



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEGASPARGASUM (PEGASPARGAZĂ)

INDICAȚIA: CA O COMPONENTĂ A TERAPIEI COMBINATE ANTINEOPLAZICE ÎN LEUCEMIA LIMFOBLASTICĂ ACUTĂ (LAL) LA COPII ȘI ADOLESCENȚI DE LA NAȘTERE LA 18 ANI ȘI LA PACIENȚII ADULȚI

Data depunerii dosarului	27.05.2019
Numărul dosarului	23277

PUNCTAJ TOTAL: 80





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Pegaspargasum (Pegaspragază)
- 1.2. DC: ONCASPAR 750 U/ml pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
- 1.3 Cod ATC: L01XX24
- 1.4. Data eliberării APP: 14.01.2016
- 1.5. Deținătorul APP: Les Laboratoires Servier reprezentat prin Servier Pharma S.R.L.
- 1.6. Tip DCI: nou
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Concentrația	750 U/ml
Calea de administrare	injecție intramusculară sau perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	1 flacon cu 3750 U

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	8443,41 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	8443,41 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Oncaspar 750 U/ml pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Oncaspar este indicat ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.	<ul style="list-style-type: none">➤ este, de obicei, administrat în protocoale de chimioterapie combinată împreună cu alte medicamente antineoplazice.➤ <u>Copii și adolescenți și adulți ≤ 21 de ani</u> cu o suprafață corporală (SC) ≥ 0,6 m² și cu vârsta ≤ 21 ani, doza recomandată este de 2500 U de pegaspargază (echivalent cu 3,3 ml Oncaspar)/m² suprafață corporală la interval de 14 zile.➤ <u>Copii și adolescenții</u> cu o suprafață corporală < 0,6 m² trebuie să	<ul style="list-style-type: none">• Nu este precizată durata medie a tratamentului.• Tratamentul poate fi monitorizat pe baza activității asparaginazei serice minime măsurate înainte de următoarea administrare de pegaspargază. Dacă valoarea activității asparaginazei nu reușește să ajungă la nivelul țintă, poate fi luată în



primească 82,5 U de pegaspargază (echivalent cu 0,1 ml Oncaspar)/kg greutate corporală la interval de 14 zile.

- Adulți > 21 ani: 2000 U de pegaspargază (echivalentul a 2,67 ml Oncaspar)/m² de suprafață corporală la interval de 14 zile.

considerare încercarea altui preparat cu asparaginază.

Grupe speciale de pacienți

- Pacienți vârstnici: Datele disponibile la pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.
- Insuficiență renală: Având în vedere că pegaspargaza este o proteină cu greutate moleculară mare, nu este excretată pe cale renală, așadar nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.
- Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Autoritățile franceze competente au publicat două rapoarte de evaluare referitor la medicamentul cu DC Oncaspar.

Oncaspar 750 U/ml pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 21 martie 2018.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Oncaspar 750 U/ml pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este **important** în indicația: „ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți”.
- Acest medicament este un produs complementar gamei care nu a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional (ASMR V) comparativ cu ONCASPAR 750 U/ml soluție injectabilă/perfuzabilă evaluat și inclus anterior în lista de compensare.

Această evaluare a fost realizată în contextul furnizării unui produs complementar gamei, ONCASPAR 750 U/ml, pulbere pentru soluție injectabilă / perfuzabilă, formă liofilizată de pegaspargază (asparaginază pegilată), care se adaugă la forma de soluție deja disponibilă (Oncaspar 750 U/ml soluție injectabilă/perfuzabilă).

Oncaspar 750 U/ml soluție injectabilă/perfuzabilă a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 29 iunie 2016.



Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Oncaspar 750 U/ml soluție injectabilă/perfuzabilă este **important** în tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LAL) nou diagnosticată sau recidivantă la copiii și adulții fără hipersensibilitate la L-asparaginază derivată din *Escherichia coli*.
- Oncaspar (asparaginaza pegilată) nu a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional (ASMR V) în termeni de eficacitate și toleranță, comparativ cu asparaginaza nativă (KIDROLASE) în tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LAL) nou diagnosticată sau recidivantă la copiii și adulții fără hipersensibilitate la L-asparaginază derivată din *Escherichia coli*.

Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru includerea Oncaspar în sistemul de compensare.

Experții au concluzionat că **comparatorii relevanți** pentru practica clinică din Franța sunt: Kidrolase (asparaginază din *E. coli*), recomandată ca linia 1 de tratament, Erwinase (asparaginază din *Erwinia*), Spectrila (asparaginază din *E. Coli* cu ADN recombinat MEDAC).

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Oncaspar a fost evaluată tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 28 septembrie 2016.

În raportul NICE ta 408 medicamentul pegaspargasum, ca o componentă a unei terapii combinate antineoplazice, **este recomandat** ca opțiune terapeutică pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acută (LAL) la copii, adolescenți și la adulți, doar atunci când boala este nou-diagnosticată și netratată.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Oncaspar 750 U/ml soluție injectabilă/perfuzabilă a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (1197/16) a fost publicat în data de 07 octombrie 2016.

Medicamentul cu DCI Pegaspargasum **este acceptat** pentru utilizarea în cadrul NHS Scoția ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Nu a fost publicat până în prezent de către IQWiG raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI pegaspargasum pentru indicația: „ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.”



2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Nu a fost publicat până în prezent de către G-BA raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI pegaspargasum pentru indicația: „*ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.*”

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Oncaspar este rambursat în **10** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Franța, Germania, Italia, Marea Britanie, Olanda, Portugalia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Oncaspar a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

În prezent, ghidurile terapeutice internaționale recomandă tratamentul LAL cu inhibitori de tirozin kinază (TKIs). În Europa următorii TKIs sunt aprobați în tratamentul LAL și LBC, și care, conform OMS 1301/500/2008 au următoarele indicații :

- **Dasatinib** cu indicațiile :
 - ✓ Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
 - ✓ Leucemia acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
 - ✓ La copii și adolescenți nou diagnosticați cu Leucemia mieloidă cronică Ph+ în faza cronică (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.
- **Imatinib** cu indicațiile:
 - ✓ Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+
 - ✓ Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+
- **Nilotinib** cu indicația:
 - ✓ Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)
- **Ponatinib** cu indicația:



- ✓ Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

Toate fazele tratamentului includ combinația cu chimioterapie. În plus, medicamentele utilizate în inducție sunt: vincristina, prednison, ciclofosfamida, doxorubicina și L-asparaginaza. Terapia de menținere include frecvent 6-mercaptopurina, metothrexat, medicație steroidiană și vincristina.

Având în vedere prevederile O.M.S/CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, cu ultima revizuire din data de 04.02.2020 medicamentul cu DCI Pegaspargasum reprezintă singura alternativă pentru DCI Asparaginasum.

Conform ghidului ESMO incidența globală estimată a leucemiei acute limfoblastice (LAL) și a limfomului limfoblastic în Europa este de 1,28 la 100 000 de indivizi anual, cu variații semnificative în funcție de vârstă (0,53 la 45–54 de ani, ~1,0 la 55–74 de ani și 1,45 la 75–99 de ani). Aceste cifre califică LAL ca fiind o boală rară la adulți, astfel evaluarea și îngrijirea medicală sunt de preferat a fi efectuate în centre calificate. Factorii de risc asociați cu predispoziția pentru LAL la adult nu sunt cunoscuți, spre deosebire de LAL la copii. Progresul terapeutic este de necontestat, după cum arată ultimele date. În Europa, supraviețuirea generală (SG) la 5 ani s-a îmbunătățit de la 29,8% în anii 1997–1999 la 41,1% în perioada 2006–2008 ($P < 0,0001$), cu diferențe în funcție de vârstă.

În articolul publicat în Global Pediatric Health de către Tran Kie Hao și colaboratorii se precizează ca a fost luat în calcul un număr de 238 de pacienți pediatrici cu leucemie limfoblastică acută pe o perioadă de 10 ani (2008 – 2018). Din aceștia, 74 au decedat. Rata mortalității cumulate a fost de 31,1% la 10 ani. În grupul deceselor, numărul băieților a fost de două ori și jumătate mai mare decât al fetelor (73% vs. 27%). Media vârstei a fost de 5.5 ± 4.4 ani. Din numărul total, 67,6% au avut vârste cuprinse între 1 și < 10 ani. Grupul de risc înalt a fost de două ori mai mare față de grupul standard (67,6% vs. 32,4%). Imunofenotiparea a confirmat că 52 (70,3%) dintre pacienții decedați aveau limfom cu celule B și restul 22 (29,7%) au avut limfom cu celule T. La 64,9% (48) dintre pacienți numărul de leucocite a fost inițial $< 50000/\mu\text{L}$. 95,9% din pacienți nu au folosit medicație steroidiană înainte de internare.

Perioada dintre apariția simptomelor și internarea în spital a fost de $9 \pm 18,4$ zile. 94,6% dintre pacienți proveneau din familii cu situație financiară precară și 89,2% din familii fără acces la educație. La momentul decesului 48 (64,9%) dintre pacienți erau în remisie în timp ce 26 (35,1%) nu erau în remisie.

Mediana supraviețuirii pacienților cu leucemie acută limfoblastică de la diagnostic până la deces a fost de 7,3 luni. Din cele 74 de decese, 32 (43,2%) dintre pacienți au decedat din cauza infecțiilor, 20 (27,0%) deces datorat recăderii, 7 (9,5%) au decedat din cauza abandonului și 6 (8,1%) au decedat din cauza hemoragiei. Din cei 32 decedați din cauza infecțiilor, 40,6% au fost diagnosticați cu pneumonie (dintre care 9,4% *Pseudomonas aeruginosa* pozitivi). La momentul decesului 84,3% dintre pacienți aveau nivelul neutrofilelor $< 500/\mu\text{L}$.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale



unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.

Deși administrarea Oncaspar are o rată de efecte adverse ușor crescută față de l-asparaginaza nativă, modul de administrare în PEV la 14 zile mărește complianța și îmbunătățește calitatea vieții pacientului față de administrarea Kidrolase. Datorită faptului ca pegaspargasum este o proteină cu masă moleculară mare, aceasta nu este excretată pe cale renală, astfel nefiind necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Conform rezultatelor celor 2 studii clinice CCG-1962 și DFCl 05-001 menționate în raportul HAS din iunie 2016 la pacienții pediatrici cu leucemie acută limfoblastică nou diagnosticată, supraviețuirea la 5 ani este mai mare de 90%. La grupul de pacienți care a primit Oncaspar supraviețuirea la 5 ani fără evenimente a fost de 90% față de 89% la grupul tratat cu Kidrolase (asparaginaza obținută din *Escherichia coli*). Supraviețuirea globală la pacienții tratați cu Oncaspar a fost de 96% la 5 ani față de 94% față de cei tratați cu Kidrolase.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare (orphan designation) dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului [...] ". Și ordinul 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, definește " DCI pentru boli rare – [...] DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului". În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, **leucemia limfoblastică acută (LAL) este inclusă pe lista bolilor rare.**

Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019) întocmit de orphanet: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf. În acest raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN, leucemia limfoblastică acută (LAL) este clasificată ca și boală rară, având alocat numărul **ORPHA:513 Acute lymphoblastic leukemia.**



Clasificarea LAL conform OMS include leucemia acută limfoblastică cu Precursor B, leucemia limfoblastică acută cu precursor T , ambele fiind incluse pe lista bolilor rare, având alocate numerele ORPHA:99860 Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia și ORPHA:99861 Precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia.

5. PUNCTAJ OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică		PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată		15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE - recomandă rambursarea fără restricții față de RCP		15
2.2. SMC - recomandă rambursarea fără restricții față de RCP		15
2.3. IQWIG/ G-BA – nu a fost publicat raportul		0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale		
3.1 Statutul de compensare al DCI Pegaspargasum în statele membre ale UE – 10 țări		20
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni		10
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni		10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului		10
TOTAL		80



6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Pegaspargasum** pentru indicația: „*ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți*”, întrunește punctajul de admitere **necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate sublista C – secțiunea C2 – P3 “Programul național de oncologie”.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Pegaspargasum pentru indicația: „*ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți*”,.

Raport finalizat în data de: 06.04.2020.

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu