premedykacji lub leczenia szpitalnego bez przerywania terapii asparaginazą”.

#### Komentarz analityków Agencji

Wyniki badania klinicznego Gupta 2020 pozwalają na ocenę skuteczności klinicznej dla dwóch porównań:

- peg-ASP + kryzantaspaza vs peg-ASP przez cały okres badania,
- peg-ASP + brak leczenia asparaginazą vs peg-ASP przez cały okres badania.

Brak jest bezpośredniego porównania terapii przy użyciu kryzantaspazy (w 2. linii leczenia) z przerywaniem terapii asparaginazą po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na peg-ASP.

#### Dodatkowe ograniczenia

### Dodatkowy komentarz analityków Agencji

Należy mieć na uwadze, że aktualnie kryzantaspaza jest refundowana w ramach procedury importu docelowego oraz RDTL (szczegóły: rozdz. 3.5). Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów technologii wnioskowanej oraz kryzantaspazy dostępnej w ramach alternatywnych trybów refundacji. Koszt brutto za opakowanie ocenianego produktu leczniczego jest odpowiednio

**Tabela 35. Koszty produktu leczniczego Erwinase w zestawieniu z kryzantaspazą dostępną w ramach importu docelowego oraz RDTL**

Produkt leczniczy/substancja czynna	Cena brutto za opakowanie lub cena (wartość rozliczona) za 50 000 j.m. [zł]	Różnica [%]
Oceniany produkt leczniczy: Erwinase, 10 000 j.m., 5 fioł. (kod GTIN: 05056261700055)		-
Kryzantaspaza dostępna w ramach RDTL: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Crisantaspase Porton Biopharma (kod GTIN: 05056261700048),</li> <li>– Erwinase (kod GTIN: 05056261700055, 05056261700086, 05060146290302),</li> </ul>	18 792,00	
Kryzantaspaza dostępna w ramach importu docelowego (kod produktu jednostkowego: 5.08.05.0000169)	17 064,05	

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki w modelu. Oceniono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu oraz oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników, wobec czego walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem (szczegóły: rozdz. 11.1 AE wnioskodawcy). Ponadto w toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż w ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań (szczegóły: rozdz. 11.3 AE wnioskodawcy).

#### Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wskazał, że w zakresie walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ocenianego problemu decyzyjnego, nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji (szczegóły: 11.2 AE wnioskodawcy).

### 5.3.4. Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Nie zidentyfikowano błędów w użytych formułach w modelu elektronicznym. W toku walidacji konwergencji odnaleziono natomiast raport CADTH 2024, odnoszący się do populacji szerszej niż wnioskowana, jednak obejmującej populację pediatryczną. Uwzględniając założenia przedstawione ww. raporcie odnotowano, że uwzględniony dożywotni horyzont czasowy jest spójny z przyjętym w AE wnioskodawcy. Warto też zauważyć, że CADTH wskazał wśród ograniczeń na brak bezpośrednich lub pośrednich dowodów porównujących kryzantaspazę rekombinowaną z BSC, co wymusza przyjęcie założeń w zakresie względnej skuteczności klinicznej w oparciu o średnie ważone wyniki EFS z historycznych badań nad pegaspargazą w porównaniu ze schematami BSC.

### 5.3.5. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Erwinase stosowanego w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami z brakiem kontynuacji leczenia w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w horyzoncie dożywotnim. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł ok. 509 tys. zł/QALY. Powyższa wartość znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Należy mieć na uwadze, że aktualnie kryzantaspaza jest refundowana w ramach procedury importu docelowego oraz RDTL. Koszt brutto ocenianego produktu leczniczego za opakowanie jest odpowiednio

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia poprzez oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Erwinase (kryzantaspaza) w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E. coli*.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią chorzy poniżej 18 roku życia na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E. coli*.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Erwinase.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Erwinase w ramach katalogu chemioterapii. Lek będzie dostępny w ramach nowej grupy limitowej.

Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskodawca liczebność populacji docelowej określił na podstawie

Szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 2.5 AWB wnioskodawcy.

##### Dawkowanie

Wnioskodawca,

## Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leku (kryzantaspaza),
- koszt podania leku,
- koszt monitorowania aktywności asparaginazy,
- koszt po nawrocie choroby,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty innych składników polichemioterapii oraz koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie przyjmowania protokołu leczenia ALL uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 2.6 i 3 AWB wnioskodawcy.

## Udziały w rynku

Tabela 36. Udziały w rynku – scenariusz istniejący oraz nowy


## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w wariantach:

- minimalnym o 4,36 mln zł w I roku oraz 4,18 mln zł w II roku refundacji;
- prawdopodobnym o 4,83 mln zł w I roku oraz 4,63 mln zł w II roku refundacji.
- maksymalnym o 5,23 mln zł w I roku oraz 5,02 mln zł w II roku refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)					
	I rok – warianty			II rok – warianty		
	minimalny	Prawdopodobny	maksymalny	minimalny	prawdopodobny	maksymalny
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]						
Koszty pozostałe [mln zł]						
Koszty sumaryczne [mln zł]	0,25	0,28	0,30	0,80	0,88	0,95

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)					
	I rok – warianty			II rok – warianty		
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]						
Koszty pozostałe [mln zł]						
Koszty sumaryczne [mln zł]	4,61	5,11	5,53	4,97	5,51	5,97
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]						
Koszty pozostałe [mln zł]						
Koszty sumaryczne [mln zł]	4,36	4,83	5,23	4,18	4,63	5,02

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Liczebność populacji docelowej oszacowana została na podstawie [redacted]. Podczas szacowania liczebności populacji nie uwzględniono danych NFZ dotyczących liczby pacjentów, u których stosowano kryzantaspazę refundowaną w ramach chemioterapii w latach 2017-2020 mimo, iż dane te są publicznie dostępne.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	[redacted] Zdaniem Prof. Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej u pacjentów pediatrycznych [redacted].
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Założenie, że w scenariuszu nowym [redacted]. Jednakże wnioskodawca przyjął, że w scenariuszu nowym lek będzie [redacted] zaś według danych NFZ średnia liczba pacjentów pediatrycznych, którzy stosowali kryzantaspazę refundowaną w ramach chemioterapii w ocenianym wskazaniu w latach 2017-2020 wynosiła rocznie 52. W scenariuszu istniejącym wnioskodawca przyjął konserwatywnie brak refundacji kryzantaspazy. Dane NFZ wskazują, że w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej kryzantaspazę stosowało w 2023 r. 6 pacjentów, zaś w 2024 r. 17 chorych.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Szczegóły w rozdziale 3.1.2.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 8 AWB wnioskodawcy):

„Głównym ograniczeniem analizy jest określenie liczebności populacji docelowej, udziały w rynku technologii wnioskowanej oraz dawkowania technologii wnioskowanej w scenariuszach analizy (...)

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. Wszystkie ograniczenia związane z Analizą ekonomiczną w 2-letnim horyzoncie są zatem również ograniczeniami niniejszej analizy. W analizie uwzględniono fakt, że wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się na początku roku.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.”

#### Komentarz Analityków Agencji

. Nie uwzględniono publicznie dostępnych danych NFZ dotyczących liczby pacjentów, u których stosowano kryzantaspazę refundowaną w ramach chemioterapii w latach 2017-2021.

W kwestii udziałów rynkowych

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od do w I roku oraz od do w roku II.

Parametrem, który najbardziej wpływał na zmienność wyników jest w scenariuszu istniejącym Przy założeniu, że w scenariuszu istniejącym, wydatki inkrementalne w I roku refundacji

wyniosłyby [REDAKTOWANE], co oznacza, że [REDAKTOWANE] o [REDAKTOWANE] niż w analizie podstawowej. W II roku refundacji [REDAKTOWANE] ten byłby odpowiednio o [REDAKTOWANE] niż w analizie podstawowej.

Kolejnym parametrem, który znacząco wpływał na zmienność wyników jest [REDAKTOWANE]. W scenariuszu zakładającym [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], jak przyjęto w analizie podstawowej), wydatki inkrementalne płatnika wyniosłyby [REDAKTOWANE] w I oraz [REDAKTOWANE] w II roku refundacji, co oznacza [REDAKTOWANE] wydatków płatnika w porównaniu do analizy podstawowej odpowiednio o [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca w swoich analizach nie uwzględnił RSS.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na niepewność dotyczącą liczby pacjentów, u których stosowana będzie kryzantaspaza oraz dawkowania leku Erwinase, w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawcy, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne.

- Scenariusz 1.

Przejęto założenie, że liczba pacjentów, u których stosowana będzie kryzantaspaza w ocenianym wskazaniu wyniesie 52. Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostają bez zmian. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Obliczenia własne Agencji – scenariusz 1.**

Wariant analizy	Wydatki inkrementalne płatnika w I roku refundacji	Wydatki inkrementalne płatnika w II roku refundacji
Analiza podstawowa wnioskodawcy	4,83 mln zł	4,63 mln zł
Scenariusz 1.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

- Scenariusz 2.

Przyjęto założenie, że liczba pacjentów, u których stosowana będzie kryzantaspaza w ocenianym wskazaniu wyniesie 52, a także [REDAKTOWANE]. Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostają bez zmian.

**Tabela 41. Obliczenia własne Agencji – scenariusz 2.**

Wariant analizy	Wydatki inkrementalne płatnika w I roku refundacji	Wydatki inkrementalne płatnika w II roku refundacji
Analiza podstawowa wnioskodawcy	4,83 mln zł	4,63 mln zł
Scenariusz 2.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

## 6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinase spowoduje wzrost wydatków o ok. 4,83 mln (min: 4,36 mln, max: 5,23 mln) zł w I oraz 4,63 mln (min: 4,18 mln, max: 5,02 mln) zł w II roku refundacji.

W przypadku uwzględnienia wariantów alternatywnych nie odnotowano zmiany wnioskowania. Zmiana wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej najbardziej zmieniła się w wariantcie zakładającym [REDAKTOWANE]. Wydatki płatnika w takim scenariuszu byłyby [REDAKTOWANE] niż w analizie podstawowej [REDAKTOWANE] w I oraz [REDAKTOWANE] w II roku refundacji. W wariantcie zakładającym [REDAKTOWANE] wydatki inkrementalne płatnika byłyby [REDAKTOWANE] niż w analizie podstawowej o [REDAKTOWANE] w I oraz o [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać niepewność założeń przyjętych przez wnioskodawcę dotyczących liczebności populacji oraz dawki leku. Liczebność populacji pacjentów, u których będzie stosowana kryzantaspaza może być [REDAKTOWANE]. Dane NFZ dotyczące historycznej refundacji kryzantaspazy wskazują, że w latach 2017-2020 średnio kryzantaspazę w ciągu roku stosowano u 52 pacjentów pediatrycznych. Wnioskodawca zaś zakłada, że kryzantaspazę będzie stosować [REDAKTOWANE] pacjentów pediatrycznych rocznie. Ponadto, dawkowanie kryzantaspazy uwzględnione w analizie wnioskodawcy jest [REDAKTOWANE], a dodatkowo stosowana jest [REDAKTOWANE], co w praktyce oznacza, że część pacjentów otrzyma [REDAKTOWANE]

W ramach obliczeń własnych, przetestowano dwa scenariusze. Pierwszy z nich zakłada, że liczba pacjentów, u których stosowana będzie kryzantaspaza w ocenianym wskazaniu wyniesie 52. Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostają bez zmian. Wówczas, wydatki inkrementalne płatnika wyniosą [redacted] w I oraz [redacted] w II roku refundacji, co oznacza [redacted] w stosunku do analizy podstawowej wnioskodawcy o [redacted] zarówno w I, jak i II roku.

Drugi scenariusz zakłada, że liczba pacjentów, u których stosowana będzie kryzantaspaza w ocenianym wskazaniu wyniesie 52, a także [redacted]. Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostają bez zmian. W tym scenariuszu wydatki inkrementalne płatnika wyniosą [redacted] w I oraz [redacted] w II roku refundacji, co oznacza [redacted] w stosunku do analizy podstawowej wnioskodawcy odpowiednio o [redacted] i o [redacted].

## 7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniach ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniak limfoblastyczny rozlany przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.01.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Erwinase, Erwinaze, crisantaspase, asparaginase Erwinia chrysanthemi. Wyszukiwanie ograniczono do dokumentów opublikowanych w języku angielskim.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne dla leku Erwinase (HAS 2015, ZIN 2013) i 1 rekomendację pozytywną warunkową dla leku Rylaze (CADTH 2023).

Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują na korzyść z zastosowania kryzantaspazy (lub rekombinowanej kryzantaspazy) w porównaniu do zaprzestania leczenia asparaginazą u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (HAS 2015, ZIN 2013, CADTH 2023) oraz z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym (ZIN 2013, CADTH 2023), u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną asparaginazę z *E. coli*.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla kryzantaspazy**

Organizacja, rok	Produkt leczniczy i wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2015 (Francja)</b>	Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, u pacjentów (głównie pediatrycznych), u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną asparaginazę z <i>E. coli</i> .	<p><b>Niewielka wartość dodana</b></p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korzyść kliniczną ze stosowania Erwinase oceniono jako znaczącą.</li> <li>• Erwinase w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi, zapewnia niewielką wartość dodaną w terapii białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość (alergia kliniczna lub cicha inaktywacja) na natywną lub pegylowaną asparaginazę z <i>E. coli</i>.</li> <li>• Zaleca się włączenie do listy produktów refundowanych do użytku szpitalnego.</li> </ul>
<b>ZIN 2013 (Królestwo Niderlandów)</b>	Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniak limfoblastyczny nieziarniczy, u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną asparaginazę z <i>E. coli</i> .	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>W przypadku pacjentów z udokumentowaną alergią lub „cichą inaktywacją” asparaginazy z <i>E. coli</i> i pegylowanej asparaginazy, kryzantaspaza (asparaginaza Erwinia) jest jedyną opcją kontynuowania leczenia ASP i osiągnięcia poziomów asparaginazy prowadzących do całkowitego wyczerpania asparaginy. Kontynuowane leczenie kryzantaspazą prowadzi do 10-15% wzrostu EFS w ostrej białaczce limfoblastycznej w porównaniu do zaprzestania pegylowanej asparaginazy z <i>E. coli</i>. W leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i chłoniakiem limfoblastycznym nieziarniczym, u których występuje nadwrażliwość na pegylowaną asparaginazę, kryzantaspaza (asparaginaza Erwinia) ma dodatkową wartość w porównaniu do przerwania leczenia asparaginazą z <i>E. coli</i>.</p>

Organizacja, rok	Produkt leczniczy i wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p><b>CADTH 2023</b> <b>(Kanada)</b></p>	<p>Rylaze (rekombinowana kryzantaspaza) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniak limfoblastyczny nieziarniczny, u dorosłych i dzieci &gt; 1. roku życia, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości lub cichej inaktywacji na asparaginazę z <i>E. coli</i></p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>CADTH zaleca refundację leku Rylaze ze środków publicznych jako składnik wielolekowego schematu chemioterapii w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 1 roku lub starszych, u których rozwinęła się nadwrażliwość na asparaginazę pochodzącą z <i>Escherichia coli</i>, jeśli zostaną spełnione określone warunki.</p> <p><u>Warunki:</u> produkt leczniczy Rylaze powinien być refundowany wyłącznie jako część wieloskładnikowego schematu leczenia zastępującego pegylowane asparaginazy pochodzące z <i>E. coli</i> (pegaspargaza), po nadwrażliwości lub cichej inaktywacji asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>. Rylaze powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu ALL lub LBL, a koszt Rylaze powinien zostać obniżony.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki badania JZP468-201 wskazują, iż u pacjentów pediatrycznych i dorosłych z ALL i LBL leczonych rekombinowaną kryzantaspazą uzyskali odpowiednie wartości aktywności asparaginazy. W badaniu nie oceniano innych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej. Zdarzenia niepożądane były możliwe do opanowania i mieściły się w oczekiwanej częstości zdarzeń w praktyce klinicznej w Kanadzie.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na niewystarczające dowody, aby wnioskować o przewadze klinicznej rekombinowanej kryzantaspazy nad kryzantaspazą, dlatego oczekuje się obniżki ceny rekombinowanej kryzantaspazy o 25%.</p>

## 8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania produktu leczniczego Erwinase ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja t	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak		
Belgia	Tak		
Bułgaria	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie dotyczy		
Cypr	Nie dotyczy		
Czechy	Nie dotyczy		
Dania	Nie		
Estonia	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie		
Francja	Tak		
Grecja	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak		
Królestwo Niderlandów	Tak		
Irlandia	Tak		
Islandia	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy		
Litwa	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak		
Norwegia	Nie		
Portugalia	Tak		
Rumunia	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie		
Węgry	Nie dotyczy		
Włochy	Nie		

Zgodnie z danymi wskazanymi przez wnioskodawcę produkt leczniczy Erwinase jest refundowany w ośmiu krajach: Austrii, Belgii, Francji, Hiszpanii, Królestwie Niderlandów, Irlandii, Niemczech i Portugalii.

Należy zwrócić uwagę, że powyższe dane zostały przekazane w momencie składania wniosku refundacyjnego, zaś w trakcie oceny w Agencji wskazanie refundacyjne uległo zmianie.



## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Erwinase miałyby być dostępne dla pacjentów pediatrycznych, chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym; zostało zawężone do populacji pediatrycznej i do stosowania kryzantaspazy wyłącznie po pierwszej linii terapii przy użyciu pegylowanej asparaginazy.

Wnioskiem została objęta jedna prezentacja:

- Erwinase (kryzantaspaza), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 10 000 IU, 5 fioł., GTIN: 05056261700055

w ramach nowej grupy limitowej.

Erwinase było czterokrotnie przedmiotem oceny Agencji. Trzykrotnie oceniano świadczenie gwarantowane, a w jednokrotnej ocenie wniosku refundacyjnego zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali objęcie refundacją kryzantaspazy stosowanej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w przypadku reakcji nadwrażliwości na asparaginazę produkowaną przez *E.coli*. Dodatkowo Rada Przejrzystości zaleciła wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na finansowaniu lub współfinansowaniu przez producenta badania oceniającego aktywność L- asparaginazy, w przypadku wprowadzenia tego badania do rutynowej praktyki klinicznej.

### Problem zdrowotny

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) to nowotwór złośliwy charakteryzujący się proliferacją komórek limfoidalnych. Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęściej występującym nowotworem u dzieci, u których stanowi ok 28% wszystkich nowotworów i nawet 80% ostrych białaczek. Szczyt zachorowań u dzieci przypada na 4–5 rok życia. Wyróżnia się ALL z linii limfocytów B i T, a w obrębie każdej z grup – podgrupy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych. Szczególnie ważne jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji (9;22), zwanej chromosomem Filadelfia. Całkowite wyleczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest możliwe. U chorych z utrzymującą się całkowitą remisją ALL ryzyko nawrotu po 5 latach od początku leczenia jest znikome, dlatego w ocenie odległych wyników podaje się odsetek pacjentów, którzy przeżywają 5 lat bez nawrotu choroby i takich chorych uznaje się za wyleczonych. Obecnie u dzieci odsetek 5-letnich przeżyć bez niekorzystnych zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) przekracza 90%. Wznowa choroby występuje u 13–15% dzieci z ALL. Gorsze rokowania mają niemowlęta.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał, że aktualnie nie istnieje żadna inna alternatywna opcja leczenia ALL u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na asparaginazę pochodzącą z *E. coli*, niż terapią kryzantaspazą. Identyfikację komparatora ocenił Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. Styczyński. Podobnie odnalezione wytyczne kliniczne, są spójne w kwestii II linii terapii po wystąpieniu nadwrażliwości na asparaginazę *E. coli*.

### Analiza skuteczności

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadził przegląd systematyczny, w wyniku którego nie odnaleziono badań z najwyższego poziomu wiarygodności. Wnioskodawca włączył do analizy 10 publikacji z 9 badań klinicznych. Jedynie pięć publikacji opartych było na badaniach z wykorzystaniem dawki zarejestrowanej (25 000 j.m./m<sup>2</sup> p.c.), z czego tylko w trzech kryzantaspaza zastąpiła pegylowaną asparaginazę (zgodnie z wnioskiem).

W badaniu Gupta 2020 oceniono przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od zdarzeń (DFS) u pacjentów pediatrycznych z grupy wysokiego ryzyka wg NCI. Pacjenci w I linii leczenia stosowali pegylowaną asparaginazę; u części wystąpiła reakcja nadwrażliwości, w wyniku której konieczne było zaprzestanie terapii peg-ASP. U tych pacjentów albo wdrożono terapię kryzantaspazą albo zaprzestano terapii asparaginazami.

### Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że u pacjentów wysokiego ryzyka z nadwrażliwością na pegylowaną asparaginazę zastąpienie peg-ASP kryzantaspazą nie wpływa IS na przeżycie całkowite pacjentów w porównaniu do pacjentów kontynuujących terapię peg-ASP niezależnie od zastosowanej metody statystycznej obliczeń. Natomiast brak zastąpienia peg-ASP kryzantaspazą powodowało IS pogorszenie przeżycia całkowitego w porównaniu z pacjentami kontynuującymi terapię peg-ASP w analizie jednowymiarowej (**HR= 1,5; 95%CI 1,1; 2,0; p= 0,02**) i brak różnic pomiędzy grupami w analizie wielowymiarowej (HR=1,2; 95%CI 0,9; 1,8; p=0,19).

### Przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival, DFS)

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że u pacjentów wysokiego ryzyka z nadwrażliwością na pegylowaną asparaginazę zastąpienie peg-ASP kryzantaspazą nie wpływa IS na przeżycie wolne od choroby, w porównaniu do pacjentów kontynuujących terapię peg-ASP, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej obliczeń. Natomiast brak zastąpienia peg-ASP kryzantaspazą powodowało IS pogorszenie DFS w porównaniu z pacjentami kontynuującymi terapię peg-ASP, zarówno w analizie jednowymiarowej (**HR=1,5; 95%CI 1,2; 1,9; p=0,0009**) jak i w analizie wielowymiarowej (**HR=1,5; 95%CI 1,1; 1,9; p=0,002**)

### Nadir aktywności kryzantaspazy (ang. nadir serum asparaginase activity, NSAA)

Przyjmuje się, że aktywność asparaginazy/kryzantaspazy  $\geq 0,10$  j.m./ml jest potrzebna do uzyskania pożądanego obniżenia stężenia asparaginy zarówno w surowicy, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym. NSAA było punktem końcowym dwóch badań jednoramiennych: Vrooman 2016 i Salzer 2013. Dla populacji, w których oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy odpowiednio 92,7% (Salzer 2013) i 83,3% (Vrooman 2016) chorych osiągnęło poziom aktywności NSAA  $\geq 0,1$  j.m./ml po 48 godzinach od podania kryzantaspazy. Mediana NSAA w populacji, w której oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy wynosiła odpowiednio 0,684 j.m./ml (Salzer 2013) i 0,32 j.m./ml (Vrooman 2016). W badaniach stosowano różną drogę podania kryzantaspazy: dożylnie w badaniu Salzer 2013 i domięśniowo w badaniu Vrooman 2016, co według wnioskodawcy może być czynnikiem decydującym o obserwowanych rozbieżnościach w wartości NSAA; według ChPL okres półtrwania kryzantaspazy po podaniu domięśniowym wynosi około 16 godzin, a po podaniu dożylnym  $6,4 \pm 0,5$  godziny.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu Gupta 2020 analizę bezpieczeństwa ograniczono do wskazania kluczowych powodów przerwania terapii pegylowaną asparaginazą u pacjentów z grupy standardowego ryzyka (badanie AALL0331): oraz u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (badanie AALL0232). Najczęstsze powody przerwania terapii kryzantaspazą w grupie pacjentów z badania AALL0232 (N=51): alergia systemowa u 19 pacjentów (37%), u 5 (10%) lokalna alergia, a u 5 (10%) zapalenie trzustki.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w badaniu Salzer 2013 to reakcje alergiczne i hiperglikemia, każde ze zdarzeń u ok. 11% chorych. W badaniu Vrooman 2016 najczęściej występowała nadwrażliwość lub reakcje towarzyszące infuzji (ok. 37% pacjentów), nudności lub wymiotów (ok. 23% chorych) oraz hiperglikemia (ok. 17% pacjentów). Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia: w badaniu Salzer 2013 odnotowano 2 reakcje alergiczne 3. stopnia (niecałe 4% pacjentów) i 1 hiperglikemię 3 stopnia (ok. 2% pacjentów); w badaniu Vrooman 2016 zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły ogółem u ok. 33% pacjentów; najwięcej przypadków dotyczyło wystąpienia gorączki lub neutropenii (ok. 13% pacjentów), zapalenia trzustki (ok 7%), zapalenia błony śluzowej żołądka (ok. 7%) i nudności i wymiotów (ok. 7%). W żadnym z badań nie wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

### Ograniczenia analizy klinicznej

Do głównych ograniczeń analizy należą brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio terapię z użyciem kryzantaspazy do terapii bez asparaginazy, brak wyników w badaniu Gupta 2020 dla populacji ALL0331 (grupy standardowego ryzyka), porównujących bezpośrednio pacjentów stosujących kryzantaspazę do pacjentów, którzy przegrali terapię asparaginazą (nie otrzymali wszystkich wymaganych protokołem dawek).

Głównym ograniczeniem badań Salzer 2013 i Vrooman 2016 w zakresie bezpieczeństwa terapii kryzantaspazą jest krótki czas obserwacji, wynoszący dwa tygodnie.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Erwinase stosowanego w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami z brakiem kontynuacji leczenia w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w horyzoncie dożywnym. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł ok. 509 tys. zł/QALY. Powyższa wartość znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

[REDAKCE]

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erwinase, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania [REDAKCE]

Należy mieć na uwadze, że aktualnie kryzantaspaza jest refundowana w ramach procedury importu docelowego oraz RDTL. Koszt brutto ocenianego produktu leczniczego za opakowanie jest odpowiednio [REDAKCE]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinase spowoduje wzrost wydatków o ok. 4,83 mln (min: 4,36 mln, max: 5,23 mln) zł w I oraz 4,63 mln (min: 4,18 mln, max: 5,02 mln) zł w II roku refundacji.

W przypadku uwzględnienia wariantów alternatywnych nie odnotowano zmiany wnioskowania. Zmiana wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej najbardziej zmieniła się w wariantcie zakładającym [REDAKCE], wydatki płatnika w takim scenariuszu byłyby [REDAKCE] niż w analizie podstawowej [REDAKCE] w I oraz [REDAKCE] w II roku refundacji. W wariantcie zakładającym [REDAKCE], wydatki inkrementalne płatnika byłyby [REDAKCE] niż w analizie podstawowej o [REDAKCE] w I oraz o [REDAKCE] w II roku refundacji.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać niepewność założeń przyjętych przez wnioskodawcę dotyczących liczebności populacji oraz dawki leku. Liczebność populacji pacjentów, u których będzie stosowana kryzantaspaza może być [REDAKCE]. Dane NFZ dotyczące historycznej refundacji kryzantaspazy wskazują, że w latach 2017-2020 średnio kryzantaspazę w ciągu roku stosowano u 52 pacjentów pediatrycznych. Wnioskodawca zaś zakłada, że kryzantaspazę będzie stosować [REDAKCE] pacjentów pediatrycznych rocznie. Ponadto, dawkowanie kryzantaspazy uwzględnione w analizie wnioskodawcy jest [REDAKCE], a dodatkowo stosowana jest [REDAKCE], co w praktyce oznacza, że część pacjentów otrzyma [REDAKCE]

W ramach obliczeń własnych, przetestowano dwa scenariusze. Pierwszy z nich zakłada, że liczba pacjentów, u których stosowana będzie kryzantaspaza w ocenianym wskazaniu wyniesie 52. Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostają bez zmian. Wówczas, wydatki inkrementalne płatnika wyniosą [REDAKCE] w I oraz [REDAKCE] w II roku refundacji, co oznacza [REDAKCE] w stosunku do analizy podstawowej wnioskodawcy o [REDAKCE] zarówno w I, jak i II roku.

Drugi scenariusz zakłada, że liczba pacjentów, u których stosowana będzie kryzantaspaza w ocenianym wskazaniu wyniesie 52, a także że [REDAKCE]. Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostają bez zmian. W tym scenariuszu wydatki inkrementalne płatnika wyniosą [REDAKCE]

w I oraz [REDAKTOWANO] w II roku refundacji, co oznacza [REDAKTOWANO] w stosunku do analizy podstawowej wnioskodawcy odpowiednio o [REDAKTOWANO] i o [REDAKTOWANO].

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne dla leku Erwinase (HAS 2015, ZIN 2013) i 1 rekomendację pozytywną warunkową dla rekombinowanej kryzantaspazy w leku Rylaze (CADTH 2023). Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują na korzyść z zastosowania kryzantaspazy (lub rekombinowanej kryzantaspazy) w porównaniu do zaprzestania leczenia asparaginazą u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną asparaginazę z *E. coli*. W rekomendacji HAS 2015 korzyść kliniczną ze stosowania Erwinase oceniono jako znaczącą. W rekomendacji ZIN 2013 podkreślono, że kontynuowane leczenie kryzantaspazą prowadzi do 10-15% wzrostu EFS u chorych z ALL w porównaniu do zaprzestania terapii pegylowaną asparaginazą. Warunkowa rekomendacja CADTH 2023 była związana z brakiem dowodów na wyższą skuteczność kliniczną rekombinowanej kryzantaspazy (Rylaze) w porównaniu z kryzantaspazą, co przy znacznie wyższej leku Rylaze uznano za argument to obniżki ceny o 25%.

## 10. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. W tabeli poniżej przedstawiono tylko te aspekty, które nie spełniały wymagań minimalnych, pozostałe kwestie zostały uwzględnione w analizach wnioskodawcy.

Tabela 44. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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./m<sup>2</sup> p.c. lub w dawce 20 000 j.m./m<sup>2</sup> p.c., podczas gdy analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet zakładają zastosowanie kryzantaspazy jedynie w dawce 20 000 j.m./m<sup>2</sup> p.c. (§ 4 ust. 2 pkt 2, § 5 ust. 2, § 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>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.</p>	?	
<p>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).</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kryzantaspazy powinny być przedstawione w sposób umożliwiający porównanie z przyjętym komparatorem.</p>	NIE	<p>Wyniki badania Gupta 2020 nie umożliwiają bezpośredniego porównania interwencji z komparatorem. Dostępne są jedynie wyniki dla porównania kryzantaspazy stosowanej u pacjentów z nadwrażliwością na pegylowaną asparaginazę z pegylowaną asparaginazą u pacjentów bez nadwrażliwości oraz dla porównania braku stosowania jakiegokolwiek formy asparaginazy u pacjentów z nadwrażliwością na pegylowaną asparaginazę z pegylowaną asparaginazą u pacjentów bez nadwrażliwości.</p> <p>W badaniu Gupta 2020 analizę bezpieczeństwa ograniczono do wskazania kluczowych powodów przerwania terapii asparaginazą.</p>
<p>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).</p> <p>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, należy rozważyć wariant w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet, który zakłada dołączenie do grupy limitowej: 1033.0, pegaspargasum.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko, iż lek Erwinase może być zakwalifikowany tylko do odrębnej grupy limitowej.</p>



## 11. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Gupta 2020** Gupta S, Wang C, Raetz EA et al. Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2020 Jun 10;38(17):1897-1905. doi: 10.1200/JCO.19.03024. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32275469; PMCID: PMC7280050.
- Vrooman 2016** Vrooman LM, Kirov II, Dreyer ZE et al. Activity and Toxicity of Intravenous Erwinia Asparaginase Following Allergy to E. coli-Derived Asparaginase in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Feb;63(2):228-33. doi: 10.1002/psc.25757. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26376459; PMCID: PMC4715717.
- Salzer 2013** Salzer WL, Asselin B, Supko JG et al. Erwinia asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2013 Jul 25;122(4):507-14. doi: 10.1182/blood-2013-01-480822. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23741010; PMCID: PMC3724190.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Call Pol** <https://call-pol.umed.pl/opis-projektu-2/> (data odczytu 13.02.2025 r.)
- NCCN 2025 pediatric** Inaba H, Teachey D, Annesley C et al., Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1496> (data odczytu 13.02.2025 r.)
- EHA 2016** van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica.* 2016 Mar;101(3):279-85. doi: 10.3324/haematol.2015.137380. PMID: 26928249; PMCID: PMC4815719 (data odczytu 14.02.2025 r.)
- HAS 2015** Brief summary of the transparency committee opinion ERWINASE [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/erwinase\\_summary\\_ct14397.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/erwinase_summary_ct14397.pdf) (data odczytu 02.01.2025 r.)
- ZIN 2013** Beoordeling crisantaspase in 2013 [Crisantaspase \(Erwinase®\) bij acute lymfatische leukemie \(ALL\) en lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom \(wijziging beleid t=4 dossiers\) | Brief | Zorginstituut Nederland](#) (data dostępu 02.01.2025 r.)
- CADTH 2023** CADTH Reimbursement Recommendation Crisantaspase Recombinant (Rylaze) <https://www.cda-amc.ca/search?s=crisantaspase> (data odczytu 02.01.2025 r.)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Erwinase** Data ostatniej aktualizacji: 9.03.2022
- Medycyna praktyczna 2024 a** [Ostra białaczka limfoblastyczna \(ALL\) | Hematologia – mp.pl](#) (data odczytu 12.02.2025 r.)
- Medycyna praktyczna 2024 b** [Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci i młodzieży. Repetytorium dla pediatrów i lekarzy rodzinnych – Artykuły przeglądowe – Artykuły i wytyczne – Pediatria – Medycyna Praktyczna dla lekarzy](#) (data odczytu 12.02.2025 r.)
- Medycyna praktyczna 2024 c** [Podręcznik Interna – Medycyna Praktyczna: Ostre białaczki limfoblastyczne](#) (data odczytu 12.02.2025 r.)
- WHO 2022** <https://whobluebooks.iarc.fr/structures/haematolymphoid/> (data dostępu 10.02.2025 r.)
- Krzakowski 2015** Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P (red). *Onkologia kliniczna tom III*, Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne, Via Medica, Gdańsk 2015, str. 1160-1171
- Leukemia & Lymphoma Society** <https://www.lls.org/article/booklet-updates-leukemia> (data odczytu 13.02.2025 r.)
- Obwieszczenie MZ** <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> (data odczytu 12.02.2025 r.)
- Ustawa o refundacji** <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>

---

<b>Zarządzenie nr 10/2024/DGL</b>	Zarządzenie nr 10/2024/DGL prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10_2024_DGL">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10_2024_DGL</a> data odczytu: 25.02.2025 r.
<b>Zarządzenie nr 119/2024/DGL</b>	Zarządzenie nr 119/2024/DGL prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 16 grudnia 2024 r. Zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie <a href="https://mbrk.pl/wp-content/uploads/2024/12/ZARZADZENIE-NR-1192024DGL.pdf">https://mbrk.pl/wp-content/uploads/2024/12/ZARZADZENIE-NR-1192024DGL.pdf</a> data odczytu: 25.02.2025 r.
<b>Obwieszczenie MZ 2021 r.</b>	<a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r</a> , data odczytu: 25.02.2025 r.
<b>Zarządzenie nr 68/2024/DSOZ</b>	Zarządzenie nr 68/2024/DSOZ prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43305/Zarzadzenie-68_2024_DSOZ">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43305/Zarzadzenie-68_2024_DSOZ</a> data odczytu: 25.02.2025 r.



## 12. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Erwinase (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 22.01.2025 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Erwinase (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 22.01.2025 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Erwinase (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 22.01.2025 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Erwinase (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 22.01.2025 r.
- Załącznik 5. Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań dla leku Erwinase (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*, Warszawa 22.02.2025 r.
- Załącznik 6. Pismo wnioskodawcy z dnia 06.02.2025 r. do Ministerstwa Zdrowia z modyfikacją elementów wniosku, tj. korektą wskazania refundacyjnego