



## Rekomendacja nr 84/2018

z dnia 17 września 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego - substancji czynnej: mitoxantronum z wykazu świadczeń gwarantowanych

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie świadczenia gwarantowanego – substancji czynnej: mitoxantronum z „Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne”, stanowiącego załączniki nr 2 i nr 6 odpowiednio do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, we wskazaniach pokrywających się z ujętymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego – substancji czynnej: mitoxantronum z „Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne”, stanowiącego załączniki nr 2 i nr 6 do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, we wskazaniach pokrywających się z ujętymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

W obowiązujących przepisach prawa ww. substancja czynna znajduje się jednocześnie w dwóch wykazach. Załączniki nr 2 i nr 6 odpowiednio do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego oraz z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, zawierają „Wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.) z rozpoznaniem wg ICD-10”, czyli substancji, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP. Natomiast w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz



wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 13), widnieje jako substancja zarejestrowana i dostępna (część C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Aktualny status dostępności leków pozostaje niejasny, a ponadto niezgodny z przepisami art. 4 ust. 3 ustawy - Prawo farmaceutyczne, który stanowi, że: nie dopuszcza się do obrotu produktów leczniczych sprowadzanych z zagranicy bez konieczności uzyskiwania pozwolenia w sytuacji, gdy zawierają one tę samą lub te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać co produkty lecznicze, które otrzymały pozwolenie. Zatem, uznać należy, że wskazane zlecenie, ma wyłącznie charakter regulacyjny.

Wobec powyższego, w celu uregulowania sposobu refundacji leków zawierających przedmiotową substancję czynną, zasadnym jest usunięcie jej z załączników do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w tych wskazaniach, w których występuje w obwieszczeniu refundacyjnym.

Usunięcie mitoxantronum z załączników do rozporządzeń koszykowych wynika z przepisów prawa i nie wiąże się z ograniczeniem dostępności do świadczeń, gdyż dla leków zawierających przedmiotową substancję czynną ustalono kategorię dostępności refundacyjnej – lek stosowany w chemioterapii.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności usunięcia świadczenie gwarantowanego - substancji czynnej: mitoxantronum z wykazu świadczeń gwarantowanych na podstawie art. 31 e ust. 1a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Chłoniaki nie Hodgkina (C82-C85) są to nowotwory układu chłonnego charakteryzujące się klonalnym rozrostem z niedojrzałych lub dojrzałych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoxyczości (NK). Główną przyczyną transformacji chłoniakowej jest fizjologiczna niestabilność genetyczna prawidłowych komórek limfoidalnych na różnych szczeblach ich dojrzewania, zaburzona dodatkowo działaniem różnych czynników zewnątrzpochođnych i/lub endogennych. Do czynników ryzyka należy immunosupresja (po przeszczepach narządów) oraz zakażenia (w Afryce częsty jest chłoniak Burkitta u chorych na malarię lub zakażenie wirusem Epsteina-Barr). Chłoniaki nie- Hodgkina są ósmą przyczyną zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet. Szacuje się, że chłoniaki te diagnozuje się rocznie u ponad 350 000 osób. Udział chłoniaków nie- Hodgkina w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi około 2% u obu płci. W 2015 roku zanotowano ponad 3100 zachorowań na te schorzenia.

Ostra białaczka limfoblastyczna - ALL (C91.0) jest nowotworem z komórek prekursorowych limfocytów. ALL występuje najczęściej w wieku dziecięcym. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznaw. Zachorowalność wśród osób dorosłych szacuje się na 0,5-1,5/100 tyś. i jest ona największa wśród osób starszych. Etiologia ALL jest nieznaną. Ze względu na opisywane przypadki współwystępowania choroby u bliźniąt jednojajowych sugeruje się predyspozycje genetyczną.

Białaczki szpikowe:

- ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego, rozwijają się najczęściej u osób dorosłych, częstość zachorowań wzrasta z wiekiem.

Charakteryzują się obecnością klonu stransformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Ostre białaczki szpikowe są chorobami z zajęciem szpiku i obecnością komórek nowotworowych we krwi obwodowej;

- przewlekła białaczka szpikowa (CML) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych. Jest to klonalny rozrost komórek linii granulocytowej. Cechą charakterystyczną tej białaczki jest możliwość dojrzewania aż do postaci dojrzałych, czyli neutrofilów. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety. Szczyt zachorowań przypada na 40-50 rok życia.

Białaczki szpikowe stanowią u kobiet 0,6% zachorowań, u mężczyzn około 0,7% zachorowań. Przewlekła białaczka szpikowa stanowi około 15% wszystkich białaczek.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia odstąpiono od wyszukiwania alternatywnych technologii, ponieważ usunięcie substancji czynnych będące przedmiotem zlecenia nie jest usunięciem w dosłownym tego słowa znaczeniu, a jedynie uregulowaniem sposobu refundacji leków zawierających przedmiotowe substancje, aby wykluczyć możliwość finansowania ich w ramach dwóch różnych katalogów świadczeń.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Substancja czynna mitoxantronum jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wskazania wg ICD-10 do finansowania mitoxantronum ze środków publicznych określone zostały w załącznikach C.77.a. i C.77.b. do Obwieszczenia MZ z dnia 26 lutego 2018 r.

Zlecenie dotyczy wskazań, które występują zarówno w załącznikach nr 2 i nr 6 do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych jak i w obwieszeniu refundacyjnym MZ, tzn. stosowanie mitoxantronum w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (ang. NHL), białaczki szpikowej oraz we wskazaniu pozarejestacyjnym - leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej zarówno w grupie standardowego ryzyka (SR) jak i wysokiego ryzyka (HR).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia odstąpiono od przygotowania analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Usunięcie substancji czynnej będącej przedmiotem zlecenia wynika wprost z przepisów prawa farmaceutycznego i nie wiąże się z ograniczeniem dostępności do tej substancji. Leki zawierające mitoxantronum uzyskały na terytorium RP pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i aktualnie są dostępne dla pacjentów bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii. Usunięcie substancji czynnej z załączników do rozporządzeń koszykowych ma charakter techniczny i ma na celu wyeliminowanie podwójnego finansowania ze strony płatnika publicznego.

## **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

## **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym*

*Z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia odstąpiono od przygotowania oceny ekonomicznej.*

## **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Usunięcie substancji czynnej mitoxantronum z załączników nr 2 i nr 6 „Wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r. poz. 2142, z późn. zm.) z rozpoznaniami według ICD-10”, do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, spowoduje ograniczenie wydatków płatnika w związku z refundacją przedmiotowych substancji czynnych z dwóch katalogów świadczeń.

W chwili obecnej, świadczeniodawcy mają możliwość rozliczania świadczeń w chemioterapii z wykorzystaniem leków zawierających mitoxantronum w ramach 2 produktów rozliczeniowych, tj.:

- Import docelowy (Katalog refundowanych substancji czynnych - Część A - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP):
  - 5.08.05.0000037 - procedura podania leku zawierającego substancję czynną (mitoxantronum) – 100 mg
- Lista leków refundowanych (Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii - Część A - leki podstawowe):
  - 5.08.10.0000088 – mitoxantronum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 mg

Usunięcie ww. substancji czynnej z załączników do rozporządzeń koszykowych wynika z przepisów prawa (konieczności uregulowania statusu refundacyjnego leków zawierających przedmiotowe substancje czynne) i nie wiąże się z ograniczeniem dostępności do świadczeń, gdyż dla leków zawierających przedmiotową substancję czynną ustalono kategorię dostępności refundacyjnej – lek stosowany w chemioterapii.

Zatem wykreślenie ich z „Wykazu leków sprowadzanych z zagranicy- import docelowy” spowoduje jedynie wyeliminowanie ryzyka podwójnego finansowania ze strony płatnika publicznego, ponieważ w chwili obecnej leki zawierające przedmiotową substancję mogą być refundowane jako niedopuszczone do obrotu sprowadzane w ramach importu docelowego oraz jako leki zarejestrowane i dostępne dla pacjenta bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.

Na podstawie danych otrzymanych od NFZ oszacowano skutki finansowe związane z finansowaniem leków zawierających mitoksantron w ramach dwóch katalogów. Różnica pomiędzy poniesionymi kosztami na refundację leków zawierających mitoksantron sprowadzonych w ramach z importu docelowego, a oszacowanymi kosztami refundacji na zasadach określonych w obwieszczeniu refundacyjnym wyniosła 136 481,61 zł.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do opisu świadczenia**

Brak uwag.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia, odstąpiono od wyszukiwania rekomendacji.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.05.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: IK: 1089195.DS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego substancji czynnej: mitoxantronum z wykazu świadczeń gwarantowanych, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2018 z dnia 10 września 2018 roku w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego - substancji czynnej: mitoxantronum z wykazu świadczeń gwarantowanych.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2018 z dnia 10 września 2018 roku w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego - substancji czynnej: mitoxantronum z wykazu świadczeń gwarantowanych;
2. Raport nr WS.431.4.2018. Usunięcie świadczeń - substancji czynnych: Erwinia L-asparaginasum, mitoxantronum z „Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne” stanowiącego załącznik do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, we wskazaniach zawartych w Obwieszczeniu MZ z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.