

**Instytut Arcana**

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

# Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L- asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Kraków, październik 2015



## SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY.....	4
INDEKS SKRÓTÓW.....	5
STRESZCZENIE .....	6
<b>1. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....</b>	<b>8</b>
1.1. CEL ANALIZY .....	8
1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	8
1.2.1. Populacja .....	8
1.2.2. Perspektywa.....	8
1.2.3. Horyzont czasowy .....	9
1.2.4. Źródła danych .....	9
1.2.5. Porównywane scenariusze .....	9
1.2.6. Dyskontowanie .....	10
1.2.7. Współczynnik compliance .....	10
1.3. OSZACOWANIE POPULACJI.....	10
1.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (wg zarejestrowanych wskazań) .....	15
1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego .....	18
1.3.3. Populacja, w której lek Erwinase® jest obecnie stosowany .....	19
1.3.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie.....	20
1.4. UDZIAŁY W RYNKU .....	21
1.4.1. Populacja dzieci.....	21
1.4.2. Populacja dorosłych .....	24
1.5. KOSZTY.....	26
1.5.1. Koszt produktu leczniczego Erwinase®.....	26
1.5.1.1. Scenariusz istniejący .....	26
1.5.1.2. Scenariusz nowy .....	27
1.5.2. Koszty pozostałych produktów leczniczych zawierających L-asparaginazę (Asparaginasum, Pegasparagasum).....	27
1.6. ZUŻYCIE ZASOBÓW.....	28
1.7. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW ANALIZY WPLYWU NA BUDŻET.....	40
1.8. WYNIKI ANALIZY WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....	41
1.8.1. Analiza podstawowa.....	41
1.8.1. Analiza podstawowa – wariant dodatkowy.....	43
1.8.2. Analiza scenariuszy skrajnych .....	45
1.8.2.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych .....	45
1.8.2.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych .....	46
1.9. WPLYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	52
1.9.1. Aspekty społeczne i etyczne .....	52
1.10. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE.....	54
1.10.1. Wnioski końcowe .....	55

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

<b>2. ZAŁĄCZNIK .....</b>	<b>57</b>
2.1. POWIERZCHNIA CIAŁA.....	57
2.2. WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO WYKORZYSTANE W ANALIZIE WPŁYWU NA BUDŻET. ....	57
<b>3. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>60</b>
<b>4. SPIS TABEL .....</b>	<b>64</b>
<b>5. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>66</b>

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Wyszukiwanie i analiza danych, zbieranie danych kosztowych, budowa kalkulatora, wykonanie obliczeń, opracowanie dokumentu
[REDACTED]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej, koordynator prac
[REDACTED]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

### Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: październik 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

#### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
ul. Płk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: EUSA Pharma

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

## INDEKS SKRÓTÓW

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASP	Asparaginaza
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium
E.coli	Escherichia coli
Fiol.	Fiolka
FLAM	Fludarabina/arabinozyd/cytarabina/mitoksantron
Grupa HR	Grupa wysokiego ryzyka (ang. <i>high risk</i> )
Grupa IR	Grupa pośredniego ryzyka (ang. <i>intermediate risk</i> )
Grupa SR	Grupa standardowego ryzyka (ang. <i>standard risk</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
j.m.	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit, IU</i> )
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
L-ASP	L-asparaginaza
LBL	Chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i> )
m <sup>2</sup>	Metr kwadratowy (jednostka powierzchni)
mg	Miligram
ml	Mililitr
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Op.	Opakowanie
PALG	Polska Grupa do Spraw Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i> )
PEG-asparaginaza	Asparaginaza poddana procesowi pegylacji
Ph+	Chromosom Philadelphia
Pkt.	Punkt
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
r.ż.	Rok życia
Ust.	Ustęp (jednostka redakcyjna aktów prawnych)

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, asparaginaza pochodząca z Erwinia chrysanthemi, Erwinia L-asparaginaza), proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m. /fiolkę, stosowanego w leczeniu pacjentów, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do pegylowanej asparaginazy pochodzącej z E. coli.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy EUSA Pharma.

### METODYKA I ZAŁOŻENIA

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Erwinase® przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2016-2017). Założona perspektywa czasowa jest podtykowana stabilną liczbą nowych przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej (brak wzrostu zapadalności) [25].

W wariancie podstawowym analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego zgodnie z zarządzeniem nr. 80/2014/DGL Prezesa NFZ refundację produktu leczniczego Erwinase® w leczeniu nowotworów w ramach tzw. importu docelowego w przypadku gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [55] (zgodnie z *Katalogiem świadczeń dodatkowych leczenie szpitalne – chemioterapia* [65]).
- scenariusza „nowego”, w którym produkt leczniczy Erwinase® zostaje wpisany do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (część A) i otrzymuje refundację w ramach wykazu refundowanych leków stosowanych w 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 asparaginazę pochodzącą z E. coli.”. zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia wydanym na podstawie art. 37 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 [65]. Ponadto w ramach tego scenariusza rozważono wariant zakładający (oprócz zmiany sposobu refundacji produktu Erwinase®) standardowe przeprowadzanie badania określającego aktywność L-asparaginazy, w celu wykrycia u pacjentów cichej inaktywacji.

W analizie przedstawiono wyniki dla wariantu dodatkowego zakładającego hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase®.

W związku z postulowaną w scenariuszu nowym zmianą sposobu refundacji kryzantaspazy przyjęto, że dla produktu Erwinase® zostanie utworzona nowa grupa limitowa, w której limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto preparatu.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do PEG-asparaginazy. Populacja wskazana we wniosku zawiera się w populacji występującej w Charakterystyce produktu leczniczego Erwinase®[12].

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której produkt Erwinase® jest stosowany zostało przeprowadzone w oparciu o wyniki badania ankietowego (odpowiedzi udzielali polscy eksperci kliniczni) [24], a także na podstawie analizy badań klinicznych [53, 62, 59, 58, 40]. Informacje udzielone przez ekspertów zostały wykorzystane również przy określeniu udziałów w rynku, wyrażonych w postaci liczby pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w trakcie terapii poszczególnymi schematami leczenia oraz konkretnymi rodzajami asparaginazy (natywna E.coli asparaginaza, PEG-asparaginaza, kryzantaspaza).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

W analizie uwzględniono koszty produktów leczniczych zawierających asparaginazę: Asparaginase Medac (natywna *E.coli* asparaginaza), Oncaspar (PEG-asparaginaza) oraz Erwinase (kryzantaspaza).

## WYNIKI ANALIZY WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Oszacowana wielkość populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi ■ osób (zarówno dla 2016 jak i 2017 roku). Dla wariantu zakładającego standardowe wykonywanie badania określającego aktywność L-asparaginazy wielkość populacji docelowej oszacowano na ■ osób w 2016 roku oraz ■ osób w 2017 roku.

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Erwinase® w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zmniejszyłyby się o 158 136 PLN w porównaniu do scenariusza istniejącego, dla obu lat horyzontu czasowego analizy. Koszt refundacji produktu Erwinase® oszacowano na 4,19 mln PLN.

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Erwinase® w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii wraz z przeprowadzaniem standardowego badania określającego aktywność L-asparaginazy, w celu wykrycia cichej inaktywacji, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia byłyby wyższe o 159 627 PLN w 2016 roku oraz o 500 784 PLN w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Koszt refundacji produktu Erwinase® oszacowano na 4,48 mln PLN w 2016 roku oraz 4,80 mln PLN w 2017 roku.

## WNIOSKI KOŃCOWE

Wprowadzenie refundacji produktu Erwinase® w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii spowoduje oszczędności dla budżetu NFZ w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (kryzantaspaza refundowana w ramach importu docelowego).

Oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu w grupie pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę. Pozbawienie chorych dostępu do produktu Erwinase® uniemożliwiłoby kontynuowanie terapii L-asparaginazą, co wyklucza ze schematów leczenia ALL jeden z podstawowych składników terapii i naraża pacjentów na gorsze wyniki terapeutyczne.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

## 1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, asparaginaza pochodząca z Erwinia chrysanthemi, Erwinia L-asparaginaza), proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m. /fiolkę, stosowanego w leczeniu pacjentów, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ICD-10 C91.0), z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do pegylowanej asparaginazy pochodzącej z E. coli.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy EUSA Pharma.

### 1.2. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [42] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [3] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTM). Metodykę wyznaczania grup limitowych oraz kategorii odpłatności i dopłat pacjenta przeprowadzono zgodnie z Ustawą z dnia 26 sierpnia 2015 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [35] (nazywaną dalej Ustawą o refundacji).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel 2013*, dołączonym do niniejszego dokumentu.

#### 1.2.1. Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci, zwłaszcza dzieci, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ICD-10 C91.0), z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do pegylowanej asparaginazy pochodzącej z E. coli.[12]

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.3.

#### 1.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Erwinase® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na intensywną chemioterapię, pacjenci z ALL korzystają głównie z leczenia szpitalnego, finansowanego ze środków płatnika publicznego. Wybór perspektywy podyktowany jest sposobem finansowania leków stosowanych w ramach chemioterapii (wszystkie produkty lecznicze zawierające asparaginazę wydawane są bezpłatnie dla pacjentów). Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [42] oraz Wytycznymi AOTM [3].



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

### 1.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Erwinase® przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2016-2017). Założona perspektywa czasowa jest podyktowana stabilną liczbą nowych przypadków C91.0 (brak wzrostu lub spadku zapadalności w kolejnych latach) [25].

### 1.2.4. Źródła danych

W analizie wykorzystano szeroki zakres danych:

- wyniki badania ankietowego [24],
- opinia ekspertów medycznych uzyskana na drodze bezpośrednich konsultacji przeprowadzonych w 2015 roku [24],
- informacje o liczbie chorych stosujących leczenie preparatem Erwinase® w roku 2014 i latach poprzednich w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ [33],
- dane dotyczące liczby ludności w Polsce zaczerpnięte z Głównego Urzędu Statystycznego [15],
- dane epidemiologiczne pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów [27],
- źródła danych kosztowych: Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [35], Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [65], wielkości kwot refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych (styczeń – marzec 2015) [61], Informator o umowach NFZ [20].

### 1.2.5. Porównywane scenariusze

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego zgodnie z zarządzeniem nr. 80/2014/DGL Prezesa NFZ refundację produktu leczniczego Erwinase® w leczeniu nowotworów w ramach tzw. importu docelowego w przypadku gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [55] (zgodnie z *Katalogiem świadczeń dodatkowych leczenia szpitalne – chemioterapia* [65]).
- scenariusza „nowego”, w którym produkt leczniczy Erwinase® zostaje wpisany do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (część A) i otrzymuje refundację w ramach wykazu refundowanych leków stosowanych w 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 asparaginazę pochodzącą z *E. coli.*”, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia wydanym na podstawie art. 37 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 [65]. Ponadto w ramach tego scenariusza rozważono wariant zakładający (oprócz zmiany sposobu refundacji produktu Erwinase®) wprowadzenie do praktyki klinicznej w Polsce standardowego wykonywania badania określającego aktywność L-asparaginazy, w celu wykrycia u pacjentów cichej inaktywacji.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

W analizie przedstawiono także wyniki dla wariantu dodatkowego zakładającego hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase®.

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ, na roczne wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia), wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Erwinase®.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte dla scenariusza minimalnego i maksymalnego zaprezentowano w rozdziale [1.4].

### 1.2.6. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [3].

### 1.2.7. Współczynnik *compliance*

Ze względu na otrzymywaną w warunkach szpitalnych chemioterapię pacjenci z ALL pozostają pod ścisłą kontrolą lekarską, zatem współczynnik *compliance* wyrażający stopień stosowania się pacjentów do wskazań terapeutycznych wynosi 100%.

## 1.3. Oszacowanie populacji

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) jest heterogenną chorobą rozrostową, w której obraz kliniczny może znacząco różnić się w zależności od wieku pacjenta. Charakteryzuje się zaburzoną proliferacją i akumulacją niedojrzałych limfoblastów w szpiku kostnym, krwi obwodowej oraz węzłach chłonnych [29].

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci, która dotyka około 75% dzieci z rozpoznaniem białaczki. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/1 mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/1 mln dzieci. W długofalowych obserwacjach na przestrzeni lat nie stwierdzono zmian w częstości jej występowania [25]. ALL jest głównym nowotworem dziecięcym i stanowi około 30% wszystkich nowotworów. Częstość występowania ALL jest zależna od wieku, u dzieci stanowi 85%, a u dorosłych już tylko 20% ostrych białaczek [29]. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest ona największa u osób starszych (> 65 lat) [8]. Zachorowalność na ALL u dorosłych w wieku 38-39 lat oceniana jest na 0,39/100 000, a dla wieku powyżej 80 lat wynosi 2,1/100 000 w skali roku [28]. We wszystkich grupach wiekowych utrzymuje się przewaga płci męskiej.

Na podstawie danych zaczerpniętych z Krajowego Rejestru Nowotworów [27] białaczka limfatyczna (ICD 91) jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W okresie 2009-2012 liczba zachorowań w grupie wiekowej 0-19 lat wyniosła 839, a współczynnik zachorowalności 2,54. U dorosłych (≥20 lat) liczba zachorowań wyniosła 5 616, a współczynnik zachorowalności 4,54. W poniższej tabeli zaprezentowano całkowitą liczbę zachorowań w latach 2004-2012 z podziałem na populację dzieci (wiek 0-19) i dorosłych (≥20 lat). Należy podkreślić, że raporty nie wyszczególniają kodu C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

**Tabela 1. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 białaczka limfacyjna (nie wyszczególniono kodu C91.0) na podstawie danych KRN [4]**

Rok	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Zachorowania dzieci (0-19 lat)	178	225	219	192	235	226	213	195	205
Zachorowania dorośli (≥20 lat)	1 249	1 220	1 196	1 189	1 296	1 402	1 401	1 360	1 453
Razem	1 427	1 445	1 415	1 381	1 531	1 628	1 614	1 555	1 658

W kolejnych tabelach przedstawiono polskie dane epidemiologiczne dotyczące liczby zachorowań na ALL w populacji dzieci (0-18 lat) i dorosłych (>18 lat). Liczby zachorowań na ALL zostały obliczone na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (stan na 31.12.2014r) [15], zbiorczo ujętych w poniższej tabeli.

**Tabela 2. Liczba ludności z podziałem na grupy wiekowe. Dane Głównego Urzędu Statystycznego, stan na 31.12.2014r. [15]**

Przedział wiekowy	2-5 lat	5-9 lat	10-14 lat	0-18 lat	>18 lat	30-40 lat	>75lat	Razem
Liczba ludności	1 633 789	2 021 433	1 806 641	7 367 066	31 111 536	6 883 670	2 676 211	38 478 602

**Tabela 3. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dzieci (0-18 lat)**

Źródło	Wskaźnik epidemiologiczny	Wartość	Komentarz	Liczba nowych zachorowań na ALL
Raport AOTM ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Erwinase; Erwinia L-asparaginaza) [10]. Raport z 2013 roku.	ALL-zachorowalność	Okolo 200 pacjentów rocznie	Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.	200
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2011r. [7]	ALL-zachorowalność	75% dzieci z białaczką (białaczka występuje z częstotliwością 35/1mln dzieci)	-	193 (obliczone jako $193 = \{3/4 \times (35/1\ 000\ 000) \times 7\ 367\ 066\}$ )
Artykuł przeglądowy opublikowany w 2006r. [8]	ALL-zachorowalność	6,2/100 000 dzieci/rok	W grupie wiekowej 2-5 lat	101 (obliczone jako $101 = \{6,2/100\ 000\} \times 1\ 633\ 789\}$ )
		2,7/100 000/dzieci/rok	W grupie wiekowej 5-9 lat	55 (obliczone jako $55 = \{2,7/100\ 000\} \times 2\ 021\ 433\}$ )
		1,6/100 000/dzieci/rok	W grupie wiekowej 10-14 lat	29 (obliczone jako $29 = \{1,6/100\ 000\} \times 1\ 806\ 641\}$ )
Badania ankietowe ekspertów klinicznych (2015r.) [24]	ALL-zachorowalność	██████████	Opinia 5 ekspertów klinicznych.	██████████
Praca doktorska M.Czogała (2010r.) [9]	ALL-zachorowalność	350 pacjentów rocznie		350
Zakres (minimum- maksimum)				<b>193-350</b>

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Średnia (z zakresu minimum- maksimum)	<b>272</b>
---------------------------------------	------------

**Tabela 4. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dorosłych**

Źródło	Wskaźnik epidemiologiczny	Wartość	Komentarz	Liczba nowych zachorowań na ALL	
Artykuł przeglądowy opublikowany w 2013r. [9]	ALL/LBL- zachorowalność	0,5-1,5/100 000	Największa zachorowalność wśród osób starszych (>65 lat)	156-467 (obliczone jako $156 = \{0,5/100\ 000\} \times 31\ 111\ 536$ ; $467 = \{1,5/100\ 000\} \times 31\ 111\ 536$ )	
				Dane z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z 2006r.[46]	ALL zachorowalność
Artykuł przeglądowy opublikowany w 2006r. [8]	ALL zachorowalność	1-1,5/100 000	Stanowi ok. 20% ostrych białaczek u dorosłych. ALL stanowi 1,1-1,2% wszystkich nowotworów	311-467 (obliczone jako $311 = \{1/100\ 000\} \times 31\ 111\ 536$ $467 = \{1,5/100\ 000\} \times 31\ 111\ 536$ )	
		Około 400 pacjentów rocznie, w tym poniżej 18 r.ż. około 250 osób		około 150 (obliczone jako $150 = 400 - 250$ )	
		0,4/100 000/rok		W grupie wiekowej 30-40 lat	28 (obliczone jako $28 = \{0,4/100\ 000\} \times 6\ 883\ 670$ )
		2,4/100 000/rok		W grupie wiekowej $\geq 75$ r.ż.	64 (obliczone jako $64 = \{1,6/100\ 000\} \times 2\ 676\ 211$ )
Zakres (minimum- maksimum)				<b>150-467</b>	
Średnia (z zakresu minimum- maksimum)				<b>308</b>	

Liczba osób, u których rocznie dochodzi do rozpoznania ALL (zapadalność) utrzymuje się na stałym poziomie [25]. Liczba wykazywanych pacjentów z rozpoznaniem C91.0 (chorobowość) zgodnie z danymi NFZ (pismo z dnia 11.08.2014r. cytowane w Raporcie Nr. AOTM-OT-431-31/2014: *Nelarabina we wskazaniu ICD 10: C91.0 C83.5* [4]) wynosi ok. 3 000 rocznie (lata 2011-2013). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.0 w okresie 01.2011-05.2014 na podstawie danych NFZ**

Lata	2011	2012	2013	2014*
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.0	2 807	2 984	2 947	1 910

\*dane za okres 01.-05. 2014r.

Dla porównania w USA w 2008 roku odnotowano 5 400 nowych zachorowań na ALL. Stanowią one 13% wszystkich białaczek, a 28% jej limfoblastycznej odmiany. Większość zachorowań podobnie jak w populacji polskiej dotyczy dzieci poniżej 15 r.ż. Tendencja ta utrzymuje się niemal na całym świecie. U dzieci poniżej 5 r.ż. ALL stanowi 25,8% dziecięcych nowotworów i 78% białaczek. W ostatnich latach utrzymuje się niemal stały

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

współczynnik dotyczący zapadalności na ALL wynoszący 1,6/100 000 osób. Częstość występowania ALL i innych białaczek wzrasta o ok. 0,3% rocznie [2].

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Erwinase®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m. /fiolkę jest stosowany w leczeniu pacjentów, zwłaszcza dzieci, z ostrą białaczką limfoblastyczną, z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do natywnej lub pegylowanej asparaginazy pochodzącej z *E. coli* [12].

Na podstawie danych epidemiologicznych zawartych w Tabeli 3 oraz Tabeli 4 można ustalić, że szacunkowo średnia liczba nowych zachorowań na ALL wśród dzieci wynosi 272 przypadki rocznie, a w populacji dorosłych 308. Łącznie szacuje się ok. 580 przypadków. Jednak w wyniku konsultacji z ekspertami klinicznymi zajmującymi się leczeniem ALL w Polsce udało się precyzyjniej oszacować liczbę nowo zdiagnozowanych przypadków ALL.

Zgodnie z

Szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Obecnie w Polsce u dzieci powyżej 1 roku życia, w ramach Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2009 (oparty na strategii grupy BFM). Pozostałe programy leczenia stosowane u pacjentów pediatrycznych wymienione przez ekspertów to:

- Interfant'06 (leczenie niemowląt),
- EsPhALL (protokół stosowany w niektórych ośrodkach w grupie pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia [Ph+]),
- IntReALL 2010 (protokół stosowany po wznowie choroby).

Asparaginaza jest jednym z kluczowych leków stosowanych w leczeniu ALL [47]. W Polsce w protokołach ALL IC BFM 2009 oraz EsPhALL asparaginazą pierwszego wyboru jest natywna *E. coli* asparaginaza (preparat Asparaginase Medac). Następnie, po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości stosuje się PEG-asparaginazę (preparat Oncaspar). W protokole Interfant-06 w fazie indukcji ma miejsce leczenie natywną *E. coli* asparaginazą, natomiast w kolejnych fazach (MARMA i OCTADAD) pacjenci otrzymują PEG-asparaginazę. W protokole IntReALL 2010 PEG-asparaginazę stosuje się jako lek pierwszego rzutu (opinia ekspertów klinicznych).

Dopiero w momencie wystąpienia nadwrażliwości na PEG-asparaginazę stosowana jest w Polsce kryzantaspaza (produkt Erwinase®) – ostatnia szansa dla pacjentów z ALL na kontynuowanie leczenia asparaginazą stanowiącą kluczowy element terapii ALL. *Erwinia* L-asparaginaza jest jedyną dostępną opcją leczenia dla pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na asparaginazy z *E. coli*.

Szczegółowe wyniki badania ankietowego prezentujące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi rodzajami asparaginazy przedstawiono w poniższej tabeli. Na podstawie odpowiedzi pięciu ekspertów klinicznych oszacowano wartość średnią, dodatkowo zaprezentowano minimalne i maksymalne wartości wskazane w kwestionariuszach.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

**Tabela 6. Oszacowanie liczby pacjentów poniżej 18 roku życia leczonych poszczególnymi typami asparaginazy w Polsce**

Etap oszacowania	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Komentarz/źródło
Liczba pacjentów leczonych natywną postacią asparaginazy.	■	■	■	Oszacowania własne na podstawie ankiety odpowiedzi 5 ekspertów dotyczących leczenia ALL (w Polsce) wśród dzieci.
Liczba pacjentów leczonych pegylowaną postacią asparaginazy	■	■	■	
Liczba pacjentów leczonych Erwinia L-asparaginazą	■	■	■	

U dorosłych aktualny program leczenia ALL jest oznaczony akronimem PALG ALL6. Strategia leczenia ALL wyznaczona jest w oparciu o wiek chorego oraz rozpoznanie podtypu ALL z obecnością chromosomu Philadelphia (BCR-ABL). Obowiązują 4 protokoły leczenia: PALG ALL Ph(+) > 55 r.ż., PALG ALL Ph(+) < 55 r.ż., PALG ALL Ph(-) > 55 r.ż. oraz PALG ALL Ph(-) < 55 r.ż. - [8, 28].

Zgodnie z niepublikowanymi danymi przekazanymi przez [REDACTED]

W poniższych tabelach przedstawiono leczenie różnymi formami asparaginazy w zależności od protokołu oraz szacunkową liczbę pacjentów stosujących konkretny typ asparaginazy. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w odróżnieniu od sposobu leczenia dzieci, u dorosłych nie we wszystkich schematach występuje leczenie asparaginazą.

**Tabela 7. Leczenie asparaginazą, w zależności od etapu i protokołu, wśród dorosłej populacji chorych na ALL [24]**

Protokół leczenia	PALG ALL Ph(+) >55 r.ż.	PALG ALL Ph(-) >55 r.ż.	PALG ALL Ph(+) <55 r.ż.	PALG ALL Ph(-) <55 r.ż.
Indukcja	Brak asparaginazy	PEG-asparaginaza	Brak asparaginazy	PEG-asparaginaza
Konsolidacja	Natywna E.coli asparaginaza	Brak asparaginazy	Brak asparaginazy	PEG-asparaginaza / Erwinase

**Tabela 8. Liczba pacjentów z populacji dorosłych chorych na ALL w zależności od typu asparaginazy [19]**

Typ asparaginazy	Szacunkowa liczba pacjentów	Odsetek pacjentów dorosłych (100% = 120 nowych przypadków/rok)
Pegylowana L-asparaginaza z E.coli	■	■
Natywna L-asparaginaza z E.coli	■	■
Erwinia L-asparaginaza	■	■
Brak asparaginazy	■	■

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

### 1.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (wg zarejestrowanych wskazań)

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Erwinase, preparat jest stosowany w leczeniu pacjentów, z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do natywnej lub pegylowanej asparaginazy pochodzącej z E. coli [12].

Stosowanie kryzantaspazy zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym nie odpowiada zatem polskiej praktyce klinicznej, zgodnie z którą produkt Erwinase® jest stosowany dopiero w momencie wystąpienia nadwrażliwości na PEG-asparaginazę. Szacując populację wyłącznie w oparciu o wskazanie rejestracyjne (bez uwzględniania dodatkowych wskazań zawartych w stosowanych w leczeniu ALL protokołów chemioterapii), wnioskowana technologia może być zastosowana u pacjentów z ALL już po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na natywną postać asparaginazy (jeśli stosowany protokół zawiera taka możliwość).

W celu oszacowania populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wg. zarejestrowanych wskazań należy wyznaczyć:

- Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie asparaginazą,
- Odsetek chorych z rozwiniętą nadwrażliwością w stosunku do natywnej lub pegylowanej asparaginazy pochodzącej z E. coli,
- Dodatkowo również udziały w rynku poszczególnych protokołów leczenia.

#### **Populacja dzieci (poniżej 18 roku życia)**

Zgodnie z wynikami badania ankietowego [24] [REDACTED]. Po wystąpieniu nadwrażliwości dochodzi do zmiany leczenia na kolejną formę asparaginazy i według wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Erwinase® może to być kryzantaspaza (zastąpiłaby w takiej sytuacji PEG asparaginazę), zatem wielkość populacji wyznaczonej w oparciu o wskazanie rejestracyjne w grupie pacjentów <18 roku życia wynosi [REDACTED] [wartość z Tabela 6 odpowiadająca liczbie chorych leczonych produktem Oncaspar]. Jest to wartość oszacowana zgodnie z obecną praktyką kliniczną (w obliczeniach nie wykorzystano danych z badań klinicznych dotyczących odsetków pacjentów z nadwrażliwością, lecz skorzystano z danych otrzymanych bezpośrednio od polskich ekspertów medycznych).

Wyróżnia się dwa rodzaje reakcji nadwrażliwości: alergię kliniczną lub „cichą inaktywację”. Cicha inaktywacja (ang. *silent inactivation*) jest związana z obniżeniem aktywności L-asparaginazy na drodze zależnej od przeciwciał niezależnie od wystąpienia objawów klinicznych nadwrażliwości. Ma wówczas miejsce tzw. cicha inaktywacja enzymu. Może ona dotyczyć nawet ok. 30-40% pacjentów [20, 18]. Zjawisko to prawdopodobnie jest odpowiedzialne za występujące u niektórych pacjentów obniżenie aktywności preparatu w trakcie leczenia. Eksperci kliniczni podczas przeprowadzonego badania ankietowego wyrazili opinię, że cicha inaktywacja jest groźniejsza od reakcji nadwrażliwości, gdyż nie dając klinicznych oznak swego wystąpienia, wpływa na zmniejszenie szans pacjenta na wyleczenie ostrej białaczki [24]. Wykrycie jej jest jednak utrudnione, ponieważ w większości ośrodków leczniczych w Polsce zajmujących się leczeniem populacji dzieci nie stosuje się monitorowania poziomu przeciwciał anti-asparaginazy oraz aktywności asparaginazy. Dlatego też w celu oszacowania populacji w wieku poniżej 18 lat w oparciu o zapisy Charakterystyki produktu leczniczego Erwinase do grupy wyznaczonej na podstawie obecnej praktyki klinicznej należy dodać grupę, u której wystąpi cicha inaktywacja (ponieważ badanie wykrywające omawianą formę nadwrażliwości nie jest standardowo wykonywane przyjęto upraszczające założenie, że zmiany terapii poszczególnymi formami asparaginazy w grupie pediatrycznej związane są obecnie wyłącznie z wystąpieniem alergii klinicznej; w praktyce niewielki odsetek pacjentów zmieni stosowane leczenie również z powodu wykrycia *silent inactivation*).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Wskazanie odsetka pacjentów, których dotyczy problem cichej inaktywacji wyłącznie na podstawie danych pochodzących z publikacji medycznych jest utrudnione z powodu małej liczby danych, a także niewielkiej liczebności grup pacjentów, w których szacowano częstość występowania cichej inaktywacji. Z tego powodu w analizie przyjęto wartości wskazane przez eksperta klinicznego (██████████), odzwierciedlające polską praktykę kliniczną. W tabelach poniżej przedstawiono odnalezione publikacje prezentujące odsetki pacjentów z cichą inaktywacją w trakcie leczenia asparaginazą, oraz wskazane przez eksperta klinicznego wartości.

**Tabela 9. Odsetki występowania cichej inaktywacji w trakcie leczenia asparaginazą**

Badanie	Typ asparaginazy	Odsetek cichej inaktywacji	Liczba pacjentów z cichą inaktywacją	Protokół
Pieters 2011 [39]	E. coli asparaginaza	Ok. 30%	158	Brak informacji
Panosyan 2004 [36]	Natywna E. coli asparaginaza	Ok. 30%	158	CCG-1961
Strullu 2010 [47]	Natywna E. coli asparaginaza	18% (większość przypadków w grupie z intensywną chemioterapią, mniejszymi dawkami asparaginazy podawanej w częstszych interwałach czasowych)	95	FRALLE 2000
Tong 2014 [53]	PEG-asparaginaza	8% (w fazie intensyfikacji, po indukcji formą natywną)	42	DCOG ALL-10
Muller 2000 [32]	PEG-asparaginaza	33,3% (w fazie reindukcji; w indukcji stosowana forma natywna; zmiana formy niezależnie od reakcji nadwrażliwości)	176	ALL-BFM 95
Tong 2014 [53]	Erwinia L asparaginaza	0% (w trzeciej linii leczenia po nadwrażliwości na formę natywną i nadwrażliwości lub cichej inaktywacji w trakcie leczenia formą pegylowaną)	0	DCOG ALL-10

**Tabela 10. Odsetki pacjentów z cichą inaktywacją przyjęte w analizie**

Typ asparaginazy	Odsetek cichej inaktywacji	Źródło
Natywna E. coli asparaginaza	██████████	██████████
Pegylowana L-asparaginaza z E.coli	██████████	██████████
Erwinia L-asparaginaza	██████████	██████████

Oszacowaną zgodnie z obecną praktyką kliniczną liczbę ██████████ poniżej 18 roku życia kwalifikującą się do leczenia kryzantaspazą należy skorygować, uwzględniając dodatkowo osoby z cichą inaktywacją na natywną E. coli asparaginazę. Zgodnie z wynikami kalkulacji będzie to ██████████.

Ostatni krok w wyznaczeniu populacji zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego Erwinase jest związany z uwzględnieniem udziałów w rynku poszczególnych protokołów leczenia stosowanych w Polsce. Przedstawiona w Tabeli 6 liczba pacjentów leczonych pegylowaną postacią asparaginazy (██████████) obejmuje:

- ██████████, u których wystąpiła nadwrażliwość na asparaginazę z E.coli (populacja uwzględniona w kalkulacjach)



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

- [REDAKTOWANE], która to grupa składa się z chorych:
  - Leczonych PEG asparaginazą po zaprzestaniu terapii natywną E. coli asparaginazą (populacja uwzględniona w kalkulacjach)
  - otrzymujących PEG asparaginazę po wznowie choroby, w ramach protokołu IntReALL (w którym terapię rozpoczyna się od PEG asparaginazy) – grupa ta nie powinna być uwzględniona w oszacowaniu populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (jest z nim zgodna dopiero w momencie wystąpienia nadwrażliwości na PEG asparaginazę). Jej wielkość została wyznaczona na podstawie informacji zamieszczonych w rozdziale Udziały w rynku (zgodnie z oszacowaniami przyjętymi w analizie na podstawie opinii ekspertów klinicznych, grupa ta stanowi [REDAKTOWANE] chorych otrzymujących PEG-asparaginazę).

Po opisanej powyżej korekcie wielkość populacji pacjentów poniżej 18 roku życia zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym wynosi [REDAKTOWANE] bez uwzględnienia cichej inaktywacji, natomiast z uwzględnieniem tej formy nadwrażliwości – [REDAKTOWANE].

### **Populacja dorosłych pacjentów**

W populacji dorosłych pacjentów stosowanie asparaginazy obejmuje następujące grupy chorych:

1. [REDAKTOWANE] >55rż z ALL Ph(+) leczonych natywną L-asparaginazą z E.coli,
2. [REDAKTOWANE] z grupy ALL Ph(-) leczonych pegylowaną L-asparaginazą z E.coli ([REDAKTOWANE]) bądź kryzantaspazą ([REDAKTOWANE]). Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] w grupie tej [REDAKTOWANE] osób będzie leczonych protokołem stosowanym u pacjentów poniżej 55 roku życia.

W celu oszacowania wielkości populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym należy uwzględnić chorych:

- a) z grupy 1., u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub cicha inaktywacja) na natywną L-asparaginazę z E.coli,
- b) z grupy 2., powyżej 55 roku życia, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub cicha inaktywacja) na PEG asparaginazę z E.coli,
- c) z grupy 2., poniżej 55 roku życia, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub cicha inaktywacja) na PEG asparaginazę z E.coli.

W kalkulacjach przyjęto założenie, że odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną L-asparaginazę z E.coli oraz PEG asparaginazę z E.coli w populacji dorosłych jest taki sam jak w populacji pediatrycznej (wartości zostały wyznaczone jako iloraz liczby pacjentów leczonych PEG asparaginazą oraz natywną E.coli asparaginazą oraz jako iloraz liczby pacjentów leczonych kryzantaspazą oraz PEG asparaginazą w protokole ALL IC BFM 2009).

Dla opcji c) uwzględniono [REDAKTOWANE] pacjentów leczonych produktem Erwinase obecnie, co oznacza, że liczba ta zawiera już w sobie przypadki wystąpienia alergii klinicznej.

Badanie w kierunku wykrycia cichej inaktywacji w populacji dorosłych pacjentów z ALL jest wykonywane w warunkach polskich w Centralnym Laboratorium Naukowym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Ze względów logistycznych w praktyce takie monitorowanie jest wykonywane obecnie jedynie u ok. [REDAKTOWANE] pacjentów [24]. W celu uwzględnienia tej formy nadwrażliwości dla populacji dorosłych wartości odsetków pacjentów z cichą inaktywacją dla poszczególnych rodzajów asparaginazy podane w Tabela 10 przemnożono przez 0,5 (odpowiada to pozostałym [REDAKTOWANE] chorych, którzy obecnie nie mają przeprowadzanego badania). Powyższe kalkulacje przeprowadzono przyjmując odsetki pacjentów, u których wystąpiła cicha inaktywacja wyliczone dla populacji dzieci, zgodnie z przyjętym założeniem, że częstość występowania nadwrażliwości na asparaginazę jest podobna we wszystkich grupach wiekowych.

Wielkość populacji pacjentów dorosłych, zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, z uwzględnieniem udziałów w rynku poszczególnych protokołów leczenia wynosi [REDAKTOWANE] bez uwzględnienia cichej inaktywacji, natomiast z uwzględnieniem tej formy nadwrażliwości – [REDAKTOWANE].

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Należy podkreślić, że oszacowanie powyższe zostało przeprowadzone przy przyjęciu maksymalnych założeń odnoszących się do wystąpienia nadwrażliwości na asparaginazę. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ( ) faktyczna możliwość wystąpienia nadwrażliwości klinicznej dotyczy głównie chorych >55r.ż. z ALL Ph(+), którzy otrzymują natywną E. coli asparaginazę.

### **Podsumowanie**

Całkowita populacja zgodna ze wskazaniem z Charakterystyki produktu leczniczego Erwinase, z uwzględnieniem obu form nadwrażliwości na asparaginazy oraz udziałów w rynku poszczególnych protokołów stosowanych w warunkach polskich wynosi zatem .

### **1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego**

Obecnie produkt leczniczy Erwinase® jest stosowany w ostatniej linii leczenia pacjentów z ALL po wystąpieniu nadwrażliwości na asparaginazy produkowane przez *E. coli*. Jest to zgodne ze wskazaniem występującym we wniosku o refundację produktu leczniczego (leczenie pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, po niepowodzeniu leczenia PEG asparaginazą, rozumianego jako wystąpienie nadwrażliwości klinicznej lub cichej inaktywacji). Zgodnie z szacunkami ekspertów, liczba pacjentów, kwalifikujących się do leczenia Erwinase® wynosi (patrz Tabela 6 oraz Tabela 8).

Wyszczególniając, są to pacjenci leczeni następującymi protokołami chemioterapii:

- ALL-IC BFM 2009 (a także EsPhALL) – po wystąpieniu nadwrażliwości na natywną E.coli asparaginazę oraz PEG asparaginazę,
- INTERFANT 06 - po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG asparaginazę,
- IntReALL 2010 - po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG asparaginazę,
- PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż. - po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG asparaginazę (zgodnie z opinią eksperta klinicznego, patrz Załącznik 2.2.).

Szacunki ekspertów uwzględniają polską praktykę kliniczną, zgodnie z którą badanie w kierunku zdiagnozowania cichej inaktywacji w populacji pediatrycznej nie jest standardowo wykonywane, zaś w populacji dorosłych przeprowadzane jest u około chorych.

Ponieważ w analizie wpływu na budżet rozpatrywano także wariant scenariusza nowego zakładający standardowe przeprowadzanie badania określającego aktywność L-asparaginazy, w celu wykrycia u pacjentów cichej inaktywacji, dodatkowo oszacowano wielkość populacji docelowej w przypadku potencjalnej zmiany praktyki klinicznej w Polsce. W kalkulacjach uwzględniono odsetki pacjentów z cichą inaktywacją przedstawione w rozdziale 1.3.2. Liczba pacjentów, kwalifikujących się do leczenia produktem Erwinase® przy założeniu, że u wszystkich pacjentów badanie w kierunku wykrycia cichej inaktywacji jest wykonywane wynosi .

Wyniki kalkulacji zarówno populacji rejestracyjnej, jak i zgodnej z wnioskiem refundacyjnym zostały zaprezentowane w dokumencie elektronicznym załączonym do analizy wpływu na budżet (arkusz „populacja\_oszacowania”).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

### 1.3.3. Populacja, w której lek Erwinase® jest obecnie stosowany

Zgodnie z danymi NFZ terapia produktem leczniczym Erwinase®, stosowanym we wskazaniu: leczenie ALL u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na L-asparaginazę produkowaną przez E.coli (III linia leczenia), w okresie od 01.2011 do 05.2014 była stosowana w ramach programu chemioterapia niestandardowa łącznie u 123 pacjentów. Wydano 184 zgody na leczenie Erwinia L-asparaginazą [4]. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych Erwinase® w ramach programu chemioterapia niestandardowa (01.2011-05.2014) - dane NFZ [4]**

Rok	2011	2012	2013	2014	łącznie
Liczba pacjentów	20	30	41	32	123
Liczba zgód na leczenie Erwinase®	25	48	70	41	184
Wartość świadczenia [PLN]	340 298,52	831 245,88	1 881 586,64	1 289 636,45	4 342 767,49
Średnia ilość pacjentów/1 rok					31
Średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta [PLN]					36 640,40

Natomiast zgodnie z danymi uzyskanymi w wyniku bezpośredniej konsultacji z NFZ substancja czynna Erwinia L-asparaginaza była stosowana w procedurze: „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” u 28 osób w roku 2013, na łączną kwotę 2 275 857,85z PLN oraz u 16 osób w roku 2014 gdzie łączna kwota świadczenia wyniosła 1 434 150,96 PLN [33]. W wyniku niespójności przedstawionych danych dokonano próby uśrednienia liczby pacjentów leczonych Erwinase® w tych latach.

**Tabela 12. Liczba pacjentów leczonych Erwinase® w ramach programu chemioterapia niestandardowa**

Rok	2011	2012	2013	2014
Liczba pacjentów	20	30	28-41	16-32*

\*do 05.2014r.

Ponieważ od listopada 2014 roku produkt leczniczy Erwinase® został wpisany do Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia, w którym znajdują się substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP, przy szacowaniu populacji, w której lek jest obecnie stosowany (2015 rok) należy wziąć pod uwagę fakt, że zmiana formy refundacji spowodowała wzrost liczby pacjentów leczonych kryzantaspazą (ułatwiony dostęp do leczenia w porównaniu z poprzednimi latami). Dlatego w analizie wpływu na budżet przyjęto, iż populacja, w której lek Erwinase® jest obecnie stosowany jest zgodna z szacunkami ekspertów, [REDAKTOWANE]. **Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika publicznego na leczenie ALL asparaginazą przeprowadzono w oparciu o wyznaczoną w ten sposób wielkość populacji (rok 2015).**

Dodatkowo należy wspomnieć, iż zgodnie z danymi NFZ (finansowanie leczenia w ramach programu chemioterapia niestandardowa w 2013r.) produkt leczniczy Erwinase® może być stosowany nie tylko w ALL (ICD-10 C91.0), lecz także w chłoniaku nieziarniczym rozlanym limfoblastycznym (ICD-10 C83.5). Dane NFZ wskazują na jednego pacjenta leczonego kryzantaspazą w 2013 roku oraz dwóch w okresie styczeń-maj 2014 roku (jednak w tym przypadku nie ma jednoznacznego określenia typu asparaginazy: „Asparaginasum - P – pozajelitowo (Parenteral) – 1000 j.m.”)[4]. [REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

W arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy wpływu na budżet istnieje możliwość wyboru wariantu uwzględniającego pacjentów chorych na chłoniaka limfoblastycznego leczonych Erwinase®.

#### 1.3.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. wyznaczonej zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [12]: chorzy z ostrą białaczką limfoblastyczną, z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub cicha inaktywacja) w stosunku do natywnej lub pegylowanej asparaginazy pochodzącej z E. coli),
- docelowej, wskazanej we wniosku, tj. chorzy z ostrą białaczką limfoblastyczną, z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do pegylowanej asparaginazy pochodzącej z E. coli (zgodnie z praktyką kliniczną opartą na protokołach chemioterapii stosowanych w leczeniu ALL w Polsce). W wariantie dodatkowym rozpatrywano scenariusz, zgodnie z którym praktyka kliniczna ulega zmianie, w taki sposób, że badania pozwalające na wykrycie cichej inaktywacji wśród pacjentów chorych na ALL jest przeprowadzane standardowo (co spowoduje dodatkowy wzrost liczby pacjentów leczonych kryzantaspazą),
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (populacja, w której obecnie – w 2015 roku - stosuje się produkt Erwinase®, nie różni się od populacji docelowej, wskazanej we wniosku. Jednakże w przypadku standardowego wykonywania w warunkach polskich badania monitorującego poziom przeciwciał anty-asparaginazy oraz aktywności asparaginazy (pozwalającego na wykrycie cichej inaktywacji) populacja wskazana we wniosku powiększy się w stosunku do grupy pacjentów obecnie stosującej kryzantaspazę).

W poniższej tabeli dokonano zebrania informacji dotyczących oszacowanej populacji pacjentów chorych na ALL. Przedstawiono również prognozowaną liczbę pacjentów w 2 letnim horyzoncie czasowym, zgodnie z założeniem, że ilość osób, u których rocznie dochodzi do rozpoznania ALL utrzymuje się na stałym poziomie [25]. Dla wariantu ze standardowym wykonywaniem badania, mającym na celu wykrycie cichej inaktywacji przyjęto, że diagnostyka ta będzie wdrażana stopniowo: badanie to obejmie w pierwszym roku finansowania 40%, a w kolejnym 80% pacjentów.

Jak wspomniano wcześniej docelową populację wskazaną we wniosku oszacowano również na podstawie kalkulacji przeprowadzonych w rozdziale Udziały w rynku [1.4]. W kalkulacjach tych uwzględniono nowo zdiagnozowanych pacjentów z ALL rozpoczynających leczenie oraz w populacji pacjentów poniżej 18 roku życia także pacjentów leczonych w wyniku wystąpienia wznowy choroby (protokołem IntReALL 2010; [redacted])

Populacja, w której lek Erwinase® jest obecnie stosowany jest zgodna z szacunkami ekspertów, zatem wynosi [redacted].

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Tabela 13. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Populacja (wariant)	Rok		
	2015 (stan aktualny)	2016*	2017*
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■	■	■
Docelowa, wskazana we wniosku	Zgodna o obecną praktyka kliniczną	■	■
	Ze standardowym wykonywaniem badania oceniającego aktywność L-asparaginazy	■	■
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■

\*zgodnie z danymi epidemiologicznymi ilość osób, u których rocznie dochodzi do rozpoznania ALL utrzymuje się na stałym poziomie [25].

## 1.4. Udziały w rynku

### 1.4.1. Populacja dzieci

Udziały w rynku zostały oszacowane na podstawie liczby pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną leczonych poszczególnymi schematami leczenia. Opierając się na obecnie stosowanych w warunkach polskich protokołach leczenia, głównym schematem chemioterapii u pacjentów poniżej 18 roku życia chorych na ALL jest ALL-IC BFM 2009. Zgodnie z nim leczeni są wszyscy pacjenci <18 roku życia, oprócz niemowląt. Istnieje również możliwość leczenia schematem EsPhALL 2009 wśród pacjentów z chromosomem Philadelphia Ph(+).

■  
■  
■

W analizie uwzględniono wariant zakładający leczenie schematem EsPhALL 2009.

Pacjenci u których zdiagnozowano nawrót choroby leczeni są zgodnie ze schematem IntReALL. Jak podają eksperci odsetek pacjentów leczonych w schemacie IntReALL pegylowaną postacią L-asparaginazy wynosi ■ a kryzantaspazą ■. Wartości te przyjęto w dalszych obliczeniach.

Dzieci <1 roku życia leczone są zgodnie z protokołem Interfant'06. Liczbę pacjentów leczonych schematem Interfant'06 zgodnie z przeanalizowanymi publikacjami oraz konsultacjami z ekspertami klinicznymi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Odsetek pacjentów < 1 roku życia leczonych z diagnozą ostrej białaczki limfoblastycznej

Schemat leczenia	Ilość pacjentów	Odsetek pacjentów <1 r.ż.	Źródło
ALL IC-BFM 2002	5 060	0,40%	Stary 2014 [50]
ALL-BFM 90	2 178	2,70%	Schrappe 2000 [4562]
DFCI 95-01	491	2,85%	Moghrabi 2007 [30]
COG	21 626	2,13%	Hunger 2012 [18]
ALL-BFM 90	2 178	2,75%	Moricke 2010 [31]
DFCI 87-01	369	2,17%	Silverman 2010 [49]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Schemat leczenia	Ilość pacjentów	Odsetek pacjentów <1 r.ż.	Źródło
Zgodny z obecnie stosowanymi protokołami leczenia w warunkach polskich	█	█	█

Szacuje się więc, że odsetek pacjentów poniżej 1 roku życia dla wariantu podstawowego analizy wynosi █. Wartość tę jako najbardziej wiarygodną, uwzględniając warunki polskie, przyjęto w dalszych kalkulacjach.

Przyjmując wariant zakładający możliwość leczenia schematem EsPhALL 2009 niezbędne było ustalenie u jakiej części pacjentów może być ten schemat zastosowany. Tym samym istotne było ustalenie odsetka pacjentów poniżej 18 roku życia z chromosomem Philadelphia Ph(+). Poniżej przedstawiono wielkości odnalezione w publikacjach opisujących leczenie ALL oraz podane przez eksperta klinicznego.

Tabela 15. Odsetek pacjentów poniżej 18 roku życia z Ph (+)

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów < 18 roku życia z Ph(+)	Źródło
ALL IC-BFM 2002	1,0%	Stary 2014 [50]
UKALL 2003	1,8%	Vora 2013 [57]
ALL BMF 90	2,2%	Schrappé 2000 [45]
Artykuł przeglądowy	3-5%	Styczyński [51]
Artykuł przeglądowy	<3%	De Angelo 2005 [10]
Zgodny z obecnie stosowanymi protokołami leczenia w warunkach polskich	█	█

Udziały w rynku przyjęte w analizie zostały zaprezentowane poniżej. W pierwszej tabeli przedstawiono wariant podstawowy, zakładający brak stosowania protokołu EsPhALL 2009, w kolejnej tabeli wariant uwzględniający stosowanie protokołu leczenia EsPhALL 2009 w populacji pacjentów pediatrycznych z obecnością chromosomu Philadelphia.

Tabela 16. Udziały w rynku scenariusz podstawowy

Schemat leczenia	Ścieżka leczenia		
	① Asparaginase medac	① Asparaginase medac -> Oncaspar lub ② Oncaspar	① Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase lub ② Oncaspar -> Erwinase
ALL-IC BFM 2009	100,00%	█	█
INTERFANT'06	0,00%	█	█
EsPhALL	0,00%	█	█
IntReALL	0,0%	█	█

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Tabela 17. Udziały w rynku scenariusz z leczeniem pacjentów protokołem EsPhALL 2009

Schemat leczenia	Ścieżka leczenia		
	① Asparaginase medac	① Asparaginase medac -> Oncaspar lub ② Oncaspar	① Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase lub ② Oncaspar -> Erwinase
ALL-IC BFM 2009	■	■	■
INTERFANT'06	■	■	■
EsPhALL	■	■	■
IntReALL	■	■	■

W celu oszacowania odsetka pacjentów, u których wystąpiła alergia kliniczna na produkt Erwinase® przyjęto [REDAKTOWANE] W grupie tej, chorzy przestaną być leczeni asparaginazą, gdyż wystąpi u nich reakcja nadwrażliwości na wszystkie formy tej substancji zalecane w otrzymywanym protokole leczenia.

Liczba pacjentów z ALL leczona poszczególnymi schematami chemioterapii w Polsce przedstawia się następująco:

Tabela 18. Liczba pacjentów z ALL leczona poszczególnymi schematami chemioterapii w Polsce (populacja dzieci)

Schemat leczenia	Ścieżka leczenia			
	① Asparaginase medac	① Asparaginase medac -> Oncaspar lub ② Oncaspar	① Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase lub ② Oncaspar -> Erwinase	Nietolerancja na L-ASP: ① Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia lub ② Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia
ALL-IC BFM 2009	■	■	■	■
INTERFANT'06	■	■	■	■
EsPhALL	■	■	■	■
IntReALL	■	■	■	■

Wartości liczbowe w powyższej tabeli powstały w wyniku przemnożenia liczby pacjentów leczonych poszczególnymi typami L-asparaginazy przez wyznaczone udziały w rynku.

Udziały w rynku w scenariuszu nowym ulegną zmianie w wyniku standardowego wprowadzenia badania określającego aktywność L-asparaginazy w populacji pacjentów poniżej 18 roku życia. Zgodnie z przyjętymi w analizie założeniami, w pierwszym roku planowane jest przeprowadzenie badania u 40% pacjentów, a w drugim roku badanie obejmie 80% chorych na ALL. Tym samym liczba chorych leczona poszczególnymi typami L-asparaginazy z podziałem na schematy leczenia przedstawiać się będzie następująco:

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

**Tabela 19. Liczba pacjentów z ALL leczona poszczególnymi schematami chemioterapii w Polsce - scenariusz nowy zakładający standardowe wykonanie badania oceniającego aktywność L-asparaginazy (populacja dzieci)**

Schemat leczenia	Ścieżka leczenia			
	① Asparaginase medac	① Asparaginase medac -> Oncaspar lub ② Oncaspar	① Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase lub ② Oncaspar -> Erwinase	Nietolerancja na L-ASP: ① Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia lub ② Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia
Pierwszy rok standardowego wykonywania badania określającego aktywność L-asparaginazy				
ALL-IC BFM 2009	■	■	■	■
INTERFANT'06	■	■	■	■
EsPhALL	■	■	■	■
IntReALL	■	■	■	■
Drugi rok standardowego wykonywania badania określającego aktywność L-asparaginazy				
ALL-IC BFM 2009	■	■	■	■
INTERFANT'06	■	■	■	■
EsPhALL	■	■	■	■
IntReALL	■	■	■	■

W wariancie dodatkowym analizy, zakładającym hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności produktu leczniczego Erwinase® w Polsce zmienia się liczba pacjentów leczona poszczególnymi ścieżkami chemioterapii.

**Tabela 20. Liczba pacjentów z ALL leczona poszczególnymi schematami chemioterapii wariant dodatkowy z brakiem dostępności produktu Erwinase® w Polsce (populacja dzieci)**

Schemat leczenia	Ścieżka leczenia		
	① Asparaginase medac	① Asparaginase medac -> Oncaspar lub ② Oncaspar	Brak Erwinase: ① Asparaginase medac -> Oncaspar -> brak leczenia lub ② Oncaspar -> brak leczenia
ALL-IC BFM 2009	■	■	■
INTERFANT'06	■	■	■
EsPhALL	■	■	■
IntReALL	■	■	■

#### 1.4.2. Populacja dorosłych

W populacji dorosłych pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną stosuje się protokół PALG ALL6. Strategia leczenia ALL wyznaczona jest w oparciu o wiek chorego oraz rozpoznanie podtypu ALL z obecnością chromosomu Philadelphia (BCR-ABL). Obowiązują 4 protokoły leczenia: PALG ALL Ph(+) > 55 r.ż., PALG ALL Ph(+) < 55 r.ż., PALG ALL Ph(-) > 55 r.ż. oraz PALG ALL Ph(-) < 55 r.ż. -) [8,28].



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Liczba pacjentów z populacji dorosłych chorych na ALL leczona poszczególnymi rodzajami asparaginazy została przedstawiona w Tabeli 8. Na podstawie wartości zaprezentowanych w omawianej tabeli oszacowano udziały w rynku poszczególnych typów asparaginaz stosowanych w protokole PALG ALL6:

**Tabela 21. Udziały w rynku z podziałem na konkretne typy asparaginazy: populacja dorosłych**

Asparaginase medac	Oncaspar	Erwinase
■	■	■

Poniższa tabela przedstawia liczbę dorosłych pacjentów chorych na ALL leczonych poszczególnymi ścieżkami chemioterapii. Jedynym stosowanym protokołem leczenia jest PALG ALL6. Wartości przyjęto na podstawie danych uzyskanych od eksperta klinicznego (■). Dla ścieżki terapeutycznej zakładającej wystąpienie nadwrażliwości na produkt Erwinase®, przyjęto odsetek pacjentów, u których wystąpiła cicha inaktywacja wyliczone dla populacji dzieci, zgodnie z przyjętym założeniem, że częstość występowania nadwrażliwości na asparaginazę jest podobna we wszystkich grupach wiekowych [39].

**Tabela 22. Liczba dorosłych pacjentów leczonych poszczególnymi ścieżkami terapeutycznymi**

① Asparaginase medac	① Asparaginase medac -> Oncaspar lub ② Oncaspar	① Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase lub ② Oncaspar -> Erwinase	Nietolerancja na L-ASP: ① Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia lub ② Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia
■	■	■	■

Udziały w rynku ulegną zmianie w wyniku standardowego przeprowadzania badania określającego aktywność L-asparaginazy. ■, w pierwszym roku planowane jest przeprowadzenie badania u 40% pacjentów, u których do tej pory nie było ono wykonywane, zaś w drugim roku badanie obejmie 80% tych chorych na ALL. Liczba chorych leczona poszczególnymi typami asparaginazy z podziałem na schematy leczenia przedstawiać się będzie następująco:

**Tabela 23. Liczba pacjentów z ALL leczona poszczególnymi schematami chemioterapii w Polsce-scenariusz nowy zakładający standardowe wykonywanie badania określającego aktywność L-asparaginazy (populacja dorosłych)**

Rok	Ścieżka leczenia			
	① Asparaginase medac	① Asparaginase medac -> Oncaspar lub ② Oncaspar	① Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase lub ② Oncaspar -> Erwinase	Nietolerancja na L-ASP: ① Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia lub ② Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia
2016	■	■	■	■
2017	■	■	■	■

W wariantcie dodatkowym analizy, zakładającym hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności produktu leczniczego Erwinase® w Polsce zmienia się liczba pacjentów leczona poszczególnymi ścieżkami chemioterapii.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

**Tabela 24. Liczba pacjentów z ALL leczona poszczególnymi schematami chemioterapii wariant dodatkowy z brakiem dostępności produktu Erwinase® w Polsce (populacja dorosłych)**

① Asparaginase medac	① Asparaginase medac -> Oncaspar lub ② Oncaspar	Brak Erwinase: ① Asparaginase medac -> Oncaspar -> brak leczenia lub ② Oncaspar -> brak leczenia
----------------------	--	---

W analizowanym scenariuszu nie zanotowano żadnych zmian w liczbie pacjentów, wynikającą z faktu, że osoby u których występuje nadwrażliwość na kryzantaspazę kończą leczenie asparaginazą.



## 1.5. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty poszczególnych preparatów zawierających asparaginazę: Asparaginase Medac, Oncaspar oraz Erwinase®.

Ceny preparatów z zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. [35]. Dla produktu Asparaginase Medac (dostępne są dwa opakowania leku) uwzględniono średnie ważone udziałami w sprzedaży ceny za mg substancji (na podstawie danych NFZ). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft® Office Excel 2013* dołączonym do niniejszej analizy.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

### 1.5.1. Koszt produktu leczniczego Erwinase®

#### 1.5.1.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym przyjęto refundację produktu Erwinase® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w ramach tzw. importu docelowego w przypadku gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. -Prawo farmaceutyczne [56,62]. Zgodnie z *Katalogiem świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia)* [65] wartość punktowa świadczenia 5.08.05.0000169 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Erwinia L-asparaginasum) - 100 j.m.” wynosi 0,6563 pkt. Na podstawie Informatora o umowach NFZ [20] przyjęto, że koszt jednego punktu to 52 PLN. Koszt substancji czynnej Erwinia L-asparaginasum (rozliczany w ramach powyższej procedury) ujęto w tabeli.

**Tabela 25. Warunki oraz koszty refundacji produktu Erwinase® w scenariuszu istniejącym**

Nazwa preparatu	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt/ 100 j.m. [PLN]	Koszt/1 j.m. [PLN]
Erwinia L-asparaginasum - 100 j.m.	5.08.05.0000169	0,65631	34,13	0,34

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

### 1.5.1.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że produkt Erwinase® uzyskuje refundację w ramach wykazu refundowanych leków stosowanych w chemioterapii: 1 n część A. zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia wydanym na podstawie art. 37 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011r. [65].

Proponowaną cenę zbytu netto produktu Erwinase® po wpisaniu leku do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, przyjęto na podstawie informacji otrzymanych od [REDAKTOWANE]. Koszt refundacji wyrobu medycznego Erwinase® oszacowano w oparciu o cenę zbytu netto oraz określony zgodnie z Ustawą o refundacji leków [54] poziom odpłatności. W obliczeniach przyjęto obowiązującą wysokość podatku VAT (8%) [34], a także wartość marży hurtowej (5%) [54]. Przyjęto, że po wpisaniu produktu leczniczego Erwinase do Katalogu 1n, utworzona zostanie nowa grupa limitowa dla kryzantaspazy z limitem finansowania równym cenie hurtowej brutto leku.

Terapia kryzantaspazą ma wpływ na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego u pacjentów z ALL. W randomizowanym badaniu klinicznym Pession 2005 [37] szacowano skuteczność długotrwałego stosowania asparaginazy w wysokich dawkach w fazie kontynuacji terapii (stosowano zmodyfikowany schemat BFM, ponad 90% pacjentów otrzymywało leczenie produktem Erwinase®) w porównaniu do grupy nie otrzymującej takiego leczenia. Po zakończeniu 10-letniego okresu obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. *disease free survival*) wyniosło 87,5% w ramieniu stosującym asparaginazę oraz 78,7% w ramieniu bez leczenia L-ASP. Wartość współczynnika HR (hazard ratio) obliczonego dla porównania dwóch ramion wyniosła 0,60 (90% CI: 0,38 – 0,93), wskazując na 40% redukcję ryzyka niepowodzenia terapii w grupie stosującej asparaginazę w stosunku do grupy bez terapii L-ASP. Zatem uzasadnione jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla kryzantaspazy, gdyż spełniony jest warunek zawarty w art. 15 ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji [54]: terapia produktem Erwinase® wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt produktu Erwinase® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Tabela 26. Warunki oraz koszty refundacji produktu Erwinase® w scenariuszu nowym

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt refundacji NFZ / 1 fiołkę [PLN]	Koszt refundacji NFZ /1 j.m. [PLN]
Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiołkę	5 fiołek	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 1.5.2. Koszty pozostałych produktów leczniczych zawierających L-asparaginazę (Asparaginasum, Pegasparagasum)

Koszty pozostałych refundowanych produktów uwzględnionych w analizie oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42) [35]. W oparciu o urzędową cenę zbytu netto produktów leczniczych Asparaginase oraz Onacaspar oraz określony zgodnie z Ustawą o refundacji leków [54] poziom odpłatności, oszacowano koszt refundacji tych produktów. W obliczeniach przyjęto obowiązującą wysokość podatku VAT (8%) [34], a także

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

wartość marży hurtowej (5%) [54]. Średni koszt /1 j.m. natywnej E.coli asparaginazy oszacowano jako średnią ważoną liczby sprzedanych opakowań (w okresie od 01.2015-03.2015, na podstawie danych NFZ [61]) dwóch leków zawierających substancję czynną Asparaginasum: Asparaginase 10 000 Medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 10 000 j.m. oraz Asparaginase 5 000 Medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 5 000 j.m.

**Tabela 27. Koszty leków refundowanych stosowanych w leczeniu ALL**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba j.m. w op.	Koszt/ 1 j.m. [PLN]	Średni koszt ważony / 1 j.m. [PLN]
Asparaginasum	Asparaginase 10 000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m., 5 fiol.s.subs.	1 933,20	2 029,86	2 029,86	50 000	0,04	0,05
Asparaginasum	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 000 j.m., 5 fiol.s.subs	1 393,20	1 462,86	1 462,86	25 000	0,06	
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml, 1 fiol.a 5 ml	5 130,00	5 386,50	5 386,50	3 750	1,44	1,44

Dodatkowo przedstawiono średni koszt za opakowanie refundowanych w leczeniu ALL leków: Asparaginase medac oraz Oncaspar, w oparciu o dane NFZ, dotyczące wielkości kwot refundacji oraz ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych [61], w okresie czasu od stycznia do marca 2015 r.

**Tabela 28. Koszty leków refundowanych stosowanych w ALL, na podstawie danych NFZ [61]**

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba sprzedanych opakowań	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Koszt NFZ / opakowanie [PLN]	Koszt NFZ / 1 j.m. [PLN]
Asparaginase 10 000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m.	39,45	79 102,15	2 005,02	0,04
Asparaginase 5 000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 000 j.m.	40,52	53 557,25	1 321,72	0,05
Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	33,84	181 881,77	5 374,05	1,43

## 1.6. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono uwzględniając wszystkie protokoły leczenia stosowane w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w warunkach polskich.

W leczeniu schematem ALL-IC BFM 2009 dokonuje się kwalifikacji pacjentów ze względu na wysoką (HR), standardową (SR) oraz pośrednią (IR) grupę ryzyka. W poniższej tabeli przedstawiono zużycie zasobów

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

uwzględniające stosowany podział. Wielkości dawek przyjęto zgodnie z zalecanymi w schematach leczenia [25] i potwierdzonymi praktyką w warunkach polskich w wyniku konsultacji z ekspertami klinicznym [redacted]. W kalkulacjach uwzględniono średnią powierzchnię ciała leczonego pacjenta zgodnie z założeniami przyjętymi w rozdziale 2.1. Poniższe wartości zostały wyliczone dla scenariusza podstawowego. W scenariuszu tym założono, że mediana wieku dzieci z ALL wynosi 5 lat, zgodnie z informacjami dotyczącymi charakterystyki leczonych pacjentów zamieszczonymi w polskich publikacjach opisujących leczenie choroby [52,7,11]. Przy wyliczaniu kosztu jednostkowego asparaginazy przyjęto średni koszt 1 j.m. leku Asparaginase medac w wysokości 0,05 PLN oraz średni koszt 1 j.m. produktu leczniczego Oncaspar w wysokości 1,44 PLN. Rozważano koszt podania preparatu Erwinase® w zależności od rozważanego scenariusza zgodnie z wartościami podanymi w rozdziale [1.5.1].

**Tabela 29. Zużycie zasobów: schemat ALL-IC BFM 2009 SR oraz ALL-IC BFM 2009 IR**

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m <sup>2</sup> /d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Natywna E.coli L-ASP	Indukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Reindukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PEG L-ASP	Indukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Reindukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Erwinia L-ASP: scenariusz istniejący	Indukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Reindukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	Indukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Reindukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tabela 30. Zużycie zasobów: schemat ALL-IC BFM 2009 HR**

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m <sup>2</sup> /d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Natywna E. coli L-ASP	Indukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Bloki HR	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Reindukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PEG L-ASP	Indukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Bloki HR	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Reindukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Erwinia L-ASP: scenariusz istniejący	Indukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Bloki HR	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Reindukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	Indukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Bloki HR	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Reindukcja	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Poniższa tabela przedstawia ilość dawek poszczególnych typów asparaginazy w zależności od ścieżki leczenia. Wybór ścieżki leczenia jest ściśle związany z występowaniem nadwrażliwości, która może pojawić się na każdym etapie leczenia i jest związana z konkretnym typem asparaginazy. Podane wielkości zostały ustalone na podstawie bezpośrednich konsultacji z ekspertami [59].

Zużycie zasobów w przypadku wystąpienia konieczności zmiany produktu zawierającego L-asparaginazę oszacowana przez polskich ekspertów klinicznych zbieżna jest z danymi z literatury medycznej (najczęściej nadwrażliwość na natywną postać L-asparaginazy z E. coli zaczyna się po indukcji w czasie rozpoczęcia kolejnej fazy leczenia. Częstość reakcji nadwrażliwości na L-asparaginazę zdecydowanie wzrasta przy kolejnych ekspozycjach. Przy drugiej ekspozycji na L-asparaginazę ryzyko wystąpienia nadwrażliwości wynosi 30%. Jednak należy mieć na uwadze, że możliwe jest wystąpienie reakcji anafilaktycznej na L-asparaginazę przy każdej dawce leku, nawet pierwszej [62]. Z kolei średni czas wystąpienia alergii na preparat Erwinase® wynosi 8 tygodni (zakres 2-15,5 tygodni) [59]).

Tabela 31. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem: ALL-IC BFM 2009: grupa IR i SR

Postać L-ASP	Etap leczenia	Ilość dawek w przypadku leczenia:			
		natywna E.coli L-ASP	natywna E.coli L-ASP -> PEG L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia
Natywna E.coli L-ASP	Indukcja	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■
PEG L-ASP	Indukcja	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■
Erwinia L-ASP: scenariusz istniejący	Indukcja	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	Indukcja	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■

Tabela 32. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem . ALL-IC BFM 2009: grupa HR

Postać L-ASP	Etap leczenia	Ilość dawek w przypadku leczenia:			
		natywna E. coli L-ASP	natywna E. coli L-ASP ->PEG L-ASP	natywna E. coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia
Natywna E. coli L-ASP	Indukcja	■	■	■	■
	Bloki HR	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■
PEG L-ASP	Indukcja	■	■	■	■
	Bloki HR	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■
Erwinia L-ASP:	Indukcja	■	■	■	■

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Postać L-ASP	Etap leczenia	Ilość dawek w przypadku leczenia:			
		natywna E. coli L-ASP	natywna E. coli L-ASP ->PEG L-ASP	natywna E. coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia
scenariusz istniejący	Bloki HR	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	Indukcja	■	■	■	■
	Bloki HR	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite koszty leczenia jednego pacjenta schematem ALL-IC BFM 2009. Koszt ten jest uzależniony od ścieżki chemioterapii, która jest ustalana w zależności od występowania nadwrażliwości, na konkretny typ asparaginazy. Oprócz całkowitego kosztu przedstawiono także koszty poszczególnych asparaginaz (preparatów: Asparaginase medac, Oncaspar oraz Erwinase®) w każdej możliwej ścieżce leczenia. W kalkulacjach koniecznym warunkiem było uwzględnienie odsetka pacjentów kwalifikujących się do grupy wysokiego ryzyka. [REDACTED]

Tabela 33. . Koszty całkowite leczenia schematem ALL-IC BFM 2009

Ścieżka leczenia	Koszt całkowity [PLN]	Koszt substancji leczniczej: [PLN]			
		Asparaginase medac	Oncaspar	Erwinase scenariusz istniejący	Erwinase scenariusz nowy
Asparaginase medac	■	■	■	■	■
Asparaginase medac -> Oncaspar	■	■	■	■	■
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz istniejący	■	■	■	■	■
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz nowy	■	■	■	■	■
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz istniejący -> brak leczenia	■	■	■	■	■
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz nowy -> brak leczenia	■	■	■	■	■
Asparaginase medac -> Oncaspar -> brak leczenia	■	■	■	■	■

Poniższe tabele przedstawiają zużycie zasobów oraz całkowite koszty leczenia 1 pacjenta schematem Interfant'06. Schemat ten jest stosowany w leczeniu niemowląt (dzieci <1 roku życia) chorych na ostrą białaczkę

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

limfoblastyczną. Zakłada on 3 etapy leczenia: indukcja, MARMA oraz OCTADAD. Wielkości dawek przyjęto zgodnie z zalecanymi w schematach leczenia [19] i potwierdzonymi praktyką w warunkach polskich w wyniku konsultacji z ekspertami klinicznym [REDACTED].

W kalkulacjach uwzględniono średnią powierzchnię ciała leczonego niemowlęcia zgodnie z obliczeniami z rozdziału [2.1] wynoszącą 0,23m<sup>2</sup>. Przy wyliczaniu kosztu jednostkowego jednej dawki asparaginazy przyjęto średni koszt 1 j.m leku Asparaginase medac w wysokości 0,05 PLN oraz średni koszt 1 j.m produktu leczniczego Oncaspar w wysokości 1,44 PLN. Rozważano koszt podania produktu leczniczego Erwinase® w zależności od rozważanego scenariusza zgodnie z wartościami podanymi w rozdziale [1.5.1].

Tabela 34. Zużycie zasobów: schemat Interfant'06

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m <sup>2</sup> /d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Natywna E. coli L-ASP	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	MARMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	OCTADAD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PEG L-ASP	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	MARMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	OCTADAD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Erwinia L-ASP: scenariusz istniejący	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	MARMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	OCTADAD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	MARMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	OCTADAD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniższa tabela przedstawia liczbę dawek poszczególnych typów asparaginazy w zależności od ścieżki leczenia. Wybór ścieżki leczenia jest ściśle związany z występowaniem nadwrażliwości, która może pojawić się na każdym etapie leczenia i jest związana z konkretnym typem asparaginazy. Podane wielkości zostały ustalone na podstawie bezpośrednich konsultacji z ekspertami klinicznymi [REDACTED].

Tabela 35. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem Interfant'06

Postać L-ASP	Etap leczenia	Liczba dawek w przypadku leczenia		
		natywna E.coli L-ASP -> PEG L-ASP	natywna E.coli L-ASP, ->PEG L-ASP oraz ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP, ->PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia
Natywna E.coli L-ASP	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	MARMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	OCTADAD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PEG L-ASP	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Postać L-ASP	Etap leczenia	Liczba dawek w przypadku leczenia		
		natywna E.coli L-ASP -> PEG L-ASP	natywna E.coli L-ASP, ->PEG L-ASP oraz ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP, ->PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia
Erwinia L-ASP: scenariusz istniejący	MARMA	█	█	█
	OCTADAD	█	█	█
	Indukcja	█	█	█
	MARMA	█	█	█
	OCTADAD	█	█	█
	Indukcja	█	█	█
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	MARMA	█	█	█
	OCTADAD	█	█	█
	Indukcja	█	█	█

Poniższa tabela przedstawia całkowite koszty leczenia jednego pacjenta schematem Interfant'06. Koszt ten jest uzależniony od ścieżki chemioterapii, która jest ustalana w zależności od występowania nadwrażliwości na konkretny typ asparaginazy. Oprócz całkowitego kosztu przedstawiono także koszty asparaginaz (preparatów leczniczych: Asparaginase medac, Oncaspar oraz Erwinase®) w każdej możliwej ścieżce leczenia.

Tabela 36. Koszty całkowite leczenia schematem Interfant'06

Ścieżka leczenia	Koszt całkowity [PLN]	Koszt substancji leczniczej [PLN]			
		Asparaginase medac	Oncaspar	Erwinase scenariusz istniejący	Erwinase scenariusz nowy
Asparaginase medac	2 325,16	681,94	1 643,22	0,00	0,00
Asparaginase medac -> Oncaspar	2 325,16	681,94	1 643,22	0,00	0,00
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz istniejący	20 243,78	681,94	821,61	18 740,23	0,00
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz nowy	19 561,71	681,94	821,61	0,00	18 058,16
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz istniejący -> brak leczenia	3 065,24	681,94	821,61	1 561,69	0,00
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz nowy-> brak leczenia	3 008,40	681,94	821,61	0,00	1 504,85
Asparaginase medac -> Oncaspar -> brak leczenia	1 503,55	681,94	821,61	0,00	0,00

Poniższe tabele przedstawiają zużycie zasobów oraz całkowite koszty leczenia przypadające na jednego pacjenta zgodnie ze schematem IntReALL 2010. Schemat ten zakłada klasyfikację pacjentów ze względu na wysoką (HR) oraz standardową (SR) grupę ryzyka. W poniższej tabeli przedstawiono zużycie zasobów uwzględniające stosowany podział. Wielkości dawek przyjęto zgodnie z zalecanymi w schematach leczenia [21,25] i potwierdzonymi praktyką w warunkach polskich w wyniku konsultacji z ekspertami [REDACTED]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

[REDAKTOR]. W kalkulacjach uwzględniono średnią powierzchnię ciała leczonego pacjenta zgodnie z założeniami przyjętymi w rozdziale 2.1. Poniższe wartości zostały wyliczone dla scenariusza podstawowego. W scenariuszu tym założono na podstawie analizy polskich publikacji, że mediana wieku dzieci z ALL wynosi 5 lat [52, 7, 11]. Przy wyliczaniu kosztu jednostkowego asparaginazy przyjęto średni koszt 1 j.m leku Asparaginase medac w wysokości 0,05 PLN oraz średni koszt 1 j.m. produktu leczniczego Oncaspar w wysokości 1,44 PLN. Rozważano koszt podania preparatu Erwinase® w zależności od przyjętego scenariusza zgodnie z wartościami podanymi w rozdziale [1.5.1]. Protokół IntReALL nie zakłada leczenia natywną E.coli asparaginazą.

**Tabela 37. Zużycie zasobów: schemat IntReALL SR oraz IntReALL HR**

Postać L-ASP	Wielkość dawki j.m./m <sup>2</sup> /d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Natywna E. coli L-ASP	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
PEG L-ASP	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Erwinia L-ASP: scenariusz istniejący	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]

Poniższa tabela przedstawia liczbę dawek poszczególnych typów asparaginazy w zależności od ścieżki leczenia. Wybór ścieżki leczenia jest ściśle związany z występowaniem nadwrażliwości, która może pojawić się na każdym etapie leczenia i jest związana z konkretnym typem asparaginazy. Podane wielkości zostały ustalone na podstawie bezpośrednich konsultacji z ekspertami klinicznymi [REDAKTOR]

**Tabela 38. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem IntReALL SR**

Postać L-ASP	Liczba dawek w przypadku leczenia:		
	PEG L-ASP	PEG L-ASP -> Erwinase	PEG L-ASP-> Erwinase > brak leczenia
Natywna E. coli L-ASP	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
PEG L-ASP	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Erwinia L-ASP: scenariusz istniejący	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]

**Tabela 39. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem IntReALL HR**

Postać L-ASP	Liczba dawek w przypadku leczenia:		
	PEG L-ASP	PEG L-ASP -> Erwinase	PEG L-ASP-> Erwinase > brak leczenia
Natywna E.coli L-ASP	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
PEG L-ASP	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Erwinia L-ASP: scenariusz istniejący	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]

Całkowity koszt leczenia jednego pacjenta schematem IntReALL jest uzależniony od ścieżki chemioterapii, która jest ustalana w zależności od występowania nadwrażliwości, na konkretny typ asparaginazy. Oprócz

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

całkowitego kosztu przedstawiono także koszty asparaginaz (produktów leczniczych: Oncaspar, Erwinase®) w każdej możliwej ścieżce leczenia. W kalkulacjach koniecznym warunkiem było uwzględnienie odsetka pacjentów kwalifikujących się do grupy wysokiego ryzyka. [REDACTED]

Tabela 40. Koszty całkowite leczenia schematem IntReALL.

Ścieżka leczenia	Koszt całkowity [PLN]	Koszt substancji leczniczej: [PLN]			
		Asparaginase medac	Oncaspar	Erwinase scenariusz istniejący	Erwinase scenariusz nowy
Oncaspar	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oncaspar -> Erwinase scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oncaspar -> Erwinase scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oncaspar -> Erwinase scenariusz istniejący -> brak leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oncaspar -> Erwinase scenariusz nowy -> brak leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oncaspar -> brak leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej rozważono schemat EsPhALL stosowany w grupie pacjentów (dzieci < 18 r.ż.) z chromosomem Philadelphia (Ph+). Schemat EsPhALL wyróżnia 3 fazy leczenia: indukcję, konsolidację oraz reindukcję. Wielkości dawek przyjęto zgodnie z zalecanymi w schematach leczenia [1] i potwierdzonymi praktyką w warunkach polskich ([REDACTED]).

W kalkulacjach uwzględniono średnią powierzchnię ciała leczonego pacjenta zgodnie z założeniami przyjętymi w rozdziale 2.1. Poniższe wartości zostały wyliczone dla scenariusza podstawowego. W scenariuszu tym założono na podstawie analizy polskich publikacji, że mediana wieku dzieci z ALL wynosi 5 lat [52, 7, 11]. Przy wyliczaniu kosztu jednostkowego asparaginazy przyjęto średni koszt 1 j.m. leku Asparaginase Medac w wysokości 0,05 PLN oraz średni koszt 1 j.m. produktu leczniczego Oncaspar w wysokości 1,44 PLN. Rozważano koszt podania preparatu Erwinase® w zależności od rozważanego scenariusza zgodnie z wartościami podanymi w rozdziale [1.5.1].

Tabela 41. Zużycie zasobów: schemat EsPhALL

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m <sup>2</sup> /d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Natywna E. coli L-ASP	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Konsolidacja Blok 1-3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Reindukcja (protokół II)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PEG L-ASP	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Konsolidacja Blok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Reindukcja (protokół II)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Erwinia L-ASP:	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

scenariusz istniejący	Konsolidacja Blok 1	■	■	■
	Reindukcja (protokół II)	■	■	■
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	Indukcja	■	■	■
	Konsolidacja Blok 1	■	■	■
	Reindukcja (protokół II)	■	■	■

Poniższa tabela przedstawia liczbę dawek poszczególnych typów asparaginazy w zależności od ścieżki leczenia. Wybór ścieżki leczenia jest ściśle związany z występowaniem nadwrażliwości, która może pojawić się na każdym etapie leczenia i jest związana z konkretnym typem asparaginazy. ■■■■■

Tabela 42. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem EsPhALL.

Postać L-ASP	Etap leczenia	Liczba dawek w przypadku leczenia:			
		natywna E. coli L-ASP	natywna E. coli L-ASP ->PEG L-ASP	natywna E. coli L-ASP, ->PEG L-ASP ->Erwinase	natywna E. coli L-ASP, ->PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia
Natywna E. coli L-ASP	Indukcja	■	■	■	■
	Konsolidacja Blok 1-3	■	■	■	■
	Reindukcja (protokół II)	■	■	■	■
PEG L-ASP	Indukcja	■	■	■	■
	Konsolidacja Blok 1	■	■	■	■
	Reindukcja (protokół II)	■	■	■	■
Erwinia L-ASP: scenariusz istniejący	Indukcja	■	■	■	■
	Konsolidacja Blok 1	■	■	■	■
	Reindukcja (protokół II)	■	■	■	■
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	Indukcja	■	■	■	■
	Konsolidacja Blok 1	■	■	■	■
	Reindukcja (protokół II)	■	■	■	■

Przedstawiono również całkowite koszty leczenia przypadające na jednego pacjenta w schemacie EsPhALL. Koszt ten jest uzależniony od ścieżki chemioterapii, która jest ustalana w zależności od występowania nadwrażliwości na dany typ asparaginazy. Oprócz całkowitego kosztu przedstawiono także koszty asparaginaz (produktów leczniczych: Asparaginase medac, Oncaspar, Erwinase®) w każdej możliwej ścieżce leczenia.

Tabela 43. Koszty całkowite leczenia schematem EsPhALL.

Ścieżka leczenia	Koszt	Koszt substancji leczniczej: [PLN]
------------------	-------	------------------------------------

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

	całkowity [PLN]	Asparaginase medac	Oncaspar	Erwinase scenariusz istniejący	Erwinase scenariusz nowy
Asparaginase medac	7 393,66	7 393,66	0,00	0,00	0,00
Asparaginase medac -> Oncaspar	9 739,44	1 516,65	8 222,79	0,00	0,00
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz istniejący	87 409,08	1 516,65	3 837,30	82 055,12	0,00
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz nowy	84 422,62	1 516,65	3 837,30	0,00	79 068,66
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz istniejący -> brak leczenia	9 261,34	1 516,65	3 837,30	3 907,39	0,00
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase scenariusz nowy-> brak leczenia	9 119,13	1 516,65	3 837,30	0,00	3 765,17
Asparaginase medac -> Oncaspar -> brak leczenia	5 353,95	1 516,65	3 837,30	0,00	0,00

W populacji dorosłych pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną stosuje się protokół PALG ALL6. Strategia leczenia ALL wyznaczona jest w oparciu o wiek chorego oraz rozpoznanie podtypu ALL z obecnością chromosomu Philadelphia (BCR-ABL). Obowiązują 4 protokoły leczenia: PALG ALL Ph(+) > 55 r.ż., PALG ALL Ph(+) < 55 r.ż., PALG ALL Ph(-) > 55 r.ż. oraz PALG ALL Ph(-) < 55 r.ż.) [8,28]. Pacjenci, u których nie zdefiniowano chromosomu Philadelphia (Ph-) w leczeniu indukcyjnym otrzymują pegylowaną formę L-asparaginazy. Pacjenci <55 r.ż. w konsolidacji kontynuują leczenie PEG-asparaginazą, a w przypadku nadwrażliwości na tę postać lub w wyniku wystąpienia cichej inaktywacji zostaje zastosowana Erwinia L-asparaginaza. [REDACTED]

[REDACTED] W kalkulacjach uwzględniono średnią powierzchnię ciała lezonego dorosłego pacjenta (rozdział [2.1]). Przy wyliczaniu kosztu jednej dawki asparaginazy przyjęto średni koszt 1 j.m. Asparaginase medac w wysokości 0,05 PLN oraz średni koszt 1 j.m. Oncasparu w wysokości 1,44 PLN. Rozważano koszt podania produktu leczniczego Erwinase® w zależności od scenariusza analizy zgodnie z wartościami podanymi w rozdziale [1.5.1].

Tabela 44. Zużycie zasobów schemat PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż.

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m <sup>2</sup> /d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
PEG L-ASP	Indukcja I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Konsolidacja II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Erwinia L-ASP: scenariusz istniejący	Indukcja I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Konsolidacja II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	Indukcja I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Konsolidacja II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Liczba dawek poszczególnych typów asparaginazy zależy od ścieżki leczenia, która jest uzależniona od możliwego występowania nadwrażliwości lub cichej inaktywacji związanej z konkretnym typem asparaginazy. Podane wielkości zostały ustalone zgodnie ze schematami leczenia [14] oraz w wyniku konsultacji z ekspertem klinicznym (██████████).

**Tabela 45. Liczba dawek asparaginazy podczas leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż.**

Postać L-ASP	Etap leczenia	Liczba dawek w przypadku leczenia:		
		PEG L-ASP	PEG L-ASP -> Erwinase	PEG L-ASP -> Erwinase -> brak leczenia
PEG L-ASP	Indukcja I	█	█	█
	Konsolidacja II	█	█	█
Erwinia L-ASP: scenariusz istniejący	Indukcja I	█	█	█
	Konsolidacja II	█	█	█
Erwinia L-ASP: scenariusz nowy	Indukcja I	█	█	█
	Konsolidacja II	█	█	█

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite koszty leczenia jednego pacjenta schematem PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż. Koszt ten jest uzależniony od ścieżki chemioterapii. Oprócz całkowitego kosztu przedstawiono także koszty asparaginaz (produktów leczniczych: Oncaspar oraz Erwinase®) w każdej możliwej ścieżce leczenia.

**Tabela 46. Całkowite koszty leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż.**

Ścieżka leczenia	Koszt całkowity [PLN]	Koszt substancji leczniczej: [PLN]			
		Asparaginase medac	Oncaspar	Erwinase scenariusz istniejący	Erwinase scenariusz nowy
Oncaspar	7 549,65	0,00	7 549,65	0,00	0,00
Oncaspar -> Erwinase scenariusz istniejący	148 533,62	0,00	5 033,10	143 500,53	0,00
Oncaspar -> Erwinase scenariusz nowy	143 310,81	0,00	5 033,10	0,00	138 277,71
Oncaspar -> Erwinase scenariusz istniejący -> brak leczenia	16 991,47	0,00	5 033,10	11 958,38	0,00
Oncaspar -> Erwinase scenariusz nowy -> brak leczenia	16 556,24	0,00	5 033,10	0,00	11 523,14
Oncaspar -> brak leczenia	5 033,10	0,00	5 033,10	0,00	0,00

Pacjenci, u których nie zdefiniowano chromosomu Philadelphia (Ph-) rozpoczynają leczenie od pegylowanej formy L-asparaginazy. ██████████

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Tabela 47. Zużycie zasobów schemat PALG ALL6 Ph(-) >55 r.ż.

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m2/d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
PEG L-ASP	Indukcja I	█	█	█

Liczba dawek asparaginazy podczas leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) >55 r.ż. została podana zgodnie ze schematem leczenia [14] oraz w wyniku konsultacji z ekspertem klinicznym (█).

Tabela 48. Liczba dawek asparaginazy podczas leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) >55 r.ż.

Postać L-ASP	Etap leczenia	Ilość dawek w przypadku leczenia:		
		PEG L-ASP	PEG L-ASP -> Erwinase	PEG L-ASP -> Erwinase -> brak leczenia
PEG L-ASP	Indukcja I	█	█	█

Całkowite koszty leczenia jednego pacjenta schematem PALG ALL6 Ph(-) >55 r.ż. przedstawiono poniżej.

Tabela 49. Całkowite koszty leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) >55 r.ż.

Ścieżka leczenia	Koszt całkowity [PLN]	Koszt substancji leczniczej: [PLN]			
		Asparaginase medac	Oncaspar	Erwinase scenariusz istniejący	Erwinase scenariusz nowy
Oncaspar	2 516,55	0,00	2 516,55	0,00	0,00

W grupie dorosłych pacjentów >55 r.ż. asparaginazę podaje się tylko w konsolidacji. Na każdym jej etapie (Konsolidacja I, Konsolidacja III, Konsolidacja V) pacjenci otrzymują 1 dawkę natywnej E.coli Asparaginazy. Wielkości dawek zostały ustalone zgodnie ze schematami leczenia [14] oraz w wyniku konsultacji z ekspertem klinicznym (█).

W kalkulacjach uwzględniono średnią powierzchnię ciała leczonego dorosłego pacjenta (rozdział [2.1]). Przy wyliczaniu kosztu jednostkowego jednej dawki asparaginazy przyjęto średni koszt 1 j.m. Asparaginase medac w wysokości 0,05 PLN.

Tabela 50. Zużycie zasobów schemat PALG ALL6 Ph(+) >55 r.ż.

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m2/d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Natywna L-ASP	Konsolidacja I	█	█	█
	Konsolidacja III	█	█	█
	Konsolidacja V	█	█	█

Jedyna rozważana w tym wypadku ścieżka chemioterapii zakłada stosowanie wyłącznie leku Asparaginase medac. Koszt całkowity leczenia 1 pacjenta powyżej 55 roku życia schematem PALG ALL6: Ph(+) wynosi 2 610,92 PLN.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

W grupie dorosłych pacjentów <55 roku życia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których występuje chromosom Philadelphia (Ph+) nie stosuje się leczenia żadną postacią asparaginazy.

## 1.7.Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet

W tabeli poniżej zaprezentowano parametry analizy wpływu na budżet.

**Tabela 51. Parametry analizy wpływu na budżet**

Paramter	Wartość
Średnia liczba nowych zachorowań na ALL wśród dzieci	■
Średnia liczba nowych zachorowań na ALL wśród dorosłych	■
Średnia liczba pacjentów leczonych natywną postacią asparaginazy	■
Średnia liczba pacjentów leczonych pegylowaną postacią asparaginazy	■
Średnia liczba pacjentów leczonych Erwinase®	■
Średnia liczba dorosłych pacjentów leczonych natywną postacią asparaginazy	■
Średnia liczba dorosłych pacjentów leczonych Erwinase®	■
Procent dorosłych pacjentów, u których wykonuje się monitorowanie poziomu przeciwciał anty - asparaginazy	■
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją na natywną E. coli asparaginazę	■
Średnia liczba pacjentów, u których kryzantaspaza może być zastosowana (populacja docelowa), w pierwszym roku wykonania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy	■
Średnia liczba pacjentów, u których kryzantaspaza może być zastosowana (populacja docelowa), w drugim roku wykonania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy	■
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją na PEG - asparaginazę	■
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją na Erwinase®	■
Odsetek pacjentów leczonych pegylowaną postacią L-asparaginazy w schemacie IntReALL	■
Odsetek pacjentów leczonych kryzantaspazą w schemacie IntReALL	■
Liczba pacjentów z ALL <1 r.ż. (leczonych Interfant'06)	■
Odsetek pacjentów poniżej 18 roku życia z Ph (+) (leczeni EsPhALL)	■
Odsetek pacjentów dorosłych z Ph(-) < 55 r.ż.	■
Odsetek pacjentów dorosłych z Ph(-) > 55 r.ż.	■
Cena jednostkowa preparatu Erwinia L-asparaginasum - 100 j.m. w ramach importu docelowego [PLN]	0,34
Cena jednostkowa preparatu Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę [PLN]	■
Cena jednostkowa preparatu Asparaginasum [PLN]	0,05
Cena jednostkowa preparatu Pegasparagasum [PLN]	1,44
Średnia powierzchnia ciała 5-letniego dziecka [m <sup>2</sup> ]	0,76
Średnia powierzchnia ciała 4-letniego dziecka [m <sup>2</sup> ]	0,70
Średnia powierzchnia ciała 9-letniego dziecka [m <sup>2</sup> ]	1,05



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Paramter	Wartość
Średnia powierzchnia ciała noworodka [m <sup>2</sup> ]	0,23
Średnia powierzchnia ciała osoby dorosłej [m <sup>2</sup> ]	1,75
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do grupy wysokiego ryzyka (HR) w schemacie ALL IC-BFM- 2009	■
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do grupy wysokiego ryzyka (HR) w schemacie IntReALL	■
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzane jest badanie w celu wykrycia cichej inaktywacji- pierwszy rok przeprowadzenia badania	40%
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzane jest badanie w celu wykrycia cichej inaktywacji- drugi rok przeprowadzenia badania	80%

## 1.8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

### 1.8.1. Analiza podstawowa

W analizie podstawowej przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie produktem leczniczym Erwinase®, w scenariuszu istniejącym (kryzantaspaza finansowana zgodnie z katalogiem 1t) [23,61] oraz nowym (w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Erwinase® zgodnie z katalogiem 1n) [22,61] w latach 2015-2017.

**Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet: wydatki płatnika publicznego.**

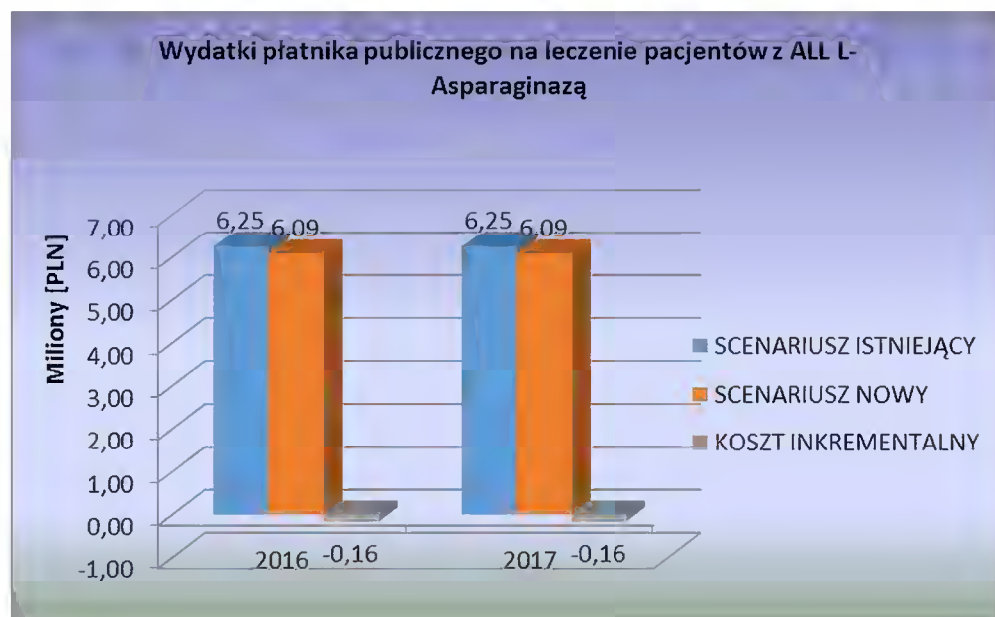
Scenariusz	2015 (stan obecny)	2016	2017
<b>Koszty całkowite [PLN]</b>			
Scenariusz istniejący	6 245 775,56	6 245 775,56	6 245 775,56
Scenariusz nowy	0,00	6 087 639,31	6 087 639,31
Koszt inkrementalny	-	-158 136,25	-158 136,25
<b>Koszt refundacji produktu Erwinase® [PLN]</b>			
Scenariusz istniejący	4 344 904,58	4 344 904,58	4 344 904,58
Scenariusz nowy	0,00	4 186 768,33	4 186 768,33
Koszt inkrementalny	-	-158 136,25	-158 136,25

W przypadku wprowadzenia finansowania produktu Erwinase® ze środków płatnika publicznego w ramach Katalogu leków refundowanych w chemioterapii roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia byłyby mniejsze o 158 tys. PLN w 2016 oraz 2017 roku. w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” (kryzantaspaza dostępna w ramach importu docelowego). Koszt refundacji produktu Erwinase® oszacowano na 4,19 mln PLN w 2016 oraz 2017 roku. W scenariuszu istniejącym koszt ten wynosi 4,34 mln PLN.

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia finansowania produktu Erwinase® ze środków płatnika publicznego w latach 2016-2017, została przedstawiona na poniższym wykresie.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Wykres 1. Wyniki analizy podstawowej wpływu refundacji produktu Erwinase® na system ochrony zdrowia



W ramach tego wariantu analizy rozpatrzono również scenariusz, w którym w warunkach polskich wykonywane jest rutynowo badanie oceniające aktywność L-Asparaginazy.

Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet: wydatki płatnika publicznego (scenariusz nowy z przeprowadzeniem badania oceniającego aktywność L-Asparaginazy)

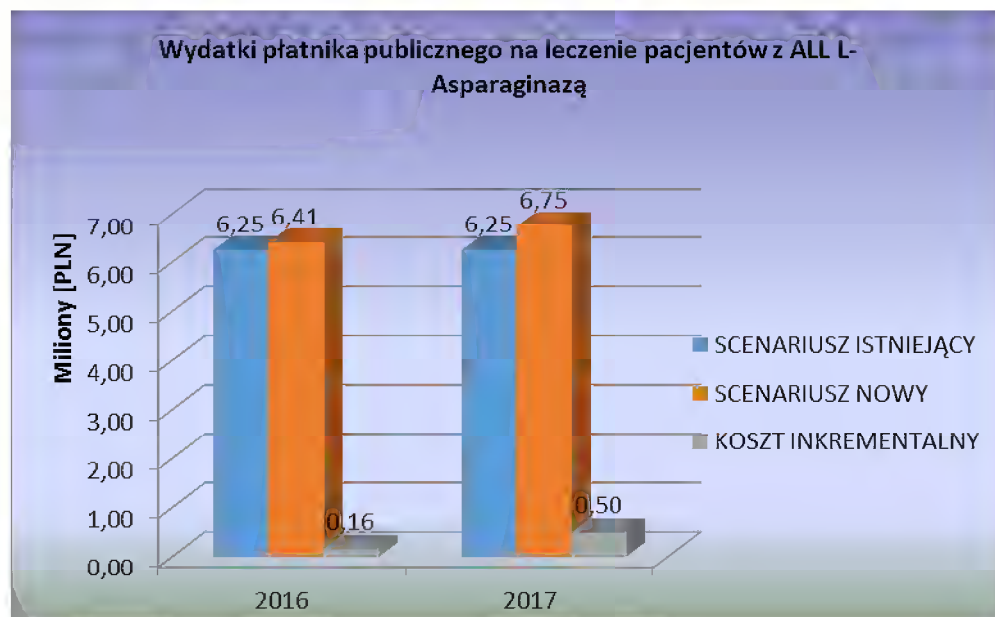
Scenariusz	2015 (stan obecny)	2016	2017
<b>Koszty całkowite [PLN]</b>			
Scenariusz istniejący	6 245 775,56	6 245 775,56	6 245 775,56
Scenariusz nowy	0,00	6 405 403,03	6 746 559,69
Koszt inkrementalny	-	159 627,48	500 784,14
<b>Koszt refundacji produktu Erwinase® [PLN]</b>			
Scenariusz istniejący	4 344 904,58	4 344 904,58	4 344 904,58
Scenariusz nowy	0,00	4 483 132,59	4 804 354,14
Koszt inkrementalny	-	138 228,01	459 449,56

W przypadku wprowadzenia finansowania produktu Erwinase® ze środków płatnika publicznego roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia byłyby większe o 160 tys. PLN w 2016 oraz zwiększyłyby się o 501 tys. PLN w 2017 roku, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. Koszt refundacji produktu Erwinase® oszacowano na 4,48 mln PLN w 2016 oraz 4,80 mln PLN w 2017 roku. W scenariuszu istniejącym koszt ten wynosi 4,34 mln PLN.

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia finansowania produktu Erwinase® ze środków płatnika publicznego, wariant ze standardowym wykonywaniem badania określającego aktywność L-asparaginazy w latach 2016-2017, została przedstawiona na poniższym wykresie.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Wykres 2. Wyniki analizy podstawowej wpływu refundacji produktu Erwinase® na system ochrony zdrowia (scenariusz nowy z przeprowadzeniem badania oceniającego aktywność L-Asparaginazy)



### 1.8.1. Analiza podstawowa – wariant dodatkowy

W wariantcie dodatkowym analizy rozważono hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase®. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiają się w tym wariantcie następująco:

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: wydatki płatnika publicznego – wariant dodatkowy

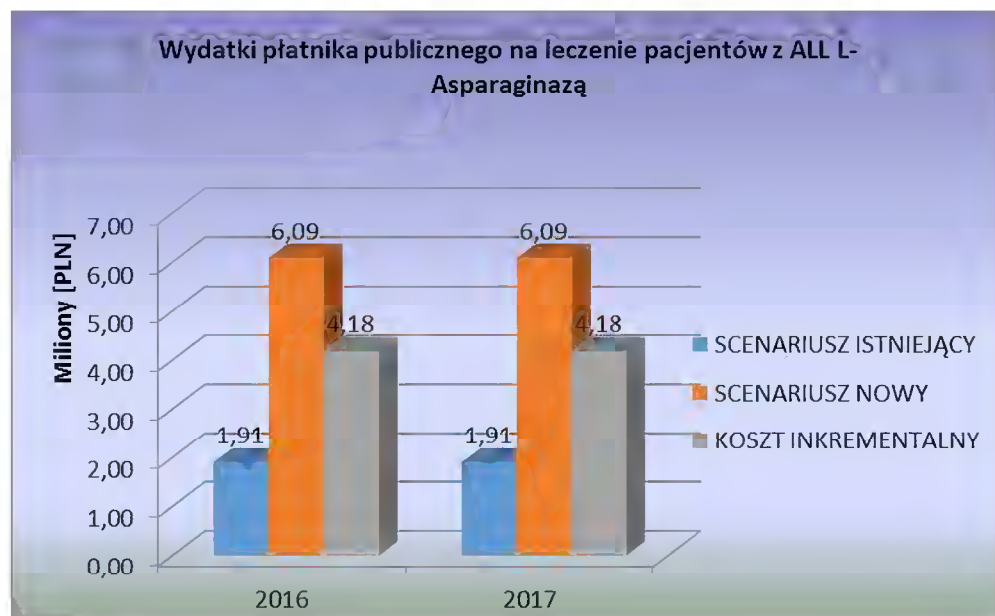
Scenariusz	2015 (stan obecny)	2016	2017
<b>Koszty całkowite [PLN]</b>			
Scenariusz istniejący	1 905 713,12	1 905 713,12	1 905 713,12
Scenariusz nowy	0,00	6 087 639,31	6 087 639,31
Koszt inkrementalny	-	4 181 926,19	4 181 926,19
<b>Koszt refundacji produktu Erwinase® [PLN]</b>			
Scenariusz istniejący	0,00	0,00	0,00
Scenariusz nowy	0,00	4 186 768,33	4 186 768,33
Koszt inkrementalny	-	4 186 768,33	4 186 768,33

W przypadku wprowadzenia finansowania produktu Erwinase® ze środków płatnika publicznego roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o 4,18 mln PLN w 2016 oraz 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu braku refundacji kryzantaspazy. Koszt refundacji produktu Erwinase® oszacowano na 4,19 mln PLN w 2016 oraz 2017 roku. W scenariuszu istniejącym, w którym rozważamy hipotetyczną sytuację z brakiem dostępności produktu Erwinase® nie występują oczywiście żadne koszty związane z jego refundacją.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ finansowania produktu Erwinase® w latach 2016-2017, została przedstawiona na poniższym wykresie.

**Wykres 3. Wyniki analizy podstawowej wpływu refundacji produktu Erwinase® na system ochrony zdrowia- wariant dodatkowy.**



W ramach tego wariantu analizy rozpatrzono również scenariusz, w którym w warunkach polskich wykonywane jest rutynowo badanie oceniające aktywność L-Asparaginazy.

**Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: wydatki płatnika publicznego – wariant dodatkowy (scenariusz nowy z przeprowadzeniem badania oceniającego aktywność L-Asparaginazy).**

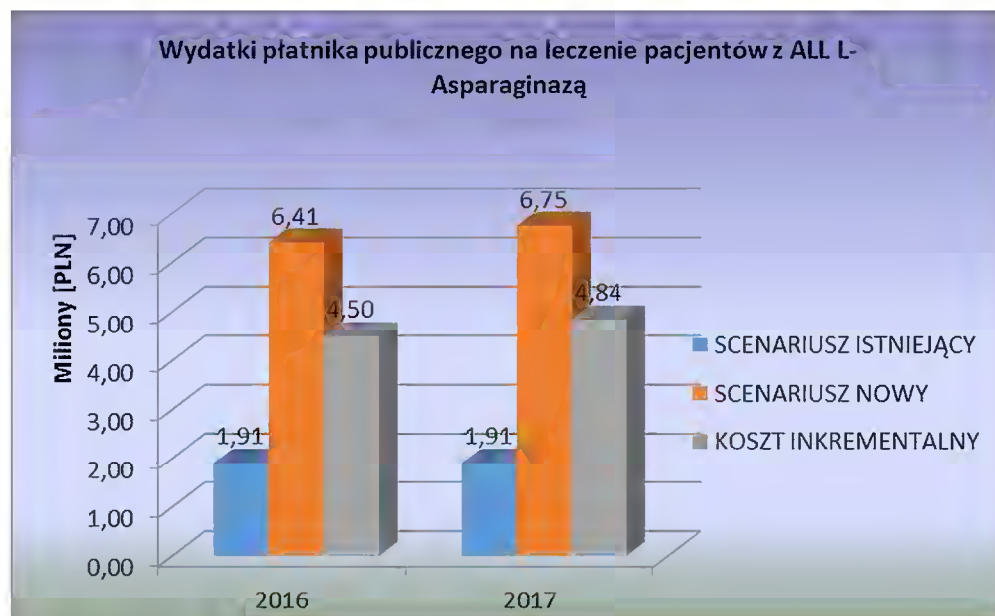
Scenariusz	2015 (stan obecny)	2016	2017
<b>Koszty całkowite [PLN]</b>			
Scenariusz istniejący	1 905 713,12	1 905 713,12	1 905 713,12
Scenariusz nowy	0,00	6 405 403,03	6 746 559,69
Koszt inkrementalny	-	4 499 689,91	4 840 846,58
<b>Koszt refundacji produktu Erwinase® [PLN]</b>			
Scenariusz istniejący	0,00	0,00	0,00
Scenariusz nowy	0,00	4 483 132,59	4 804 354,14
Koszt inkrementalny	-	4 483 132,59	4 804 354,14

W przypadku wprowadzenia finansowania produktu Erwinase® ze środków płatnika publicznego roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o 4,50 mln PLN w 2016 oraz 4,84 mln PLN w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu braku refundacji kryzantaspazy. Koszt refundacji produktu Erwinase® oszacowano na 4,48 mln PLN w 2016 oraz 4,80 mln PLN w 2017 roku. W scenariuszu istniejącym, w którym rozważamy hipotetyczną sytuację z brakiem dostępności produktu Erwinase® nie występują oczywiście żadne koszty związane z jego refundacją.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ finansowania produktu Erwinase® w latach 2016-2017, została przedstawiona na poniższym wykresie.

**Wykres 4. Wyniki analizy podstawowej wpływu refundacji produktu Erwinase® na system ochrony zdrowia- wariant dodatkowy (scenariusz nowy z przeprowadzeniem badania oceniającego aktywność L-Asparaginazy).**



### 1.8.2. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek lub wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

#### 1.8.2.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Wielkość populacji docelowej wśród pacjentów chorych na ALL <18 roku życia w analizie scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oszacowana została w oparciu o wartości podane w ankietach przez ekspertów klinicznych [24]. Odpowiednio dla wariantu minimalnego i maksymalnego przyjęto najniższe i najwyższe wartości wskazane przez ankietowanych.

**Tabela 56. Liczba pacjentów rozpoczynająca terapię poszczególnymi typami L-asparaginazy: scenariusz minimalny i maksymalny.**

Rodzaj L-ASP	Populacja dzieci			Populacja dorosłych		
	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Natywna E. coli L-ASP	■	■	■	■	■	■
PEG L-ASP	■	■	■	■	■	■
Erwinia L-ASP	■	■	■	■	■	■

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

#### **1.8.2.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych**

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej w horyzoncie 2 lat przy uwzględnieniu rozważanej perspektywy (płatnik publiczny) w wariacie z uwzględnieniem badania określającego poziom L-asparaginazy oraz w przypadku braku tego badania.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Tabela 57. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Scenariusz	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
	<b>Koszty całkowite</b>					
Analiza podstawowa	6 245 775,56	6 245 775,56	6 087 639,31	6 087 639,31	-158 136,25	-158 136,25
Scenariusz minimalny	4 251 775,90	4 251 775,90	4 154 622,55	4 154 622,55	-97 153,36	-97 153,36
Scenariusz maksymalny	8 197 477,46	8 197 477,46	7 983 642,51	7 983 642,51	-213 834,95	-213 834,95
	<b>Wydatki płatnika publicznego na refundację produktu Erwinase®</b>					
Analiza podstawowa	4 344 904,58	4 344 904,58	4 186 768,33	4 186 768,33	-158 136,25	-158 136,25
Scenariusz minimalny	2 669 356,76	2 669 356,76	2 572 203,40	2 572 203,40	-97 153,36	-97 153,36
Scenariusz maksymalny	5 875 265,53	5 875 265,53	5 661 430,58	5 661 430,58	-213 834,95	-213 834,95

Tabela 58. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych: warianty z uwzględnieniem badania oceniającego poziom L-asparaginazy.

Scenariusz	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
	<b>Koszty całkowite</b>					
Analiza podstawowa	6 245 775,56	6 245 775,56	6 405 403,03	6 746 559,69	159 627,48	500 784,14
Scenariusz minimalny	4 251 775,90	4 251 775,90	4 438 632,94	4 746 452,05	186 857,03	494 676,15
Scenariusz maksymalny	8 197 477,46	8 197 477,46	8 361 609,94	8 762 502,77	164 132,48	565 025,32

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Scenariusz	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
	<b>Wydatki płatnika publicznego na refundację produktu Erwinase®</b>					
Analiza podstawowa	4 344 904,58	4 344 904,58	4 483 132,59	4 804 354,14	138 228,01	459 449,56
Scenariusz minimalny	2 669 356,76	2 669 356,76	2 833 911,79	3 120 857,85	164 555,03	451 501,09
Scenariusz maksymalny	5 875 265,53	5 875 265,53	6 019 513,43	6 402 054,19	144 247,90	526 788,66

Tabela 59. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych: wariant dodatkowy zakładający hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase®.

Scenariusz	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
	<b>Koszty całkowite</b>					
Analiza podstawowa	1 905 713,12	1 905 713,12	6 087 639,31	6 087 639,31	4 181 926,19	4 181 926,19
Scenariusz minimalny	1 584 767,51	1 584 767,51	4 154 622,55	4 154 622,55	2 569 855,04	2 569 855,04
Scenariusz maksymalny	2 329 334,37	2 329 334,37	7 983 642,51	7 983 642,51	5 654 308,14	5 654 308,14
	<b>Wydatki płatnika publicznego na refundację produktu Erwinase®</b>					
Analiza podstawowa	0,00	0,00	4 186 768,33	4 186 768,33	4 186 768,33	4 186 768,33
Scenariusz minimalny	0,00	0,00	2 572 203,40	2 572 203,40	2 572 203,40	2 572 203,40
Scenariusz maksymalny	0,00	0,00	5 661 430,58	5 661 430,58	5 661 430,58	5 661 430,58



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

**Tabela 60. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych: wariant dodatkowy zakładający hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase® z uwzględnieniem badania oceniającego poziom L-asparaginazy.**

Scenariusz	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
	<b>Koszty całkowite</b>					
<b>Analiza podstawowa</b>	1 905 713,12	1 905 713,12	6 405 403,03	6 746 559,69	4 499 689,91	4 840 846,58
<b>Scenariusz minimalny</b>	1 584 767,51	1 584 767,51	4 438 632,94	4 746 452,05	2 853 865,43	3 161 684,54
<b>Scenariusz maksymalny</b>	2 329 334,37	2 329 334,37	8 361 609,94	8 762 502,77	6 032 275,57	6 433 168,40
	<b>Wydatki płatnika publicznego na refundację produktu Erwinase®</b>					
<b>Analiza podstawowa</b>	0,00	0,00	4 483 132,59	4 804 354,14	4 483 132,59	4 804 354,14
<b>Scenariusz minimalny</b>	0,00	0,00	2 833 911,79	3 120 857,85	2 833 911,79	3 120 857,85
<b>Scenariusz maksymalny</b>	0,00	0,00	6 019 513,43	6 402 054,19	6 019 513,43	6 402 054,19

*Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Erwinase® całkowite oszczędności inkrementalne płatnika w porównaniu do oszczędności inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze:

- Wariant bez uwzględnienia badania oceniającego poziom L-asparaginazy
  - o 0,061 mln PLN (39% wzrost wydatków) w roku 2016,
  - o 0,061 mln PLN (39% wzrost wydatków) w roku 2017.
- Wariant z uwzględnieniem badania oceniającego poziom L-asparaginazy
  - o -0,027 mln PLN (17% spadek wydatków) w roku 2016,
  - o 0,006 mln PLN (1% wzrost wydatków) w roku 2017;

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Erwinase® całkowite oszczędności inkrementalne płatnika w porównaniu do oszczędności inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są większe:

- Wariant bez uwzględnienia badania oceniającego poziom L-asparaginazy
  - o 0,056 mln PLN (35% spadek wydatków) w roku 2016,
  - o 0,056 mln PLN (35% spadek wydatków) w roku 2017.
- Wariant z uwzględnieniem badania oceniającego poziom L-asparaginazy
  - o 0,005 mln PLN (3% spadek wydatków) w roku 2016,
  - o 0,064 mln PLN (13% spadek wydatków) w roku 2017;

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Erwinase® całkowite oszczędności inkrementalne płatnika w porównaniu do oszczędności inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze:

- Wariant dodatkowy zakładający hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase®
  - 1,612 mln PLN (39% wzrost wydatków) w roku 2016,
  - 1,612 mln PLN (39% wzrost wydatków) w roku 2017.
- Wariant dodatkowy zakładający hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase® z uwzględnieniem badania oceniającego poziom L-asparaginazy
  - 1,646 mln PLN (37% wzrost wydatków) w roku 2016,
  - 1,679 mln PLN (35% wzrost wydatków) w roku 2017.

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Erwinase® całkowite oszczędności inkrementalne płatnika w porównaniu do oszczędności inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są większe:

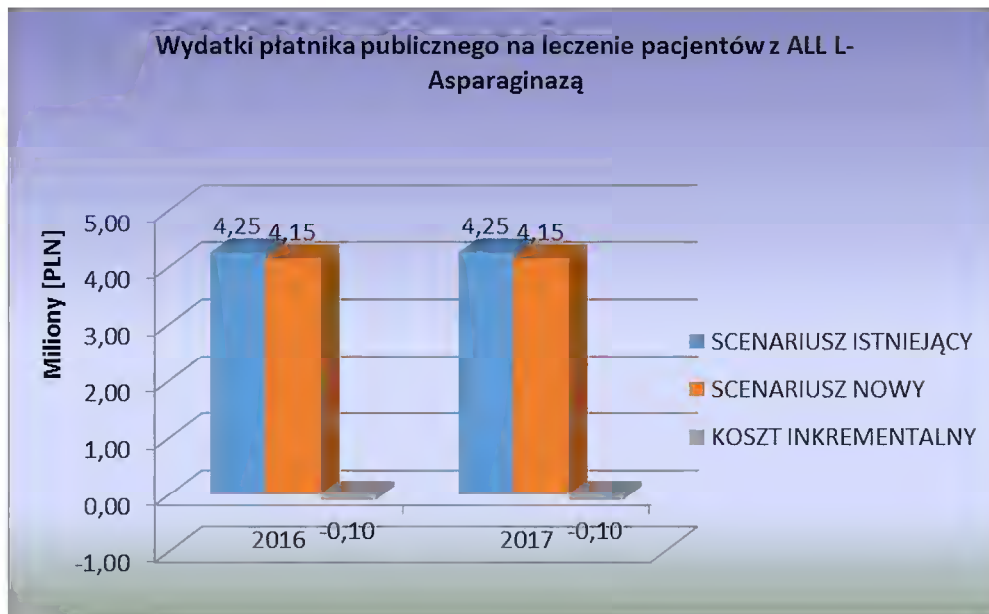
- Wariant dodatkowy zakładający hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase®
  - 1,472 mln PLN (35% spadek wydatków) w roku 2016,
  - 1,472 mln PLN (35% spadek wydatków) w roku 2017.
- Wariant dodatkowy zakładający hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase® z uwzględnieniem badania oceniającego poziom L-asparaginazy

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

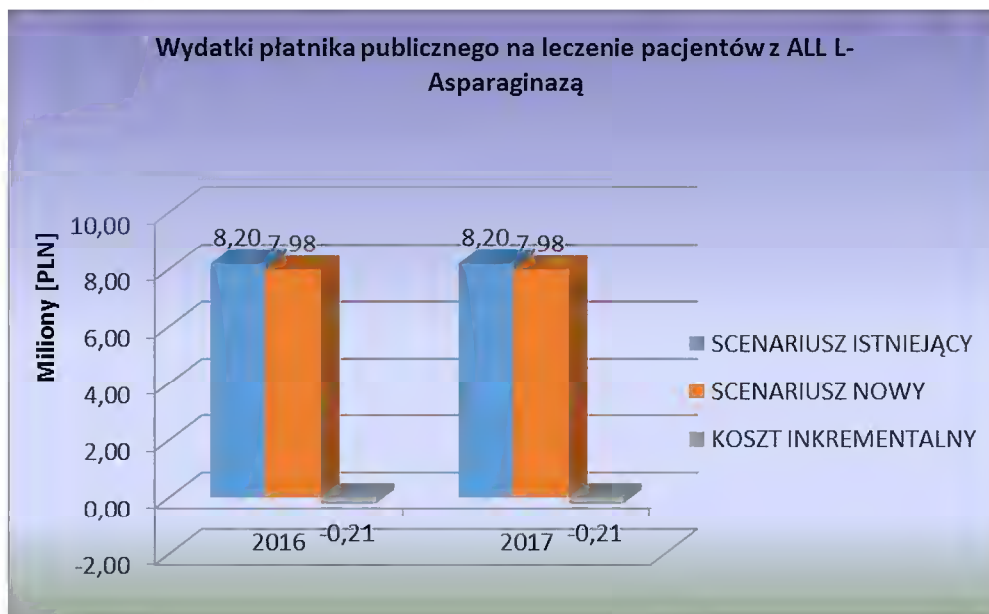
- 1,533 mln PLN (34% spadek wydatków) w roku 2016,
- 1,592 mln PLN (33% spadek wydatków) w roku 2017.

Graficzna prezentacja wyników analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym znajduje się na poniższych wykresach.

**Wykres 5. Wpływ refundacji preparatu Erwinase® na budżet NFZ – wyniki analizy scenariusza minimalnego bez uwzględnienia badania oceniającego poziom L-asparaginazy.**

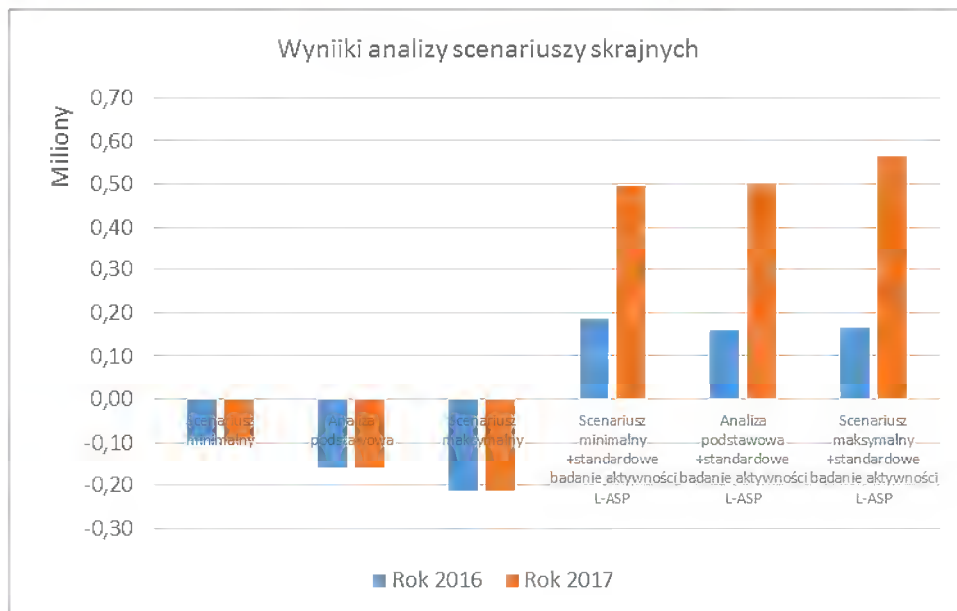


**Wykres 6. Wpływ refundacji preparatu Erwinase® na budżet NFZ – wyniki analizy scenariusza maksymalnego bez uwzględnienia badania oceniającego poziom L-asparaginazy.**



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

**Wykres 7. Wpływ refundacji preparatu Erwinase® na budżet NFZ – wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia wykonywania badania oceniającego poziom L-asparaginazy oraz z wykonaniem badania.**



## 1.9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Erwinase® w ramach nowej grupy limitowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem preparatu produktu leczniczego Erwinase® nie będzie zależę od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego. Obecnie kryzantaspaza jest substancją standardowo stosowaną w Polsce w leczeniu ALL po wystąpieniu nadwrażliwości na inne rodzaje asparaginazy, refundowaną w ramach importu docelowego (Katalog świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne chemioterapia [23]).

### 1.9.1. Aspekty społeczne i etyczne

Populację korzystającą z leczenia produktem leczniczym Erwinase® stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do pegylowanej asparaginazy pochodzącej z E. coli.

Ostra białaczka limfoblastyczna spełnia kryteria choroby ultrazadkiej. W Polsce obowiązująca definicja choroby ultrazadkiej została sprecyzowana między innymi w załączniku 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Zgodnie z tym dokumentem choroba ultrazadka występuje z częstością  $\leq 1$  przypadków na 50 000 osób [63]. Warunki te spełnia populacja docelowa oszacowana w rozdziale [1.3.2].

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości różni się ze względu na dawkowanie, drogę podania, czas leczenia, liczbę iniekcji L-asparaginazy podczas jednej fazy leczenia, podania leku po przerwie w cyklach,

*Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

leczenie towarzyszące oraz zależnie od rodzaju asparaginazy. L-asparaginaza jest ważnym cytostatykiem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej oraz nieziarniczych chłoniaków. Jednocześnie jest lekiem, po zastosowaniu którego obserwuje się reakcje nadwrażliwości u 10–40% pacjentów. Dotyczy to szczególnie pacjentów z chorobami alergicznymi w wywiadzie, którzy otrzymywali większą liczbę kuracji zawierających L-asparaginazę lub gdy wznawiano u nich podawanie tego leku np. z powodu wznowy choroby. L-asparaginaza jest polipeptydem pochodzenia bakteryjnego (*Escherichia coli*, *Erwinia chrysanthemi*) i jest to główna przyczyna jej immunogenności. Aby uniknąć bądź zmniejszyć niepożądane działania L-asparaginazy stworzono nowy produkt pegasparaginazę, w którym L-asparaginazę pochodzenia *E coli* związano z glikolem polietylenowym. Niestety i ta forma leku nie wyeliminowała całkowicie reakcji nadwrażliwości, ale odsetek niekorzystnych zdarzeń jest niższy dla tego leku w porównaniu do L-asparaginazy *E coli*. W trakcie stosowania pegasparaginazy stwierdza się lepszą eliminację asparaginy oraz niższe stężenie przeciwciał przeciwko asparaginazie w stosunku do innych preparatów, co może mieć korzystny wpływ na ostateczny wynik leczenia [26]. Podobnie rzadko pojawia się nadwrażliwość na Erwinia L-asparaginazę, która zależy od tego, w której linii leczenia się pojawia. Podana w trzeciej linii po nadwrażliwości na formę natywną i nadwrażliwości lub cichej inaktywacji w trakcie leczenia formą pegylowaną wynosi ok. 3% [53].

Eksperti w przeprowadzonym badaniu ankietowym byli zgodni, że w wyniku braku możliwości zastosowania produktu Erwinase® u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy pochodzące z *E. coli*, chorzy nie mają możliwości alternatywnego i równie skutecznego leczenia. W takich przypadkach następuje przerwanie terapii lub jest ona kontynuowana wraz ze zmniejszeniem (w stosunku do protokołu leczniczego) liczby dawek asparaginazy, co powoduje pogorszenie wyników leczenia. Erwinia L-asparaginaza jest więc ostatnią szansą dla pacjentów z ALL na efektywne kontynuowanie leczenia asparaginazą [24].

Asparaginaza jest jednym z kluczowych leków stosowanych w leczeniu ALL, zwłaszcza w populacji pediatrycznej [47, 41, 44]. Ze względu na potencjalne toksyczności związane z L-Asparaginazą, a także możliwość wystąpienia cichej inaktywacji skutkującej brakiem właściwego efektu terapeutycznego wskazane jest monitorowanie terapii tym lekiem [9]. Obecnie możliwość monitorowania poziomu L-asparaginazy występuje w Polsce tylko w kilku klinikach m.in. w Klinice Onkologii Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (gdzie prowadzi się pomiar poziomu przeciwciał) oraz w ramach badań naukowych w ośrodku krakowskim (bada się aktywność asparaginazy poprzez pomiar stężenia amoniaku). Jeżeli „cicha inaktywacja” nie jest wykryta, nie ma możliwości zmiany sposobu leczenia, tym samym zmniejsza się efektywność terapii [24].

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego Erwinase® podsumowano w tabeli poniżej.

**Tabela 61. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych**

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	brak
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	korzyść duża dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	nie dotyczy

**Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii**

Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	nie dotyczy (stan obecny zgodnie z którym produkt Erwinase® jest dostępny w ramach importu docelowego; dotyczy hipotetycznej sytuacji z brakiem dostępu do refundacji kryzantaspazy)
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	bez zmian w stosunku do obecnie stosowanych postaci L-asparaginazy
Groźba niezakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach (poza zmianami w odpowiednich Zarządzeniach Prezesa NFZ oraz w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia o liście leków refundowanych)
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego uzyskania jego zgody
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	nie jest wymagana

## 1.10. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Erwinase® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2016-2017).

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” zakładający refundację preparatu Erwinase® zgodnie z Katalogiem 1t świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia Część A [23] oraz „nowy” po zmianie formy refundacji (finansowanie ze środków płatnika publicznego preparatu Erwinase® zgodnie z Katalogiem 1n leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, część A, w ramach nowej grupy limitowej).

W analizie podstawowej przyjęto, że preparat Erwinase® będzie refundowany w ramach wykazu refundowanych leków stosowanych w 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 asparaginazę

*Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (krzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

*pochodzącą z E. coli.*” zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia wydanym na podstawie art. 37 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 [65].

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Erwinase® w leczeniu pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w ramach nowej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie preparatami zawierającymi asparaginazę zmniejszyłyby się o 0,16 mln PLN zarówno w 2016 roku (refundacja począwszy od stycznia 2016 roku) jak i w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. Natomiast w przypadku uwzględnienia standardowego wykonywania badania określającego aktywność L-asparaginazy w warunkach polskich omawiane wydatki NFZ wzrosłyby o 0,16 mln PLN w 2016 roku (refundacja począwszy od stycznia 2016 roku) oraz o 0,50 mln PLN w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu Erwinase® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej w poszczególnych scenariuszach.

**Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach**

Scenariusz	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok refundacji (2016)	II rok refundacji (2017)
<b>Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)</b>		
Analiza podstawowa	-158 136,25	-158 136,25
Scenariusz minimalny	-97 153,36	-97 153,36
Scenariusz maksymalny	-213 834,95	-213 834,95
<b>Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem badania oceniającego poziom L-asparaginazy</b>		
Analiza podstawowa	159 627,48	500 784,14
Scenariusz minimalny	186 857,03	494 676,15
Scenariusz maksymalny	164 132,48	565 025,32

### 1.10.1. Wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Erwinase proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m /fiolkę, stosowanego w leczeniu pacjentów, z ostrą białaczką limfoblastyczną, z rozwiniętą nadwrażliwością (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) w stosunku do pegylowanej asparaginazy pochodzącej z E. coli. [12]. Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Erwinase® przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2016-2017). Założona perspektywa czasowa jest podyktowana stabilną liczbą nowych przypadków C91.0 [25].

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego zgodnie z zarządzeniem nr. 80/2014/DGL Prezesa NFZ refundację produktu leczniczego Erwinase® w leczeniu nowotworów w ramach tzw. importu docelowego w przypadku gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. -

Prawo farmaceutyczne [55] (zgodnie z *Katalogiem świadczeń dodatkowych leczenie szpitalne – chemioterapia* [65]).

- scenariusza „nowego”, w którym produkt leczniczy Erwinase® zostaje wpisany do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (część A) i otrzymuje refundację w ramach wykazu refundowanych leków stosowanych w 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 asparaginazę pochodzącą z *E. coli.*”, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia wydanym na podstawie art. 37 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 [65]. W ramach tego scenariusza rozważono również wariant zakładający (oprócz zmiany sposobu refundacji produktu Erwinase®) również standardowe przeprowadzanie badania określającego aktywność L-asparaginazy, w celu wykrycia u pacjentów cichej inaktywacji.

W analizie przedstawiono także wyniki dla wariantu dodatkowego zakładającego hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase®.

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Erwinase®, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia byłyby niższe o 158 tys. PLN w 2016 roku oraz w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. Koszt refundacji produktu Erwinase® oszacowano na 4,19 mln PLN w 2016 roku oraz w 2017 roku.

Wprowadzenia refundacji produktu Erwinase® wraz ze zmianą praktyki klinicznej w kierunku rutynowego wykonywania badania określającego poziom L-asparaginazy spowoduje nieznaczny wzrost wydatków dla budżetu NFZ (o 160 tys PLN w 2016 roku oraz 501 ty. PLN w 2017 roku). Jednak wzrost ten jest nieporównywalnie niski w stosunku do korzyści jakie wynikną z wprowadzenia refundacji preparatu Erwinase®. Asparaginaza jest bowiem jednym z kluczowych leków stosowanych w leczeniu ALL, zwłaszcza w populacji pediatrycznej. Stosowana jest na różnych etapach, zależnie od protokołu, ale zawsze pojawia się w fazie indukcji i reindukcji, może być również użyta w fazie wczesnej konsolidacji (wczesna intensyfikacja) [47,41,44]. W sytuacji braku możliwości zastosowania kryzantaspazy u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazy pochodzące z *E. coli*, chorzy nie mają możliwości alternatywnego i równie skutecznego leczenia. W takich przypadkach następuje przerwanie terapii lub jest ona kontynuowana wraz ze zmniejszeniem (w stosunku do protokołu leczniczego) liczby dawek asparaginazy, co powoduje pogorszenie wyników leczenia. Erwinia L-asparaginaza jest więc ostatnią szansą dla pacjentów z ALL na efektywne kontynuowanie leczenia asparaginazą.



## 2. ZAŁĄCZNIK

### 2.1. Powierzchnia ciała

Kalkulacja średniej powierzchni ciała, wymaganej przy obliczeniach kosztów stosowania poszczególnych leków w konkretnych schematach leczenia, została obliczona według wzoru Haycocka dla populacji dzieci w zależności od wzrostu i masy ciała:

$$0,024265 \times (\text{waga w kg}^{0,5378}) \times (\text{wzrost w cm}^{0,3964}) \quad (1)$$

Z uwagi na brak informacji dotyczących wzrostu oraz masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [16] informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała dla populacji dzieci odczytano z siatki centylowej, zaprezentowanej w artykule prof. dr hab. med. Mariana Krawczyńskiego z Katedry Pediatrii, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu [48]. Na tej podstawie oszacowano średnią powierzchnię ciała pacjentów w analizowanym wskazaniu. Do dalszych obliczeń przyjęto uśrednioną wartość powierzchni ciała.

Tabela 63. Kalkulacja średniej powierzchni ciała u dzieci

Paramter	Kobiety	Mężczyźni	Źródła danych
Mediana wieku	5	5	[7,11]
Średnia masa ciała [kg]	19	19	[42]
Średni wzrost [cm]	110	111	[42]
Średnia powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	0,7619	0,7646	Kalkulacja na podstawie (1)
Średnia powierzchnia ciała (bez rozróżniania płci) [m <sup>2</sup> ]		0,7633	Własne oszacowanie [przyjęto po 50% kobiet i mężczyzn]

### 2.2. Wyniki badania ankietowego wykorzystane w analizie wpływu na budżet.

Pytanie: Jakie standardy leczenia (protokoły leczenia) są obecnie stosowane w Polsce w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)?

Ekspert	Prorokoły leczenia
Populacja dzieci:	
Ekspert 1	[Redacted]
Ekspert 2	[Redacted]
Ekspert 3	[Redacted]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Ekspert 4	[REDACTED]
Ekspert 5	[REDACTED]
Populacja dorosłych:	
Ekspert 6	[REDACTED]

Pytanie: Proszę podać szacunkową liczbę pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną w Polsce? Jaki odsetek pacjentów/jaka szacunkowa liczba pacjentów stosuje dany typ L-asparaginazy w kolejnych liniach leczenia?

Ekspert	Liczba zachorowań/ rok	Liczba pacjentów leczona:		
		Natywna E.coli L-ASP	PEG L-ASP	Erwinia L-ASP
Populacja dzieci:				
Ekspert 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekspert 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekspert 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekspert 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekspert 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość minimalna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość maksymalna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja dorosłych:				
Ekspert 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dodatkowo niektórzy eksperci osobno uwzględnili odsetek pacjentów leczonych danym typem L-asparaginazy podczas wznowy choroby. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Ekspert	Liczba pacjentów leczona:			Odsetek pacjentów leczonych:		
	Natywna E.coli L-ASP	PEG L-ASP	Erwinia L-ASP	Natywna E.coli L-ASP	PEG L-ASP	Erwinia L-ASP
Populacja dzieci:						
Ekspert 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekspert 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekspert 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekspert 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekspert 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

Populacja dorosłych:

Ekspert 6

### 3. PIŚMIENNICTWO

1. A. Biondi, M. Schrappe, M.G. Valsecchi, M. Aricò et al: EsPhALLEUDRACT-n° 2004-001647-30An open-label study to evaluate the safety and efficacy of IMATINIB with chemotherapy in pediatric patients with Ph+/BCR-ABL+acute lymphoblastic leukemia(Ph+ALL)Amendment n°1/2009 version 01.12.2009  
[https://www.skion.nl/workspace/uploads/protocolamendment01\\_01122009.pdf](https://www.skion.nl/workspace/uploads/protocolamendment01_01122009.pdf)
2. Advani A.S., Lazarus H.M.: Adult Acute Lymphocytic Leukemia: Biology and Treatment, Humana Press 2011, ISBN 978-1-60761-706-8.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych Nelarabina we wskazaniu ICD 10: C91.0 i C83.5. Raport Nr: AOTM-OT-431-31/2014 ws.oceny świadczenia opieki zdrowotnej  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/180/RPT/180\\_RPT\\_OT\\_431\\_31\\_nelarabina\\_C91.0\\_C83.5\\_2014.08.27.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/180/RPT/180_RPT_OT_431_31_nelarabina_C91.0_C83.5_2014.08.27.pdf). data dostępu 2015-06-24
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD kod ICD -10 C.91.0 10 C.91.0 10. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/228/RPT/228\\_RPT\\_OT\\_431\\_28\\_Erwinase\\_C91.0\\_22.11.2013.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/228/RPT/228_RPT_OT_431_28_Erwinase_C91.0_22.11.2013.pdf), data dostępu 2015-06-23.
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L---asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L---asparaginazę produkowaną przez Escherichia coli (kod ICD---10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego..  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/181/REK/RP\\_194\\_2014\\_Erwinaza.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/181/REK/RP_194_2014_Erwinaza.pdf)
7. Badowska Badanie jednośrodkowe; Acta Haematologica Polonica 2011sil W. : Analiza powikłań infekcyjnych u dzieci z ostrą białaczką limfo blastyczną leczonych w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym w Olsztynie, Medical and Biological Sciences, 2014, 28/4, 49-55
8. Billett AL, Curls A., Gelber R.D, Sallan S.E: Allergic Reactions to Erviniaina Asparaginase in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Who Had Previous Allergic Reactions to Escherichia coli Asparaginase. 1992
9. Czogała M.:Ocena przydatności oznaczania poziomu amoniaku w surowicy krwi w trakcie podawania L-asparaginazy u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Kraków 2010.
10. DeAngelo D, The Treatment of Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia, Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:123-30.
11. Derwich K., Zając-Spychała O., Januszkiewicz-Lewandowska D., Dawidowska M., Wachowiak J. : Wyniki leczenia ostrej białaczki limfo blastycznej u dzieci za pomocą protokołu ALL IC BFM 2002. Badanie jednośrodkowe; Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 3, str. 567–572
12. Erwinase®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m /fiolkę. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
13. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, Jakubas B, Palynyczko G, Lewandowski K, Dmoszynska A, Skotnicki A, Nowak K, Holowiecki J; Polish Adult Leukemia Group. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). Ann Hematol. 2006 Oct;85(10):717-22. Epub 2006 Jul 11.
14. Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. Krzakowski M, Warzocha K. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Tom 2, str. 813-822. Gdańsk 2013. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_2013\\_tom2\\_ksiazka\\_2\\_NUC\\_ostre\\_bialaczki.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_ostre_bialaczki.pdf)
15. Główny Urząd Statystyczny. Ludność według płci, wieku, województw i powiatów. Stan w dniu 2014-12-31. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>, data dostępu 2015-06-23.

*Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

17. Hołowiecki J Giebel S. Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne. W: Krzakowski M, Jędrzejczak W, Kowalczyk J. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Tom 2, s. 640-652. Gdańsk 2012
  18. Hunger S, Lu X, Devidas M, i wsp. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group J Clin Oncol 30:1663-1669.
  19. INTERFANT-06, International Collaborative Treatment Protocol For Infants Under One Year With Acute Lymphoblastic Or Biphenotypic Leukemia. <http://www.oncomip.org/>
  20. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015. <http://nfz.gov.pl/infz/informator-o-zawartych-umowach/>
  21. IntReALL HR 2010, IBFM Interim meeting - Thalwill 7-9 Feb 2014, <http://www.eortc.org/sites/default/files/IntReALL%20HR%20slides%20sat%20morning%20Prague.pdf>.
  22. Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, Załącznik do zarządzenia nr 37/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 lipca 2015 r. (Załącznik nr 1n do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.)
  23. Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Część A: substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP. Załącznik nr 1t do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
- 
25. Kowalczyk J, Ostro białaczka limfoblastyczna: Krzakowski M red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Via Medica 2011
  26. Kowalczyk J.R, Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej, skrypt dla lekarzy [http://eu.cmkp.edu.pl/diagnks/dok\\_eu/Onkologia\\_i\\_hematologia.pdf](http://eu.cmkp.edu.pl/diagnks/dok_eu/Onkologia_i_hematologia.pdf)
  27. Krajowy Rejestr Nowotworów; <http://onkologia.org.pl/raporty/>, data dostępu 2015-06-30
  28. Krawczyk-Kuliś M., Kyrz-Krzemień S. : Ostro białaczka limfoblastyczna – postępy w diagnostyce i leczeniu u dorosłych, © Borgis Postępy Nauk Medycznych 7/2011, s. 585-591
  29. Mały E, Przyborska M, Derwich K, Zmiany cytogenetyczne a pozostałe czynniki prognostyczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną – badanie jednoośrodkowe, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, nr 3, str. 507–512
  30. Moghrabi A., Levy D.E., Asselin B., Barr R., Clavell L. et al: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia; BLOOD, FEBRUARY 2007, NUMBER 3.
  31. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, i wsp. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000, Leukemia (2010) 24, 265–284.
  32. Müller HJ, Löning L, Horn A et al.: Pegylated asparaginase (Oncospar) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. Br J Haematol 2000; 110: 379-384.
  33. NFZ, informacje uzyskane w wyniku bezpośrednich konsultacji.
  34. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
  35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42)
  36. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. J Pediatr Hematol Oncol. 2004; 26:217-226.
  37. Pession A, Valsecchi MG, Masera G, et al. Long-Term Results of a Randomized Trial on Extended Use of High Dose L-Asparaginase for Standard Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, J Clin Oncol 2005; 23:7161-7167.
  38. Piątkowska-Jakubas B, Krawczyk-Kuliś M, Giebel S; Adamczyk-Cioch M, Czyż A, Lech-Marańda E, Paluszewska M, Pałynyczko G, Piszcz J, Hołowiecki J. Stosowanie L-asparaginazy w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. Pol Arch Med Wewn. 2008; 118 (11): 664-669

*Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

39. Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, Goekbuget N, Schrappe M, Pui CH. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer*. 2011 Jan 15;117(2):238-49
40. Plourde P.V., Jeha S., Hijiya N., Keller F.G., Silverman L.B et al. : "Safety Profile of Asparaginase Erwinia chrysanthemi in a Large Compassionate-Use Trial; *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:1232-1238.
41. Rizzari C, Conter V, Starý J, Colombini A, Moericke A, Schrappe M. Optimizing asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2013 Mar;25 Suppl 1 :S1-9.
42. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
43. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
44. Salzer W, Seibel N, Smith M. Erwinia asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Oct;12(10):1407-14.
45. Schrappe M., Reiter A, Ludwig W.D., Harbott J, Zimmermann M., Hiddemann W., Niemeier Ch. Et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90, BLOOD, 1 JUNE 2000
46. Seferyńska I, Orłowska E, Ejduk A, i wsp. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006. *Nauk Med*. 2007; t. 20, nr 7/8, s. 268-275.  
<http://www.czytelniamedyczna.pl/2750,epidemiologia-zachorowan-na-ostre-bialaczki-u-ludzi-doroslych-w-polsce-w-latach.html>, data dostępu 2015-06-25.
47. Shinnick SE, Browning ML, Koontz SE. Managing hypersensitivity to asparaginase in pediatrics, adolescents, and young adults. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2013 Mar-Apr;30(2):63-77
48. Siatki centylowe. Waga i wzrost małego dziecka, *Pediatra* mp.pl,  
<http://pediatra.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272>
49. Silverman LB, Stevenson K, O'Brien J i wsp. Long-term results of Dana-Faber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000), *Leukemia* 2010; 24(2): 320-334.
50. Stary J., Zimmermann M., Campbell M., Castillo L, Dibar E.: Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002, *Journal Of Clinical Oncology*, January 20.
51. Styczyński J, Gil L. Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi. *Acta Haematologica Polonica*, 2006, 37, 2, str. 185-201
52. Styczyński J, Jatczak-Gaca A, Matiakowska K. i wsp. Prognostic significance of BCR-ABL rearrangement in childhood acute lymphoblastic leukemia *Medical and Biological Sciences*, 2014, 28/4, 49-55
53. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, te Loo DM, Bierings MB, van den Bos C, Kollen WJ, Hop WC, Lanvers-Kaminsky C, Relling MV, Tissing WJ, van der Sluis IM. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014 Mar 27;123(13):2026-33
54. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
55. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
56. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. -Prawo farmaceutyczne.
57. Vora A., Goulden N, Wade R.: Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial, *Lancet Oncol* 2013; 14: 199-209
58. Vrooman L.M., Kirov I.L., Dreyer Z.E., Kelly M., Hijiya N., Brown P., Drachtman R.A. et.al. : „Preliminary Results Of a Pharmacokinetic Study Of Intravenous Asparaginase Erwinia Chrysanthemi Following Allergy To E Coli-Derived Asparaginase In Children, Adolescents, and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia Or Lymphoblastic Lymphoma, *Blood Journal*, November 15, 2013.

*Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

59. Vrooman L.M., Supko J.g., Neuberg D.S., Asselin B.L. et al.: "Erwinia Asparaginase After Allergy to E. coli Asparaginase in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia"; *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:199-205.
60. Walenciak J, Zalewska-Szewczyk B. Czynniki warunkujące aktywność terapeutyczną L-asparaginazy. *Acta haematologica Polonica* 45 (2014) 35-40.
61. Wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych (styczeń – marzec 2015), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6701.html>
62. Zalewska-Szewczyk B., Przybysz K., Błasiak N., Bodalski J.: "Kliniczna analiza występowania alergii na l-asparaginazę w leczeniu dzieci z ostrą białaczką limfo blastyczną, *Acta Haematologica Polonica* 2003, Nr 4 str 499-506.
63. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
64. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik nr 5a Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.
65. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono kodu C91.0) na podstawie danych KRN [4] .....	11
Tabela 2. Liczba ludności z podziałem na grupy wiekowe. Dane Głównego Urzędu Statystycznego, stan na 31.12.2014r. [15] .....	11
Tabela 3. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dzieci (0-18 lat) .....	11
Tabela 4. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dorosłych .....	12
Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.0 w okresie 01.2011-05.2014 na podstawie danych NFZ .....	12
Tabela 6. Oszacowanie liczby pacjentów poniżej 18 roku życia leczonych poszczególnymi typami asparaginazy w Polsce	14
Tabela 7. Leczenie asparaginazą, w zależności od etapu i protokołu, wśród dorosłej populacji chorych na ALL [24] .....	14
Tabela 8. Liczba pacjentów z populacji dorosłych chorych na ALL w zależności od typu asparaginazy [19] .....	14
Tabela 9. Odsetki występowania cichej inaktywacji w trakcie leczenia asparaginazą .....	16
Tabela 10. Odsetki pacjentów z cichą inaktywacją przyjęte w analizie .....	16
Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych Erwinase® w ramach programu chemioterapii niestandardowa (01.2011-05.2014) - dane NFZ [4] .....	19
Tabela 12. Liczba pacjentów leczonych Erwinase® w ramach programu chemioterapii niestandardowa .....	19
Tabela 13. Zestawienie oszacowań liczebności populacji .....	21
Tabela 14. Odsetek pacjentów < 1 roku życia leczonych z diagnozą ostrej białaczki limfoblastycznej .....	21
Tabela 15. Odsetek pacjentów poniżej 18 roku życia z Ph (+) .....	22
Tabela 16. Udziały w rynku scenariusz podstawowy .....	22
Tabela 17. Udziały w rynku scenariusz z leczeniem pacjentów protokołem EsPhALL 2009 .....	23
Tabela 18. Liczba pacjentów z ALL leczona poszczególnymi schematami chemioterapii w Polsce (populacja dzieci) .....	23
Tabela 19. Liczba pacjentów z ALL leczona poszczególnymi schematami chemioterapii w Polsce - scenariusz nowy zakładający standardowe wykonanie badania oceniającego aktywność L-asparaginazy (populacja dzieci) .....	24
Tabela 20. Liczba pacjentów z ALL leczona poszczególnymi schematami chemioterapii wariant dodatkowy z brakiem dostępności produktu Erwinase® w Polsce (populacja dzieci) .....	24
Tabela 21. Udziały w rynku z podziałem na konkretne typy asparaginazy: populacja dorosłych .....	25
Tabela 22. Liczba dorosłych pacjentów leczonych poszczególnymi ścieżkami terapeutycznymi .....	25
Tabela 23. Liczba pacjentów z ALL leczona poszczególnymi schematami chemioterapii w Polsce-scenariusz nowy zakładający standardowe wykonywanie badania określającego aktywność L-asparaginazy (populacja dorosłych) .....	25
Tabela 24. Liczba pacjentów z ALL leczona poszczególnymi schematami chemioterapii wariant dodatkowy z brakiem dostępności produktu Erwinase® w Polsce (populacja dorosłych) .....	26
Tabela 25. Warunki oraz koszty refundacji produktu Erwinase® w scenariuszu istniejącym .....	26
Tabela 26. Warunki oraz koszty refundacji produktu Erwinase® w scenariuszu nowym .....	27
Tabela 27. Koszty leków refundowanych stosowanych w leczeniu ALL .....	28
Tabela 28. Koszty leków refundowanych stosowanych w ALL, na podstawie danych NFZ [61] .....	28
Tabela 29. Zużycie zasobów: schemat ALL-IC BFM 2009 SR oraz ALL-IC BFM 2009 IR .....	29
Tabela 30. Zużycie zasobów: schemat ALL-IC BFM 2009 HR .....	29
Tabela 31. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem: ALL-IC BFM 2009: grupa IR i SR .....	30
Tabela 32. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem . ALL-IC BFM 2009: grupa HR .....	30



*Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

Tabela 33. Koszty całkowite leczenia schematem ALL-IC BFM 2009 .....	31
Tabela 34. Zużycie zasobów: schemat Interfant'06 .....	32
Tabela 35. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem Interfant'06 .....	32
Tabela 36. Koszty całkowite leczenia schematem Interfant'06.....	33
Tabela 37. Zużycie zasobów: schemat IntReALL SR oraz IntReALL HR .....	34
Tabela 38. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem IntReALL SR .....	34
Tabela 39. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem IntReALL HR.....	34
Tabela 40. Koszty całkowite leczenia schematem IntReALL.....	35
Tabela 41. Zużycie zasobów: schemat EsPhALL .....	35
Tabela 42. Liczba dawek asparaginaz podczas leczenia schematem EsPhALL. ....	36
Tabela 43. Koszty całkowite leczenia schematem EsPhALL.....	36
Tabela 44. Zużycie zasobów schemat PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż. ....	37
Tabela 45. Liczba dawek asparaginazy podczas leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż. ....	38
Tabela 46. Całkowite koszty leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż. ....	38
Tabela 47. Zużycie zasobów schemat PALG ALL6 Ph(-) >55 r.ż.....	39
Tabela 48. Liczba dawek asparaginazy podczas leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) >55 r.ż. ....	39
Tabela 49. Całkowite koszty leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) >55 r.ż. ....	39
Tabela 50. Zużycie zasobów schemat PALG ALL6 Ph(+) >55 r.ż. ....	39
Tabela 51. Parametry analizy wpływu na budżet .....	40
Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet: wydatki płatnika publicznego. ....	41
Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet: wydatki płatnika publicznego (scenariusz nowy z przeprowadzeniem badania oceniającego aktywność L-Asparaginazy) .....	42
Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: wydatki płatnika publicznego – wariant dodatkowy .....	43
Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: wydatki płatnika publicznego – wariant dodatkowy (scenariusz nowy z przeprowadzeniem badania oceniającego aktywność L-Asparaginazy). ....	44
Tabela 56. Liczba pacjentów rozpoczynająca terapię poszczególnymi typami L-asparaginazy: scenariusz minimalny i maksymalny. ....	45
Tabela 57. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych .....	47
Tabela 58. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych: warianty z uwzględnieniem badania oceniającego poziom L-asparaginazy. ....	47
Tabela 59. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych: wariant dodatkowy zakładający hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase®. ....	48
Tabela 60. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych: wariant dodatkowy zakładający hipotetyczny scenariusz istniejący z brakiem dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase® z uwzględnieniem badania oceniającego poziom L-asparaginazy. ....	49
Tabela 61. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych .....	53
Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach .....	55
Tabela 63. Kalkulacja średniej powierzchni ciała u dzieci.....	57

## **5. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW**

<b>Wykres 1. Wyniki analizy podstawowej wpływu refundacji produktu Erwinase® na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>42</b>
<b>Wykres 2. Wyniki analizy podstawowej wpływu refundacji produktu Erwinase® na system ochrony zdrowia (scenariusz nowy z przeprowadzeniem badania oceniającego aktywność L-Asparaginazy) .....</b>	<b>43</b>
<b>Wykres 3. Wyniki analizy podstawowej wpływu refundacji produktu Erwinase® na system ochrony zdrowia- wariant dodatkowy. ....</b>	<b>44</b>
<b>Wykres 4. Wyniki analizy podstawowej wpływu refundacji produktu Erwinase® na system ochrony zdrowia- wariant dodatkowy (scenariusz nowy z przeprowadzeniem badania oceniającego aktywność L-Asparaginazy).....</b>	<b>45</b>
<b>Wykres 5. Wpływ refundacji preparatu Erwinase® na budżet NFZ – wyniki analizy scenariusza minimalnego bez uwzględnienia badania oceniającego poziom L-asparaginazy. ....</b>	<b>51</b>
<b>Wykres 6. Wpływ refundacji preparatu Erwinase® na budżet NFZ – wyniki analizy scenariusza maksymalnego bez uwzględnienia badania oceniającego poziom L-asparaginazy .....</b>	<b>51</b>
<b>Wykres 7. Wpływ refundacji preparatu Erwinase® na budżet NFZ – wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia wykonywania badania oceniającego poziom L-asparaginazy oraz z wykonaniem badania.....</b>	<b>52</b>