



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

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

Nr: WS.431.4.2018

Data ukończenia: 05.09.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Zastosowane skróty:

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphocytic leukaemia)
Allo-HSCT	allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplanta-tion)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. acute myelogenous leukemia)
AP	faza akceleracji (ang. accelerated phase)
BCR/ABL	gen fuzyjny powstały z połączenia fragmentu <i>BCR</i> (ang. <i>breakpoint cluster region</i>), znajdującego się na chromosomie 22 w rejonie q11, z genem <i>Abl</i> znajdującym się na chromosomie 9 w rejonie q34
BP	kryza blastyczna (ang. blastic phase)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
CML	przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myelogenous leukemia)
CP	faza przewlekła (ang. chronic phase)
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
CTH	chemioterapia
DFS	czas przeżycia bez objawów choroby (ang. disease-free survival)
EBV	wirus Epsteina-Barr
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C Virus)
HTLV-1 i 2	ludzki wirus T-limfotropowy (ang. human T-cell lymphotropic virus)
KPZ	Karta Problemu Zdrowotnego (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31 c ust. 2 Ustawy o świadczeniach)
LBL	chłoniaki limfoblastyczne (ang. lymphoblastic lymphoma)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
KPZ	Karta Problemu Zdrowotnego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphoma)
NK	ang. natural killers
OS	całkowite przeżycie (ang. overall survival)
Rozporządzenie MZ ws. raportu	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie sposobu i procedury przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2014 r., poz. 1849)
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Zastosowane skróty:	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Streszczenie raportu	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	14
4.1. Problem zdrowotny.....	14
4.2. Oceniana technologia medyczna	22
4.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	22
4.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie	26
4.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne z ocenianą technologią	27
4.2.4. Opinie ekspertów klinicznych.....	30
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	30
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	31
6. Analiza ekonomiczna	32
6.1. Dane kosztowe	32
7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	35
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	35
7.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.....	37
8. Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach	41
9. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	42
10. Piśmiennictwo	43
11. Spis rysunków	44
12. Spis tabel	45
13. Spis załączników	47

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

19.05.2018 rok znak: IK.1089195.DS

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Usunięcie świadczeń-substancji czynnych: Erwinia L-asparaginasum, mitoxantronum, z załączników do rozporządzeń koszykowych

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
 - usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia na podstawie zgłoszenia Narodowego Funduszu Zdrowia

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

1. Mitoxantronum

- Accord Healthcare Limited,
- EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG

2. Erwinia L-asparaginasum (crisantaspasum)

- EUSA Pharma SAS
-

2. Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31 e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, 19 maja 2018 r. pismem znak: IK1089195.DS Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zasadności usunięcia substancji czynnych: Erwinia L-asparaginasum, mitoxantronum, z wykazu substancji czynnych ujętych w załączniku „Wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy w warunkach i 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 według ICD-10 do rozporządzenia:

- Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2017 r. poz. 2295) – załącznik 2 oraz
- Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.) – załącznik 6

we wskazaniach objętych refundacją w ramach katalogu C – leki stosowane w chemioterapii (...), stanowiącego załącznik do obwieszczenia 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).

Wraz z zleceniem przekazano Kartę Problemu Zdrowotnego (KPZ) w przedmiotowej sprawie. Jednocześnie wskazano termin realizacji zlecenia: 90 dni od daty otrzymania zlecenia.

AOTMiT pismem z dnia 19.07.2018 r., znak: WS.431.4.2018 KPI wystąpiła do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przygotowanie raportu w wersji skróconej, z wyłączeniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa jak również stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w innych krajach. Jednocześnie zaproponowano zmianą harmonogramu realizacji przedmiotowego zlecenia na dzień 17 września 2018 r. Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 30.07.2018 r., pismem z dnia 27.07.2018 r. (znak: IK: 1399419.DS).

Ponadto, AOTMiT pismem z dnia 23.08.2018 r., znak: WS.431.4.2018 KPI, wystąpiła do Ministra Zdrowia o dokonanie aktualizacji przedmiotu zlecenia w związku z rozbieżnościami zaistniałymi w nomenklaturze zastosowanej w zleceniu, w odniesieniu do tej, która zastosowana została w rozporządzeniach w sprawie świadczeń gwarantowanych. Uaktualnienie przedmiotu zlecenia związane było z koniecznością zachowania koherentnego nazewnictwa na wszystkich poziomach realizacji zlecenia. Aktualizację przedmiotu zlecenia otrzymano pismem z dnia 30.08.2018 r. (znak: IK:1429002.JCHM)

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 cytotoksyczności (NK). Główną przyczyną transformacji chłoniakowej jest fizjologiczna niestabilność genetyczna prawidłowych komórek limfoidalnych na różnych szczeblach ich dojrzewania, zaburzona dodatkowo działaniem różnych czynników zewnątrzpochoźnych 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 nieznana. 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 transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopojezy. 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

Alternatywne technologie medyczne

W związku z otrzymaną w dniu 30.07.2018 r. (pismo z dnia 27.07.2018 r. znak IK: 1399419.DS) zgodą Ministra Zdrowia na przygotowanie raportu w wersji skróconej, 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.

Skuteczność i bezpieczeństwo

W związku z otrzymaną zgodą Ministra Zdrowia na przygotowanie raportu w wersji skróconej, z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia, AOTMiT odstąpiła od przygotowania analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Usunięcie substancji czynnych będące przedmiotem zlecenia wynika wprost z przepisów prawa farmaceutycznego i nie wiąże się z ograniczeniem dostępności do tych substancji. Substancje czynne Erwinia L-asparaginasum (crisantaspasum) i mitoxantronum uzyskały na terytorium RP pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i aktualnie są dostępne dla pacjentów bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii. Usunięcie ich z załączników do rozporządzeń koszykowych ma charakter techniczny i ma na celu wyeliminowanie podwójnego finansowania ze strony płatnika publicznego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Usunięcie substancji czynnych Erwinia L-asparaginasum oraz mitoxantronum z załączników do rozporządzeń koszykowych wynika z konieczności uregulowania statusu refundacyjnego leków zawierających przedmiotowe substancje czynne.

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Erwinia L-asparaginasum (crisantaspasum) i mitoxantronum są obecnie wydawane pacjentowi bezpłatnie w ramach katalogu C. - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wskazania wg ICD-10 do finansowania ze środków publicznych obejmują niżej wymienione kody ICD-10:

- **Erwinia L-asparaginasum (crisantaspasum):** załącznik C.78.a. - C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna - w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli); załącznik C.78.b. - C83.5 (chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami limfoblastycznymi T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli),
- **mitoxantronum:** załącznik C.77.a. - C82, C83, C84, C85, C92; załącznik C.77.b. - C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna - Leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej zarówno w grupie standardowego ryzyka (SR) jak i wysokiego ryzyka (HR). Zalecana dawka: 10 mg/m² powierzchni ciała podawane dożylnie przez dwa kolejne dni).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Usunięcie substancji czynnych Erwinia L-asparaginasum oraz 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 rozpoznaniem 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 **Erwinia L-asparaginasum i mitoxantronum** w ramach 4 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
- 5.08.05.0000169 - procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Erwinia L-asparaginasum) – 100 j.m.

▪ **Lista leków refundowanych** (Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii - Część A - leki podstawowe):

- 5.08.10.0000088 – mitoxantronum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 mg
- 5.08.10.0000089 – crisantaspassum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1000 j.m.

Usunięcie ww. substancji czynnych 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 przedmiotowe substancje czynne 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 przedmiotowe substancje 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.

Uwagi dodatkowe

W pierwotnej wersji zlecenia z dnia 19.05.2018 r. jak również w KPZ, stanowiącej integralną część zlecenia, przedmiot zlecenia zdefiniowany został jako: usunięcie substancji czynnych: erwinase, crisantaspassum, mitoxantron. W związku z rozbieżnością nomenklatury zastosowanej w zleceniu oraz w KPZ, w odniesieniu do tej, która zastosowana została w rozporządzeniach w sprawie świadczeń gwarantowanych AOTMiT wystąpiła do Ministra Zdrowia o dokonanie aktualizacji zlecenia poprzez ponowne sformułowanie przedmiotu zlecenia. W przedmiocie zlecenia oraz KPZ zastosowane zostały nazwy substancji czynnych przedstawione poniżej. Natomiast, przedmiotowe substancje czynne w załącznikach do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych widnieją pod nazwami Erwinia L-asparaginasum i mitoxantronum.

Nazwa produktu leczniczego	Nazwa substancji czynnej z charakterystyki produktu leczniczego	Nazwy zastosowane w zleceniu oraz w KPZ
Erwinase	- Erwinia L-asparaginasum – nazwa substancji czynnej stosowana w rozporządzeniu w sprawie świadczeń gwarantowanych	- Erwinase, crisantaspassum – nazwy stosowane w treści zlecenia oraz w pkt. 4 KPZ Przedmiot zlecenia - Erwinia (Erwinase, crisantaspassum) – nazwy stosowane w pkt. 2 KPZ Nazwa świadczenia (...)
	- crisantaspassum – nazwa substancji czynnej stosowana w Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (...) - kryzantaspaza - asparaginaza pochodząca z <i>Erwinia chrysanthemi</i> ,	
Mitoxantron Accord, Mitoxantron-Ebewe	- mitoxantronum – nazwa substancji czynnej stosowana w rozporządzeniach oraz w Obwieszczeniu MZ	- mitoxantron – nazwa stosowana w treści zlecenia - mitoksantron – nazwa stosowana w pkt. 2 i 4 KPZ

Ponadto, zlecenie obejmowało usunięcie niżej wymienionego świadczenia gwarantowanego, które nie występuje w załączniku nr 6 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm).

Nazwa substancji czynnej oraz, jeśli dotyczy – droga podania	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
crisantaspassum	C83.5	chłoniak limfoblastyczny (rozlany) <i>w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami limfoblastycznymi T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli</i>

3. Przedmiot i historia zlecenia

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31 e ust. 1a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), pismem z dnia 19 maja 2018 r. (znak: IK1089195.DS), zaktualizowanym w dniu 30 sierpnia 2018 r. (znak: IK:1429002.JCHM), Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zasadności usunięcia substancji czynnych:

- „Erwinia L-asparaginasum” - z wykazu substancji czynnych ujętych w załączniku nr 2 „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 rozpoznaniem według ICD-10” do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2017 r. poz. 2295)
- „mitoxantronum” – z wykazu substancji czynnych ujętych w załącznikach 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 rozpoznaniem według ICD-10” do rozporządzeń Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2017 r. poz. 2295) oraz z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.)

we wskazaniach zawartych 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).

Wraz z zleceniem przekazano Kartę Problemu Zdrowotnego (KPZ) w przedmiotowej sprawie. Jednocześnie wskazano termin realizacji zlecenia: 90 dni od daty otrzymania zlecenia.

AOTMiT pismem z dnia 19.07.2018 r., znak: WS.431.4.2018 KPI wystąpiła do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody (w oparciu o § 2 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie sposobu i procedury przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej), na przygotowanie raportu w wersji skróconej, z wyłączeniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa jak również stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w innych krajach. Jednocześnie zaproponowano zmianą harmonogramu realizacji przedmiotowego zlecenia na dzień 17 września 2018 r. Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 30.07.2018 r., pismem z dnia 27.07.2018 r. (znak: IK: 1399419.DS).

Ponadto, AOTMiT pismem z dnia 23.08.2018 r., znak: WS.431.4.2018 KPI, wystąpiła do Ministra Zdrowia o dokonanie aktualizacji przedmiotu zlecenia w związku z rozbieżnościami zaistniałymi w nomenklaturze zastosowanej w zleceniu, w odniesieniu do tej, która zastosowana została w rozporządzeniach w sprawie świadczeń gwarantowanych. Uaktualnienie przedmiotu zlecenia związane było z koniecznością zachowania koherentnego nazewnictwa na wszystkich poziomach realizacji zlecenia.

Aktualizację przedmiotu zlecenia otrzymano w dniu 30.08.2018 r. (znak: IK:1429002.JCHM). Dodatkowo w przedmiotowym piśmie wskazano na konieczność przedstawienia w rekomendacji, w oparciu o zebrane dowody naukowe, oceny zasadności utrzymania substancji czynnej „Erwinia L-asparaginasum” we wskazaniach ujętych w rozporządzeniu MZ z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2017 r. poz. 2295), a innych niż ujęte w Obwieszczeniu MZ.

Opis stanu faktycznego

W obowiązujących przepisach prawa ww. substancje czynne znajdują się jednocześnie w dwóch wykazach. Załączniki nr 2 i nr 6 odpowiednio do rozporządzenia 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 pozwoleń 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), widnieją jako substancje zarejestrowane

i dostępne (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 z dnia 19.05.2018 roku, ma wyłącznie charakter regulacyjny.

Wobec powyższego, w celu uregulowania sposobu refundacji leków zawierających przedmiotowe substancje czynne, zasadnym jest usunięcie ich z załączników do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w tych wskazaniach, w których występują w obwieszczeniu refundacyjnym.

Wskazania podlegające usunięciu

a) Mitoxantronum

Poniższa tabela prezentuje wskazania, które powinny zostać usunięte z załącznika nr 2 i nr 6 do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, gdyż występują one jednocześnie w załączniku C.77.a. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Tabela 1. Mitoxantronum - pozycje z załącznika nr 2 i nr 6 do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, które podlegają usunięciu

L.p.	Nazwa substancji czynnej oraz jeżeli dotyczy - droga podania lub dawka	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
386	MITOXANTRONUM	C82	chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)
387	MITOXANTRONUM	C82.0	z małych wypuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy
388	MITOXANTRONUM	C82.1	mieszany z małych wypuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy
389	MITOXANTRONUM	C82.3	wielkomórkowy, guzkowy
390	MITOXANTRONUM	C82.7	inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego
391	MITOXANTRONUM	C82.9	chłoniak nieziarniczny, nieokreślony
392	MITOXANTRONUM	C83	chłoniaki nieziarnicze rozlane
393	MITOXANTRONUM	C83.0	z małych komórek (rozlany)
394	MITOXANTRONUM	C83.1	z małych wypuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany)
395	MITOXANTRONUM	C83.2	mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)
396	MITOXANTRONUM	C83.3	wielkomórkowy (rozlany)
397	MITOXANTRONUM	C83.4	immunoblastyczny (rozlany)
398	MITOXANTRONUM	C83.5	limfoblastyczny (rozlany)
399	MITOXANTRONUM	C83.6	niezróżnicowany (rozlany)
400	MITOXANTRONUM	C83.7	guz (chłoniak) Burkitta
401	MITOXANTRONUM	C83.8	inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych
402	MITOXANTRONUM	C83.9	rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony
403	MITOXANTRONUM	C84	obwodowy i skórny chłoniak z komórek T
404	MITOXANTRONUM	C84.0	ziarniniak grzybiasty
405	MITOXANTRONUM	C84.1	choroba Sezary'ego
406	MITOXANTRONUM	C84.2	chłoniak strefy T
407	MITOXANTRONUM	C84.3	chłoniak limfoepitelioidalny
408	MITOXANTRONUM	C84.4	obwodowy chłoniak z komórek T

409	MITOXANTRONUM	C84.5	inne i nieokreślone chłoniaki T
410	MITOXANTRONUM	C85	inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych
411	MITOXANTRONUM	C85.0	mięsak limfatyczny
412	MITOXANTRONUM	C85.1	chłoniak z komórek B, nieokreślony
413	MITOXANTRONUM	C85.7	inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
414	MITOXANTRONUM	C85.9	chłoniak nieziarniczny, nieokreślony
424	MITOXANTRONUM	C92	białaczka szpikowa
425	MITOXANTRONUM	C92.0	ostra białaczka szpikowa
426	MITOXANTRONUM	C92.1	przewlekła białaczka szpikowa
427	MITOXANTRONUM	C92.2	podostra białaczka szpikowa
428	MITOXANTRONUM	C92.3	mięsak szpikowy
429	MITOXANTRONUM	C92.4	ostra białaczka promielocytowa
430	MITOXANTRONUM	C92.5	ostra białaczka szpikowo-monocytoza
431	MITOXANTRONUM	C92.7	inna białaczka szpikowa
432	MITOXANTRONUM	C92.9	białaczka szpikowa, nieokreślona

Źródło: załącznik 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 z rozpoznaniami według icd-10” do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

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.

W przypadku wskazania chłoniak wielokomórkowy, guzkowy, w załącznikach do rozporządzeń widnieje kod wg ICD-10 82.3, natomiast w Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków (...) dla tego wskazania widnieje kod C82.2. Analitycy Agencji podczas przeszukiwania literatury dotyczącej chłoniaków nie Hodgkina, nie odnaleźli wzmianki o kodzie 83.2. Poza tym, w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja X, Tom I, wydanie 2008, dla chłoniaka wielokomórkowego, guzkowego występuje kod wg ICD-10 C82.2. Zatem uznać należy, że kod C82.3 zawarty w załącznikach do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych stanowi błąd redakcyjny.

Ponadto, w przypadku wskazania C91.0 w rozporządzeniach koszykowych nie została dookreślona populacja, w której leki zawierające substancję czynną mitoxantronum podlega refundacji. Natomiast w załączniku C.77.b do Obwieszczenia Ministra Zdrowia, populacja została doprecyzowana (tab.2).

Tabela 2. Mitoxantronum – lista leków refundowanych – wskazania objęte refundacją

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz jeżeli dotyczy - droga podania lub dawka	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
1	MITOXANTRONUM	C91.0	ostra białaczka limfoblastyczna <i>Leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej zarówno w grupie standardowego ryzyka (SR) jak i wysokiego ryzyka (HR). Zalecana dawka: 10 mg/m² powierzchni ciała podawane dożylnie przez dwa kolejne dni</i>

Źródło: załącznik C.77.b. MITOXANTRONUM do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Zaznaczenia wymaga fakt, że wskazanie C91.0 jest wskazaniem pozarejestryjnym leków zawierających substancję czynną mitoxantronum i było ono przedmiotem opracowania AOTMiT z dnia 08.12.2017r. (znak: Nr: OT.4321.7.2017). Rada Przejrzystości w opinii nr 400/2017 z dnia 11.12.2017 r. w sprawie substancji czynnej mitoxantronum we wskazaniach pozarejestryjnych: leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających przedmiotową substancję czynną we wskazaniu innym niż określone w ChPL. Powyższe wskazanie objęte zostało refundacją w ramach katalogu chemioterapii, począwszy od dnia 01.01.2018 r.

Zatem, mając na uwadze powyższe, zasadnym jest wyłączenie populacji określonej w obwieszczeniu refundacyjnym z załączników do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, poprzez dodanie przy wskazaniu C91.0 – ostra białaczka limfoblastyczna poniższego zapisu.

Tabela 3. Mitoxantronum – pozycja z załączników nr 2 i nr 6 do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych, dla której wymagane jest dookreślenie populacji

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz jeżeli dotyczy - droga podania lub dawka	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
416	MITOXANTRONUM	C91.0	ostra białaczka limfoblastyczna – z wyłączeniem populacji określonej w zał. C.77.b do obwieszczenia refundacyjnego

W powyższej tabeli wskazana została aktualna pozycja z załączników nr 2 i nr 6 do rozporządzeń koszykowych. W wyniku usunięcia wskazań C82-C85 pozycja dla wskazania C91.0 ulegnie zmianie.

b) Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum)

Poniższa tabela prezentuje wskazanie, które występuje jednocześnie w załączniku nr 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego oraz w załączniku C.78.a. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Tabela 4. Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum) – załącznik nr 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego – wskazanie podlegające usunięciu

L.p.	Nazwa substancji czynnej oraz jeżeli dotyczy - droga podania lub dawka	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
1350	ERWINIA L-ASPARAGINSUM	C91.0	ostra białaczka limfoblastyczna <i>w przypadku wystąpienia nadwrażliwości lub działań niepożądanych uniemożliwiających leczenie z zastosowaniem L-asparaginy produkowanej przez Escherichia coli oraz pegylowanej postaci L-asparaginy produkowanej przez Escherichia coli</i>

Źródło: załącznik nr 2 „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 z rozpoznaniami według icd-10” do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego

Substancja czynna Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum) 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 crisantaspassum ze środków publicznych określone zostały w załącznikach C.78.a. i C.78.b. do Obwieszczenia MZ z dnia 26 lutego 2018 r.

W załączniku C.78.a dla powyższego wskazania dookreślona została populacja, w której lek zawierający substancję czynną Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum) podlega refundacji, zgodnie z poniższą tabelą

Tabela 5. Crisantaspassum – lista leków refundowanych - wskazania objęte refundacją

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeśli dotyczy – droga podania	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
1	CRISANTASPASUM	C91.0	ostra białaczka limfoblastyczna <i>w przypadku:</i> <i>stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli</i>

Źródło: załącznik C.78.a. CRISANTASPASUM do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

W związku z rozszerzeniem przedmiotu zlecenia, o przedstawienie w rekomendacji, w oparciu o zebrane dowody naukowe, oceny zasadności utrzymania substancji czynnej „Erwinia L-asparaginasum” we wskazaniach ujętych w rozporządzeniu w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, a innych niż ujęte w obwieszczeniu refundacyjnym MZ (pismo z dnia 30.08.2018 r. znak: IK:1429002. JCHM), podstawę przedmiotowej oceny stawi analiza weryfikacyjna nr OT.4352.1.2016 dot. wniosku o objęcie refundacją leku *Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, w leczeniu pacjentów głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E.coli – załącznik nr 1.* Ponadto, do niniejszego raportu załączona została Rekomendacja nr 15/2016 z dnia 24 marca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli – załącznik nr 2.

Uwzględniając informacje zawarte w ww. opracowaniach AOTMiT, jak również informacje zawarte w dokumencie Instytutu Arcana stanowiącym „Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Erwinase® w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.53.2016.1.KWA z dnia 03.02.2016 r.” – załącznik nr 3, w ocenie analityków Agencji zasadnym wydaje się usunięcie substancji czynnej Erwinia L-asparaginasum z załącznika nr 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

Wg. informacji zawartych w ww. opracowaniu Instytutu Arcana:

„Obecnie w Polsce leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej prowadzone jest w oparciu o następujące protokoły leczenia:

- Leczenie pediatryczne: ALL IC BFM 2009, Interfant-06 i EsPhALL (chorzy nowozdiagnozowani) oraz IntReALL 2010 (chorzy z nawrotami choroby),
- Leczenie dorosłych: PALG ALL6 (osobne schematy dawkowania asparaginazy w zależności od wieku pacjenta oraz obecności chromosomu Philadelphia [Ph]) (chorzy nowozdiagnozowani).

W protokołach ALL IC BFM 2009, EsPhALL oraz PALG ALL6 dla grupy Ph(+) powyżej 55 roku życia asparaginazą pierwszego wyboru jest natywna E.coli asparaginaza (produkt Asparaginase Medac). Następnie, po wystąpieniu nadwrażliwości (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja,„) stosuje się PEG - asparaginazę (produkt Oncaspar) [opinia ekspertów klinicznych]. Ponadto, protokół ALL IC BFM 2009 dopuszcza stosowanie w II linii zarówno PEGasparaginazy jak i kryzantaspazy (produkt Erwinase®), **jednakże praktyka taka nie jest stosowana w warunkach polskich.**

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 (zmiana L-asparaginazy następuje bez związku z wystąpieniem nadwrażliwości) Następnie, po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG – asparaginazę, stosuje się Erwinase® [opinia ekspertów klinicznych]. W protokołach IntReALL 2010 oraz PALG ALL6 dla grup Ph(-) leczeniem pierwszego wyboru jest PEG-asparaginaza. Następnie, po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG – asparaginazę, stosuje się Erwinase® [opinia ekspertów klinicznych].

Zatem, w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na poszczególne rodzaje L-asparaginazy produkowane przez E.coli obecnie w warunkach polskich stosuje się następujące ścieżki leczenia:

1. natywna E.coli asparaginaza -> PEG – asparaginaza -> kryzantaspaza (III linia) (reakcja alergiczne na produkty Asparaginase Medac oraz Oncaspar),
2. PEG-asparaginaza -> kryzantaspaza (II linia) (reakcja nadwrażliwości na produkt Oncaspar),
3. natywna E.coli asparaginaza -> (zmiana leczenia w fazach MARMA i OCTADAD, niezależnie od braku lub wystąpienia nadwrażliwości na produkt Asparaginase Medac na PEG – asparaginazę -> kryzantaspaza (III linia) (reakcja nadwrażliwości na produkt Oncaspar dla grupy pacjentów leczonych zgodnie z protokołem Interfant-06).

Zgodnie z powyższym, terapia Erwinase® stosowana jest w Polsce wyłącznie jako opcja terapeutyczna po nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez E.coli (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”), a możliwość zastosowania leczenia Erwinase® pozwala chorym na kontynuację/zakończenie leczenia L-asparaginazami dając szansę na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej (oszacowania eksperta) [1].”

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

a) CHŁONIAKI NIE-HODGKINA (ICD – 10: C82-C85)

Nowotwory układu chłonnego (chłoniaki i białaczki) stanowią grupę układowych chorób charakteryzującą się klonalnym rozrostem z niedojrzałych lub dojrzałych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK). Komórki nowotworowe pod wieloma względami przypominają ich prawidłowe odpowiedniki na różnym stopniu zróżnicowania komórkowego.

Stopień dojrzałości komórek jest podstawą podziału chłoniaków na chłoniaki z komórek prekursorowych wywodzących się z pierwotnych narządów chłonnych (szpik kostny i grasica) oraz chłoniaki z komórek dojrzałych, fizjologicznie znajdujących się w obwodowych narządach chłonnych. Do chłoniaków nie-Hodgkina zalicza się nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK oraz nowotwory z dojrzałych komórek B i T/NK.

BIAŁACZKI (ICD – 10: C91.0; C92; C92.0; C92.1; C92.2. C92.3; C92.4; C92.5; C92.7; C92.9)

Białaczki są nowotworami układu białokrwinkowego, w których stwierdza się komórki nowotworowe we krwi i w szpiku. Ich istotną cechą jest obecność klonu stansformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów rozwojowych hematopoezy, które dominują w szpiku i w krwi, mogą też tworzyć nacieki w różnych narządach. Różne typy białaczek były początkowo traktowane jak jedna choroba z powodu podobnych cech klinicznych oraz wspólnego objawu, jakim jest znacznie podwyższona leukocytoza. W zależności od tego, która linia hematopoezy ulega rozrostowi, dzieli się je na białaczki szpikowe i limfocytowe. Cechą charakterystyczną wszystkich białaczek jest proliferacja komórek, które nie dojrzewają („zamrożenie” na odpowiednim szczeblu dojrzewania). Wyjątek stanowi przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej, w której komórki mogą dojrzewać do szczebla granulocyta. W innych rodzajach białaczek nacieki w szpiku może być tak duży, że brak jest miejsca dla prawidłowej hematopoezy. We krwi obwodowej stwierdza się wówczas niedokrwistość, granulopenię, czyli zmniejszenie liczby neutrofilii i małopłytkowość. Proces nowotworowy może szerzyć się na węzły chłonne, wątrobę i śledzionę, dotyczy to przede wszystkim białaczek z linii limfoidalnej, ostrych i przewlekłych.

C91.0 – OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA

Ostre białaczki limfoblastyczne łącznie z chłoniakami limfoblastycznymi zaliczane są do nowotworów wywodzących się z prekursorów linii limfocytów **B** lub **T**, złożonych z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie krew i szpik (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T [ALL-B/T]) lub, rzadziej, głównie węzły i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne z linii B lub T [LBL B/T]). W odróżnieniu od AML nie mają jednoznacznej definicji podziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%. Postacie ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi są zdefiniowane indywidualnie.

C92 – BIAŁACZKA SZPIKOWA

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego, rozwijają się najczęściej u osób dorosłych, częstość zachorowań wzrasta z wiekiem. Charakteryzują się obecnością klonu stansformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach upośledzając ich funkcje. Aktualna klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych opiera się na ocenie morfologicznej komórek nowotworowych obecnych we krwi obwodowej i szpiku, badaniach cytochemicznych, fenotypie oraz zmianach cytogenetycznych i molekularnych. Białaczkę rozpoznaje się, jeśli blasty stanowią 20 lub więcej procent komórek utkania szpikowego. Ostre białaczki szpikowe są chorobami z zajęciem szpiku i obecnością komórek nowotworowych we krwi obwodowej. Odsetek komórek białaczkowych w szpiku waha się od 20% do blisko 100%. Leukocytoza jest podwyższona, co spowodowane jest obecnością blastów, czyli niedojrzałych komórek progenitorowych. Leukocytoza waha się od kilku do kilkuset tysięcy w mm³. Zdarzają się przypadki tzw. białaczki aleukemicznej, bez obecności blastów we krwi obwodowej, zwykle z dużym naciekiem nowotworowym w szpiku kostnym.

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. Zarówno w szpiku jak i we krwi obwodowej obecne są komórki linii granulocytowej

na wszystkich szczeblach ich dojrzewania: mieloblasty, promielocyty, mielocyty, metamielocyty, pałeczki i neutrofile. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety. Szczyt zachorowań przypada na 40-50 rok życia. Przewlekła białaczka szpikowa stanowi około 15% wszystkich białaczek. Przewlekła białaczka szpikowa jest określoną chorobą nowotworową układu mielopoety z obecnością typowego obrazu morfologicznego, opisanego powyżej. Charakterystyczna jest zmiana cytogenetyczna - t(9;22) i obecność białka BCR/ABL, które wykrywa się metodą molekularną.

Etiologia i patogeneza

a) CHŁONIAKI (ICD – 10: C82-C85)

Główną przyczyną transformacji chłoniakowej jest fizjologiczna niestabilność genetyczna prawidłowych komórek limfoidalnych na różnych szczeblach ich dojrzewania, zaburzona dodatkowo działaniem różnych czynników zewnątrzpochodnych i/lub endogennych. Czynniki te mogą prowadzić do zaburzeń regulacji stopnia ekspresji onkogenów poprzez translokacje protoonkogenów w miejsca aktywne transkrypcyjnie, tj. w okolice genowych *loci* łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin w limfocytach B oraz łańcuchów α , β , γ , δ receptora T-komórkowego (TCR) w limfocytach T. Szkodliwe działanie wywierają związki chemiczne, szczególnie herbicydy, insektycydy, pochodne węglowodorów aromatycznych, rozpuszczalniki, pył drzewny i bawełniany. Bardziej narażeni na rozwój nowotworów limfatycznych są pracownicy przemysłu chemicznego, gumowego, materiałów syntetycznych czy drzewnego oraz przetwórstwa żywności.

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). Poznano kilka typów wirusów, które biorą udział w patogenezie chłoniaków: EBV, HTLV-1, wirus opryszczki typu 8, HCV. Zakażenie żołądka bakterią *Helicobacter pylori* ma związek z rozwojem chłoniaków w tym narządzie, podobnie jak zakażenie wirusem HIV oznacza u nosicieli większe zagrożenie wystąpienia tego typu nowotworu limfatycznego. Niedobory odporności zarówno wrodzone jak i nabyte oraz choroby z autoagresji wielokrotnie zwiększają ryzyko zachorowania nowotwór limfatyczny w postaci chłoniaka nieziarniczego.

Na wczesnym etapie zaawansowania choroby nowotworowej układu limfatycznego najważniejszymi objawami chłoniaka są powiększone węzły chłonne w okolicy szyi, pod pachami, w pachwinach. Węzły są zazwyczaj niebolesne, rosną powoli, często zrastają się w pakiety. Jako niepokojący symptom we wczesnej fazie rozwoju nowotworu limfatycznego pojawia się nocna gorączka, nocne poty, zmęczenie, osłabienie, utrata wagi i swędzenie skóry. Inne objawy chłoniaka to: ból brzucha, zaburzenia morfologii krwi (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość), żółtaczka, zaburzenia trawienia, objawy neurologiczne. Chłoniaki o powolnym przebiegu i małym stopniu złośliwości cechują się niebolesnymi i powoli powiększającymi się węzłami chłonnymi. Objawy ogólne występują rzadko. Objawy chłoniaków agresywnych – obraz kliniczny zróżnicowany. U pacjentów, u których zostanie zdiagnozowany agresywny nowotwór limfatyczny stwierdza się powiększone węzły chłonne; u około 1/3 występują postaci pozawęzłowe – głównie przewód pokarmowy, pierścień Waldeyera, skóra, szpik, zatoki przynosowe, tarczyca, ośrodkowy układ nerwowy. Objawy ogólne chłoniaków dotyczą 40% pacjentów. Chłoniaki nieziarnicze bardzo agresywne – objawy: chłoniak limfoblastyczny często zajmuje górne, przednie śródpiersie, powodując zespół żyły głównej górnej, nacieka mózg, opony i nerwy czaszkowe. Chłoniak Burkitta występuje często jako nowotwór limfatyczny w postaci dużej masy brzusznej, powodując niedrożność jelit.

b) BIAŁACZKI (ICD – 10: C91.0; C92; C92.0; C92.1; C92.2. C92.3; C92.4; C92.5; C92.7; C92.9)

Etiologia ALL jest nieznaną. Ze względu na opisywane przypadki współwystępowania choroby u bliźniąt jednojajowych sugeruje się predyspozycję genetyczną. Przyczyną patogenetyczną rozwoju ALL są mutacje powstające we wczesnych etapach różnicowania komórek linii limfoidalnej, czyli limfoblastów. Skutkami tych mutacji są zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja. Z czasem dochodzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfocytów do krwi. W przypadku linii limfocytów B fizjologicznym miejscem dojrzewania jest szpik kostny, dlatego jego zajęcie decyduje tu o obrazie klinicznym. W przypadku limfocytów T miejscem dojrzewania jest grasica, która w związku z tym może być punktem wyjścia nowotworu. W początkowej fazie choroby często stwierdza się w tym przypadku zajęcie śródpiersia.

Do uznanych czynników ryzyka, które sprzyjają zachorowaniu na białaczki należą: nadmierna ekspozycja na promieniowanie jonizujące (z wyjątkiem CLL), związki chemiczne (pestycydy, herbicydy, insektycydy, rozpuszczalniki), palenie tytoniu (tylko AML), cytostatyki (tylko AML), długotrwała immunosupresja po przeszczepieniu narządu, choroby genetyczne (tylko AML i ALL) np. zespół Blooma, zespół Downa, onkogenne retrowirusy HTLV-1, HTLV-2.

Etiologia AML nie została dotychczas poznana, chociaż wyodrębniono wiele czynników predysponujących lub inicjujących jej wystąpienie, takich jak czynniki środowiskowe oraz genetyczne (tab. 7).

Tabela 7. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej

Czynniki środowiskowe	Wrodzone defekty genetyczne	Zespoły niewydolności szpiku
Rozpuszczalniki (benzen) Promieniowanie jonizujące Palenie tytoniu Cytostatyki <ul style="list-style-type: none"> • leki alkilujące • inhibitory topoizomerazy II Inne leki <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl • fenylbutazon 	Zespół Downa Zespół Blooma Zespół monosomii chromosomu 7 Zespół Klinefeltera (XXY) Zespół Turnera (X0) Nerwiakokłókniakowatość Wrodzone zespoły dysmorficzne	Niedokrwistość Fanconiego Dyskeratoza wrodzona Zespół Shwachmana-Diamonda Małopłytkowość amegakariocytowa Zespół Blackfana-Diamonda Agranulocytoza Kostamanna Rodzinna anemia plastyczna

Źródło: Wierzbowska 2015 – A.Wierzbowska Ostra białaczka szpikowa, w: M.Krzakowski, P.Potemski, K.Warzocho, P.Wysocki Onkologia kliniczna. Gdańsk, Wydawnictwo VM Media sp. z o.o.; 2015; strona 1089

Konsekwencją ekspozycji na czynniki leukemogenne jest kumulowanie się nabytych zaburzeń genetycznych (mutacji, rearanżacji, amplifikacji genów). Na podstawie badań na modelach zwierzęcych wysunięto hipotezę tak zwanych dwóch uderzeń (*two-hit-model*), dotyczącą liczby aberracji genetycznych w *loci* genów kontrolujących kluczowe dla komórki procesy. W wynikach ostatnich badań wskazuje się, że do powstania transformacji białaczkowej niezbędne jest współistnienie mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału (klasa II) i w konsekwencji stymulującej proliferację i/lub przeżycie białaczkowej komórki prekursorowej oraz aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów (klasa I), odpowiedzialnej za nieprawidłowe różnicowanie komórek.

Epidemiologia

a) CHŁONIAKI (ICD – 10: C82-C85)

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. Liczba zgonów wynosi około 200 000. Chłoniaki nie-Hodgkina stanowią około 3% zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe u mężczyzn i 2,5% u kobiet. Około 40% zachorowań notuje się w krajach Ameryki Północnej i Unii Europejskiej.

Najwyższe współczynniki zachorowalności notuje się w USA, Australii i Europie Zachodniej (powyżej 10/10⁵). W Europie Środkowej zachorowalność utrzymuje się na poziomie około 4/10⁵. Najniższa zachorowalność charakteryzuje środkową i południowo-wschodnią Azję (<3/10⁵). W Europie najniższą częstość obserwuje się na Bałkanach i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce.

Zachorowalność

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 (tab. 8 i 9)

Tabela 8. Zachorowalność na nowotwory układu chłonnego wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	79979	402,7	217,86	81632	411,3	221,61
C82 - Chłoniak niezmierny guzkowy (grudkowy)	233	1,17	0,67	267	1,35	0,76
C83 - Chłoniaki niezmiernicze rozlane	862	4,34	2,37	776	3,91	2
C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek t	128	0,64	0,37	115	0,58	0,33
C85 - Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezmierniczych	400	2,01	1,05	429	2,16	1,11
Suma C82-C85	1623	nd	nd	1587	nd	nd
Odsetek	2,03%	nd	nd	1,94%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

Tabela 9. Zachorowalność na nowotwory układu chłonnego wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	79229	425,44	260,06	81649	438,8	262,68
C82 - Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)	194	1,04	0,65	205	1,1	0,73
C83 - Chłoniaki nieziarnicze rozlane	874	4,69	3,13	832	4,47	3,02
C84 - Obwodowy i skórnny chłoniak z komórek t	152	0,82	0,53	122	0,66	0,42
C85 - Inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych	414	2,22	1,43	418	2,25	1,45
Suma C82-C85	1634	nd	nd	1577	nd	nd
Odsetek	2,06%	nd	nd	1,93%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

Większość zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina występuje u osób między szóstą a ósmą dekadą życia (około 70% u obu płci). Chłoniaki nie-Hodgkina najczęściej występują w ósmej dekadzie życia, ale częstość ich występowania zaczyna wzrastać po 50 roku życia. Chłoniaki nie-Hodgkina są również jedną z chorób nowotworowych stosunkowo często występujących u dzieci (0-19 lat): 7,5% nowotworów u chłopców, 5% u dziewcząt i młodych dorosłych: (20-44 lat) 5,2% u mężczyzn i 2,4% u kobiet. U dzieci nieziarnicze chłoniaki złośliwe (NHL) różnią się od ich odpowiedników u dorosłych. U dzieci występują niemal wyłącznie chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, odznaczające się wrażliwością na leki cytostatyczne, należące do linii limfoidalnej B lub T. Stanowią ok. 7% nowotworów wieku dziecięcego. Szczyt zachorowań występuje między 7-10 rż.

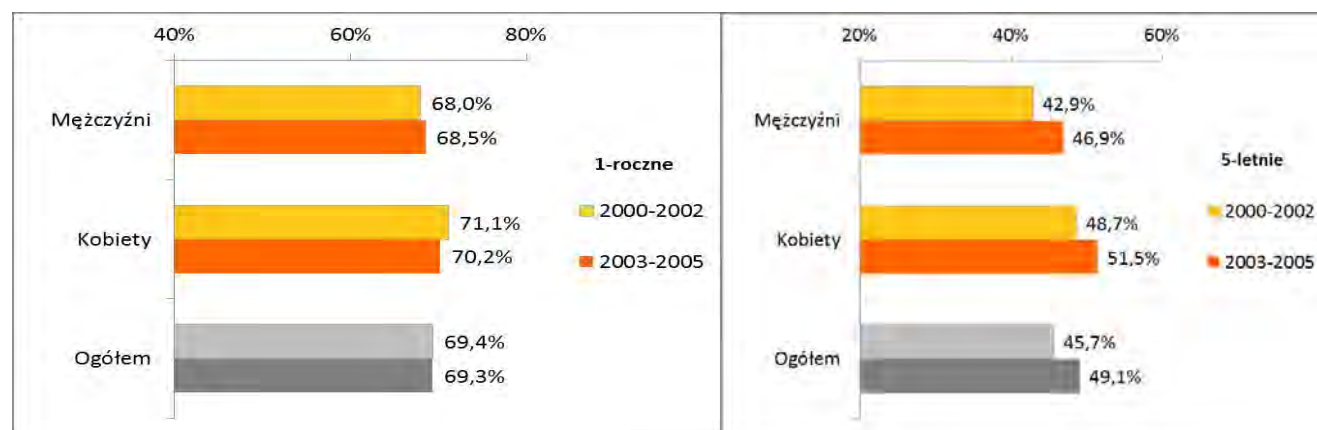
[Źródło: KRN Zachorowalność na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku]

Przeżycia

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano chłoniaki nie-Hodgkina w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 68,0% u mężczyzn i 71,1% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych nie uległ znaczącej zmianie: wśród mężczyzn wynosił 68,5%, wśród kobiet do 70,2% zdiagnozowanych.

Wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkina w ciągu pierwszej dekady XXI poprawiły się nieznacznie: u mężczyzn z 42,9% do 46,9%, natomiast u kobiet z 45,7% do 49,1% (rys. 1).

Rysunek 1. Wskaźniki 1-roczych i 5-letnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory układu chłonnego w Polsce



Źródło: KRN

Umieralność

Chłoniaki nie-Hodgkina stanowią u kobiet 1,9% zgonów, u mężczyzn około 1,6%. W 2015 roku stwierdzono w Polsce około 1700 przypadków zgonu z powodu tego schorzenia (tab. 10,11).

Tabela 10. Umieralność na nowotwory układu chłonnego wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	42875	215,88	97,82	44938	226,42	98,19
C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)	68	0,34	0,15	97	0,49	0,19
C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane	235	1,18	0,53	317	1,6	0,74
C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek t	43	0,22	0,1	54	0,27	0,13
C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych	399	2,01	0,87	374	1,88	0,84
suma C82-C85	745	nd	nd	842	nd	nd
odsetek	1,74%	nd	nd	1,87%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

Tabela 11. Umieralność na nowotwory układu chłonnego wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	52690	282,93	165,42	55663	299,14	169,96
C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)	76	0,41	0,22	81	0,44	0,24
C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane	236	1,27	0,79	292	1,57	0,96
C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek t	69	0,37	0,24	79	0,42	0,26
C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych	544	2,92	1,76	435	2,34	1,37
suma C82-C85	925	nd	nd	887	nd	nd
odsetek	1,76%	nd	nd	1,59%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

Liczba zgonów z powodu chłoniaków nie-Hodgkina zaczyna zwiększać się po 50 roku życia u obu płci, a najwięcej zgonów notuje się w ósmej dekadzie życia. Między 55 a 79 rokiem życia przypada 65% zgonów u obu płci. Częstkowe współczynniki umieralności wzrastają począwszy od 50 roku życia osiągając maksimum w dziewiątej dekadzie życia. Zgony z powodu chłoniaków nie-Hodgkina są jedną z częstszych nowotworowych przyczyn zgonu u dzieci (0-19 lat): 4,1% u chłopców i 7,9 u dziewcząt i młodych dorosłych (20-44 lat): 5,2% u mężczyzn i 3,2% u kobiet.

[Źródło: KRN Umieralność na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku]

b) BIAŁACZKI (ICD – 10: C91.0; C92; C92.0; C92.1; C92.2. C92.3; C92.4; C92.5; C92.7; C92.9)

Zachorowalność – białaczki limfatyczne C91

Białaczka limfatyczna stanowi u kobiet 1,0% zachorowań, u mężczyzn około 1,3% zachorowań. W 2015 roku liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosiła prawie 1900, z czego ponad 1000 u mężczyzn i ponad 800 u kobiet (tab. 12, 13).

Ostra białaczka limfoblastyczna C91.0 występuje najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród osób dorosłych szacuje się na 0,5-1,5/100 tysięcy i jest ona największa u osób starszych (>65 lat).

Tabela 12. Zachorowalność na białaczki limfatyczne wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	79979	402,7	217,86	81632	411,3	221,61
C91 - Białaczka limfatyczna	828	4,17	2,51	817	4,12	2,99
Odsetek	1,04%	nd	nd	0,99%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

Tabela 13. Zachorowalność na białaczki limfatyczne wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	79229	425,44	260,06	81649	438,8	262,68
C91 - Białaczka limfatyczna	1161	6,23	4,61	1066	5,73	4,12
Odsetek	1,47%	nd	nd	1,31%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

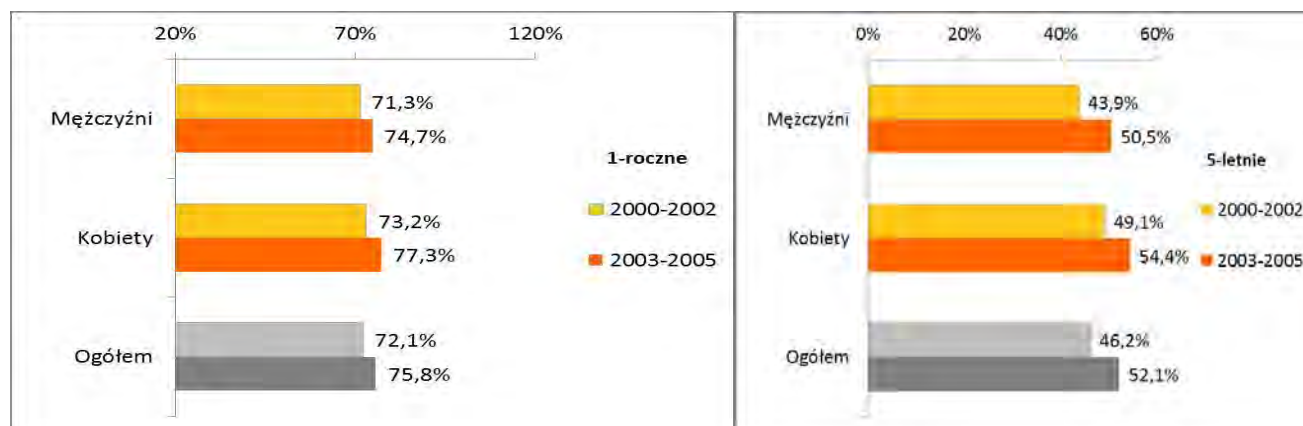
Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną wykazuje dwa maksima: u dzieci i u osób w średnim wieku. Ryzyko zachorowania na białaczkę limfatyczną w zależności od wieku wykazuje rozkład bimodalny ze szczytami u dzieci i osób najstarszych. Białaczki należą do najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego, stanowią ok. 30% wszystkich nowotworów u dzieci. Najczęściej, bo w ok. 80%, występuje białaczka limfoblastyczna.

[Źródło: KRN Zachorowalność na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku]

Przeżycia – białaczki limfatyczne C91

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano białaczkę limfatyczną w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 71,4% u mężczyzn i 73,2% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 74,7%, wśród kobiet 77,3%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z białaczką limfatyczną w ciągu pierwszej dekady XXI znacząco poprawiły się: u mężczyzn z 43,9% do 50,5%, natomiast u kobiet z 49,1% do 54,4% (rys. 2).

Rysunek 2. Wskaźniki 1-roczych i 5-letnich przeżyć względnych u chorych na białaczkę limfatyczną w Polsce



Źródło: <http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/>

Umieralność – białaczki limfatyczne C91

Białaczka limfatyczna stanowi 1,3% zgonów nowotworowych. Liczba zgonów z powodu białaczki limfatycznej wynosiła w 2015 roku ponad 1250, z czego ponad 700 u mężczyzn i ponad 550 u kobiet (tab. 14, 15).

Tabela 14. Umieralność na białaczki limfatyczne wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	42875	215,88	97,82	44938	226,42	98,19
C91 - Białaczka limfatyczna	502	2,53	1	558	2,81	1,11
Odsetek	1,17%	nd	nd	1,24%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

Tabela 15. Umieralność na białaczki limfatyczne wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	52690	282,93	165,42	55663	299,14	169,96
C91 - Białaczka limfatyczna	699	3,75	2,25	721	3,87	2,28
Odsetek	1,33%	nd	nd	1,30%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

Większość zgonów z powodu białaczki limfatycznej występuje po 55 roku życia (80% zgonów u mężczyzn i 90% u kobiet), chociaż około 15% zgonów występuje poniżej 19 roku życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając maksimum w ósmej-dziewiątej dekadzie życia (około 45/10⁵ u mężczyzn i około 20/10⁵ u kobiet).

[Źródło: KRN Umieralność na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku]

Zachorowalność – białaczki szpikowe C92

Białaczki szpikowe stanowią u kobiet 0,6% zachorowań, u mężczyzn około 0,7% zachorowań. Liczba zachorowań na białaczkę szpikową wynosiła w 2015 ponad 1100, z czego 585 u mężczyzn i 517 u kobiet (tab. 16, 17).

Tabela 16. Zachorowalność na białaczki szpikowe wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	79979	402,7	217,86	81632	411,3	221,61
C92 - Białaczka szpikowa	603	3,04	1,82	517	2,6	1,49
Odsetek	0,75%	nd	nd	0,63%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

Tabela 17. Zachorowalność na białaczki szpikowe wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	79229	425,44	260,06	81649	438,8	262,68
C92 - Białaczka szpikowa	673	3,61	2,48	585	3,14	2,07
Odsetek	0,85%	nd	nd	0,72%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

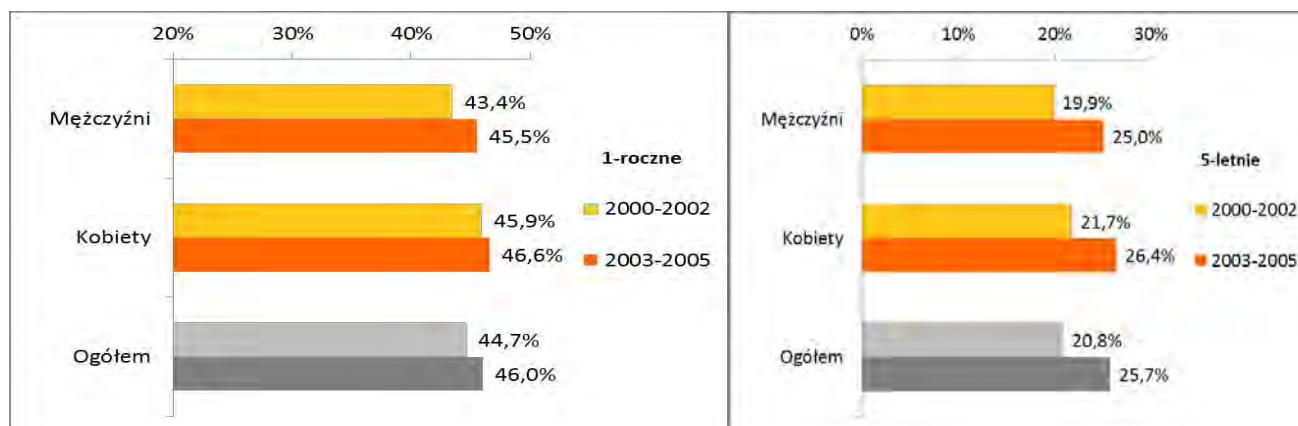
Liczba zachorowań na białaczkę szpikową wykazuje wzrost zachorowań z wiekiem, przy czym u dzieci i młodych dorosłych liczba zachorowań utrzymuje się na poziomie około 10-15 u obu płci. Najwięcej zachorowań notuje się między 55 a 79 rokiem życia (około 55%). Ryzyko zachorowania na białaczkę szpikową wśród dzieci i młodych dorosłych utrzymuje się na poziomie około 0,5/10⁵, natomiast po 45 roku życia następuje wzrost ryzyka wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych.

[Źródło: KRN Zachorowalność na białaczkę szpikową w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku]

Przeżycia – białaczki szpikowe C92

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano białaczkę szpikową w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 43,4% u mężczyzn i 45,9% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 45,5%, wśród kobiet 46,6%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z białaczką szpikową w ciągu pierwszej dekady XXI poprawiły się: u mężczyzn z 19,9% do 25,0%, natomiast u kobiet z 21,7% do 26,4% (rys. 3).

Rysunek 3. Wskaźniki 1-roczyń i 5-letnich przeżyć względnych u chorych na białaczkę szpikową w Polsce



Źródło: <http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/>

Umieralność – białaczki szpikowe C92

Białaczka szpikowa stanowi ok 1,3% zgonów nowotworowych. Liczba zgonów z powodu białaczki szpikowej wynosiła w 2015 roku ok 1300, z czego prawie 700 u mężczyzn i ok 600 u kobiet (tab. 18,19).

Tabela 18. Umieralność na białaczki szpikowe wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	42875	215,88	97,82	44938	226,42	98,19
C92 - Białaczka szpikowa	613	3,09	1,48	602	3,03	1,4
Odsetek	1,43%	nd	nd	1,34%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

Tabela 19. Umieralność na białaczki szpikowe wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015

ICD-10 - Typ nowotworu	2014 r.			2015 r.		
	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)
Nowotwory ogółem	52690	282,93	165,42	55663	299,14	169,96
C92 - Białaczka szpikowa	726	3,9	2,42	687	3,69	2,22
Odsetek	1,38%	nd	nd	1,23%	nd	nd

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych dostępnych na stronie KRN

Większość zgonów z powodu białaczki szpikowej występuje po 55 roku życia (75% zgonów u mężczyzn i 80% u kobiet). U dzieci poniżej 19 roku życia występuje około 2% zgonów. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając maksimum w ósmej-dziewiątej dekadzie życia (około $30/10^5$ u mężczyzn i około $15/10^5$ u kobiet).

[Źródło: KRN Umieralność na białaczkę szpikową w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku]

Rokowanie

a) CHŁONIAKI (ICD – 10: C82-C85)

Głównym czynnikiem prognostycznym jest typ histopatologiczny chłoniaka, co jest związane ze stopniem złośliwości. Część chłoniaków o małej złośliwości przebiega powoli z przeżyciem wieloletnim nawet bez początkowego leczenia, natomiast w chłoniakach o dużej złośliwości, zwłaszcza w niektórych, przeżycie bez leczenia jest ograniczone do kilku tygodni. Do czynników prognostycznych zalicza się wiek, stan ogólny, występowanie objawów ogólnych, duża aktywność LDH, masa chłoniaka i stopień klinicznego zaawansowania.

Czas do osiągnięcia całkowitej remisji podczas chemioterapii określa ryzyko nawrotu. Czym czas ten jest dłuższy tym ryzyko nawrotu większe.

b) BIAŁACZKI (ICD – 10: C91.0; C92; C92.0; C92.1; C92.2. C92.3; C92.4; C92.5; C92.7; C92.9)

ostra białaczka limfoblastyczna C91.0

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS) po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35-60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi ok 20 %. W dobie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(-) są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

Rokowanie chorych na ALL zależy od wieku i jest znacznie lepsze u dzieci w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Szczególną grupę stanowią tak zwani młodzi dorośli, czyli chorzy w wieku około 20 lat. W wielu krajach pacjenci w tym wieku mogą być leczeni w ośrodkach pediatrycznych bądź zajmujących się leczeniem dorosłych. Co za tym idzie – mogą być u nich stosowane odpowiednio różne protokoły CTH. Przeprowadzono wiele analiz wskazujących, że leczenie prowadzone przez pediatrów cechuje się większą skutecznością. Protokoły pediatryczne obejmują stosowanie większych dawek cytotatyków, a leczenie jest prowadzone w ściślejszym reżimie czasowym. Obecnie postuluje się więc, aby u „młodych dorosłych” stosować odpowiednio intensywne, wzorowane na pediatrycznych protokoły. Co najważniejsze jednak należy dążyć do realizacji protokołu z uniknięciem odstępstw polegających na redukcji dawek leków bądź opóźnieniu włączania jego kolejnych etapów.

ostra białaczka szpikowa C92.0

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej towarzyszą jej objawy infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące CR uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60-85% chorych w ciągu 2-3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

przewlekła białaczka szpikowa C92.1

Przed wprowadzeniem do leczenia TKI u chorych na CML w przebiegu choroby u większości osób można było wyodrębnić 3 następujące po sobie fazy: CP (o średnim czasie trwania 3-5 lat), AP (9-12 miesięcy) i BP (3-6 miesięcy), z medianą czasu przeżycia chorych wynoszącą około 3-4 lata. W części przypadków obserwowano bezpośrednie przejście z CP do BP. U chorych leczonych TKI, niezależnie od fazy choroby, szybko dochodzi do eliminacji klonów komórkowych Ph+, co w większości przypadków przekłada się na bezobjawowy przebieg schorzenia, dłuższe OS oraz mniejszą częstość transformacji CP do AP/BP. Od czasu zastosowania TKI mediana czasu przeżycia chorych na CML nie została osiągnięta i z pewnością będzie wynosić nie mniej niż kilkanaście lat.

Odmiernym zagadnieniem jest przebieg choroby u chorych na CML poddanych allo-HSCT, które jest leczeniem z wyboru u osób wykazujących odporność na TKI. Przeprowadzenie allo-HSCT w tej grupie chorych umożliwia uzyskanie wieloletnich przeżyć bez wznowy choroby. Trzeba jednak pamiętać, że 5-letnie OS jest wyraźnie niższe niż u chorych leczonych za pomocą TKI (60% vs. 90%). Możliwy jest także nawrót choroby po allo-HSCT. Skumulowana częstość wznów po 15 latach wynosi 8%, a w przypadku dawcy niespokrewnionego – 2%. W ocenie szans na uzyskanie wyleczenia i/lub długotrwałego przeżycia należy także uwzględnić śmiertelność okołoprzeszczepową, ryzyko transplantacyjne według EBMT oraz jakość życia po allo-HSCT, często obniżoną wskutek występowania objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

4.2. Oceniana technologia medyczna

4.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Zlecenie MZ dotyczy usunięcia substancji czynnych Erwinia L-asparaginasum (crisantaspasum) oraz mitoxantronum z „Wykazu 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” we wskazaniach ujętych w Obwieszczeniu MZ w sprawie listy leków refundowanych.

Erwinia L-asparaginasum (crisantaspasum)

Erwinia L-asparaginaza (crisantaspassum), w „Wykazie substancji czynnych (...)” stanowiącym załącznik 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego ujęta została we wskazaniu C91.0 – ostra białaczka limfoblastyczna (w przypadku wystąpienia nadwrażliwości lub działań niepożądanych uniemożliwiających leczenie z zastosowaniem L-asparaginazy produkowanej przez Escherichia coli oraz pegylowanej postaci L-asparaginazy produkowanej przez Escherichia coli). Obecnie na rynku znajduje się 1 produkt leczniczy (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.), zawierający crisantaspassum i jest on finansowany ze środków publicznych, w ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniach ujętych w tabeli poniżej. Poziom odpłatności - bezpłatny.

Tabela 20. Charakterystyka produktu leczniczego zawierającego substancję czynną crisantaspassum

Refundowane opakowania	Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m./fiolkę, 5 fiol., EAN 5060146290302
Kod ATC	L01XX02
Droga podania	Roztwór produktu leczniczego Erwinase można podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym.
Mechanizm działania	<p>L-asparaginaza katalizuje deaminację egzogennej asparaginy do kwasu asparaginianowego i amoniaku. Reakcję biochemiczną można schematycznie przedstawić następująco:</p> <p style="text-align: center;">L-asparaginaza Asparagina -----> Asparaginian + NH₃</p> <p>Asparagina znajduje się w większości białek i w przypadku jej braku zostaje wstrzymana synteza białek, co tym samym hamuje syntezę RNA i DNA, powodując wstrzymanie proliferacji komórek. Działanie przeciwnowotworowe L-asparaginazy jest wynikiem trwałej eliminacji egzogennej asparaginy</p>
Wskazania refundowane w ramach katalogu chemioterapia	<p>Produkt leczniczy Erwinase jest stosowany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w przypadku leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C91.0 ostrej białaczki limfoblastycznej - u pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja,„) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z E. coli. • C83.5 chłoniaka limfoblastycznego (rozlany) – u pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami limfoblastycznymi T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli (wskazanie pozarejestacyjne objęte refundacją od dnia 1 listopada 2016 r.)
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy Erwinase jest stosowany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z E. coli.
Dawkowanie	<p>Dorośli Zalecana dawka wynosi 25 000 j.m./m² podawana domięśniowo lub dożylnie trzy razy w tygodniu (poniedziałek/środa/piątek) przez dwa tygodnie w ramach zastąpienia każdej dawki pegaspargazy lub każdego kursu leczenia asparaginazą. Leczenie można dodatkowo dopasować do protokołu lokalnego. Ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy zaobserwowane wśród dzieci, optymalna dawka produktu leczniczego Erwinase może się różnić u różnych pacjentów. Dlatego zaleca się monitorowanie stężenia asparaginazy w celu dopasowania dawki.</p> <p>Dzieci i młodzież Dawkowanie jest takie samo u osób dorosłych i dzieci.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza reakcja uczuleniowa na kryzantaspazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. • Zaburzenia czynności wątroby. • Zapalenie trzustki obejmujące wcześniejszy epizod ostrego zapalenia trzustki związany z leczeniem L-asparaginazą.

Źródło: ChPL Erwinase

Mitoxantronum

Mitoxantronum, w „Wykazie substancji czynnych (...)” stanowiącym załącznik nr 2 i nr 6 do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej ujęty został we wskazaniach obejmujących kody: C50, C61, C82-C85, C91-C96 i D46. Obecnie na rynku znajdują się 3 produkty lecznicze (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.), które zawierają mitoxantronum i są finansowane ze środków publicznych, w ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniach ujętych w tabeli poniżej. Poziom odpłatności - bezpłatny.

Tabela 21. Charakterystyka produktów leczniczych zawierających substancję czynną mitoxantron

Refundowane opakowania	<ul style="list-style-type: none"> Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, EAN 5909991238872, Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, EAN 5909991238896, Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, EAN 5909991018269
Kod ATC	L01DB07
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	<p>Mitoxantron jest środkiem działającym na DNA, który wbudowuje się w łańcuch kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) za pośrednictwem wiązań wodorowych, powodując powstawanie wiązań krzyżowych i pęknięcie nici. Mitoxantron zaburza również działanie kwasu rybonukleinowego (RNA) i jest silnym inhibitorem topoizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Ma działanie komórkobójcze, zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące hodowle komórek ludzkich, co wskazuje, że nie działa specyficznie na fazy cyklu komórkowego, a także jest aktywny wobec szybko proliferujących oraz wolnorosnących nowotworów. Mitoxantron blokuje cykl komórkowy w fazie G2, co prowadzi do wzrostu ilości komórkowego RNA i poliploidalności.</p> <p>W badaniach in vitro wykazano, że mitoxantron hamuje proliferację limfocytów B, limfocytów T i makrofagów oraz upośledza prezentację antygenów, jak również uwalnianie interferonu gamma, czynnika martwicy nowotworu alfa i interleukiny-2.</p>
Wskazania refundowane w ramach katalogu chemioterapii	<ul style="list-style-type: none"> C82-C85 - chłoniaki nieziarnicze (ang. NHL), C92 - białaczki szpikowe C91.0 - leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej zarówno w grupie standardowego ryzyka (SR) jak i wysokiego ryzyka (HR). Zalecana dawka: 10 mg/m² powierzchni ciała podawane dożylnie przez dwa kolejne dni (wskazanie pozarejestacyjne objęte refundacją od dnia 1 stycznia 2018 r.)
Wskazania zarejestrowane	<p>Mitoxantron wskazany jest do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> raka piersi z przerzutami chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin) ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną, nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością, w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczenia <p>- w połączeniu z innymi lekami jest wskazany w indukcji remisji przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej.</p> <p>- w skojarzeniu z kortykosterydami w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.</p>
Dawkowanie	<p>Rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin) <u>Dawkowanie w monoterapii:</u> zalecana początkowa dawka mitoxantronu stosowanego w monoterapii wynosi 14 mg/m² pc., podawana w pojedynczej dawce dożylniej. Dawkę można powtórzyć w odstępie 21 dni po pierwszym podaniu. Mniejszą dawkę początkową (12 mg/m² pc. lub mniejszą) zaleca się u pacjentów z niewystarczającą rezerwą szpikową, np. na skutek wcześniejszej chemioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym. Modyfikację dawkowania oraz czas podawania kolejnych dawek należy ustalić na</p>

podstawie klinicznej oceny stopnia i czasu trwania mielosupresji. W kolejnych cyklach leczenia zwykle można powtórzyć poprzednią dawkę, jeśli liczba leukocytów i płytek krwi powróci do wartości prawidłowych w ciągu 21 dni.

Leczenie skojarzone:

mitoksanton podawano jako jeden z komponentów terapii skojarzonej.

W leczeniu raka piersi z przerzutami skuteczne okazało się połączenie mitoksantronu z innymi środkami cytotoksycznymi, w tym z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem lub metotreksatem i mitomycyną C. Należy zapoznać się z informacjami na temat modyfikacji dawkowania i podawania leku w fachowej literaturze. Mitoksanton również stosowano w różnych połączeniach w leczeniu chłoniaka nieziarniczego, jednak dane są obecnie ograniczone i nie można zalecić swoistych schematów. W schematach skojarzonych mitoksanton okazał się skuteczny w początkowej dawce w zakresie od 7 do 8, 10, 12 mg/m² pc., w zależności stosowanego połączenia i częstotliwości podawania. Jeśli mitoksanton jest stosowany z innym środkiem mielosupresyjnym, zaleca się, by początkową dawkę mitoksantronu zmniejszyć o 2 do 4 mg/m² pc. w stosunku do dawek zalecanych w monoterapii. Kolejne dawki, jak wskazuje powyższa tabela, zależą od stopnia i czasu trwania mielosupresji.

Ostra białaczka szpikowa

Stosowanie w monoterapii w okresie remisji choroby

Dawka zalecana dla wywołania remisji wynosi 12 mg/m² pc., podawana dożylnie codziennie przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita wynosi 60 mg/m² pc.). W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawki 12 mg/m² pc./dobę podawanej przez 5 kolejnych dni pełna remisja nastąpiła w wyniku pierwszej kuracji indukcyjnej.

Leczenie skojarzone

W celu indukcji, zalecana dawka mitoksantronu wynosi 12 mg/m² pc. na dobę w dniach od 1 do 3, podawana we wlewie dożylnym, w skojarzeniu z cytarabiną w dawce 100 mg/m² pc. podawaną przez 7 dni w ciągłym wlewie 24-godzinnym w dniach 1 do 7.

Większość pełnych remisji występuje po pierwszym cyklu terapii indukcyjnej.

W przypadku niepełnej odpowiedzi przeciwbiałaczkowej, można podać drugi cykl terapii indukcyjnej z mitoksantronem podawanym przez 2 dni i cytarabiną przez 5 dni, przy użyciu tych samych dawek dobowych. Jeśli podczas pierwszej terapii indukcyjnej wystąpi ciężka lub zagrażająca życiu toksyczność niehematologiczna, następny cykl terapii indukcyjnej należy wstrzymać do czasu ustąpienia objawów toksyczności.

Leczenie konsolidacyjne zastosowane w dwóch dużych, randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych potwierdziło zasadność stosowania mitoksantronu w dawce 12 mg/m² pc. podawanego w 24-godzinnym wlewie dożylnym w dniach 1 i 2 oraz cytarabiny w dawce 100 mg/m² pc. przez 5 dni w ciągłym 24-godzinnym wlewie w dniach 1 do 5. Pierwszy cykl został podany po upływie około 6 tygodni od ostatniej kuracji indukcyjnej, a drugi zwykle 4 tygodnie po pierwszym.

Wykazano skuteczność schematu obejmującego jednorazowe podanie mitoksantronu w dawce 6 mg/m² pc. w bolusie dożylnym (iv), etopozydu w dawce 80 mg/m² pc. 1-godzinnym wlewie dożylnym oraz cytarabiny (Ara-C) w dawce 1 g/m² pc. dożylnie w ciągu 6 godzin przez 6 dni (MEC) jako leczenia ratunkowego w opornej na leczenie AML.

Leczenie przełomu blastycznego w (przewlekłej) białaczce szpikowej

Monoterapia wznowy choroby

Dawka zalecana w razie wznowy choroby wynosi 10 do 12 mg/m² pc., podane dożylnie raz na dobę przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita 50 do 60 mg/m² pc.).

Zaawansowany rak gruczołu krokowego oporny na kastrację

W oparciu o dane z dwóch badań porównawczych z użyciem mitoksantronu z kortykosteroidami w porównaniu kortykosteroidów w monoterapii, zalecana dawka mitoksantronu wynosi 12 do 14 mg/m² pc., podawana w krótkim wlewie dożylnym co 21 dni, w skojarzeniu z niskimi doustnymi dawkami kortykosteroidów.

Pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m² pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, mają skumulowane 2,6% ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. Z tego powodu pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów toksycznego wpływu na serce i pytani o objawy niewydolności serca przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

	<p>Stwardnienie rozsiane</p> <p>Mitoksantron powinien być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu cytotoksycznych chemioterapeutyków w leczeniu stwardnienia rozsianego. Leczenie to powinno być stosowane dopiero po ocenie stosunku korzyści do ryzyka, w szczególności hematologicznych i sercowych czynników ryzyka. Leczenia nie wolno rozpoczynać u pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni mitoksantronem. Zalecana dawka mitoksantronu wynosi zwykle 12 mg/m² powierzchni ciała, podawana w krótkim (około 5 do 15 minut) wlewie dożylnym, który może być powtarzany co 1-3 miesiące. Maksymalna życiowa dawka skumulowana nie powinna przekraczać 72 mg/m² pc. W razie wielokrotnego podawania mitoksantronu dawkowanie należy dostosować w zależności od zakresu i czasu trwania supresji szpiku kostnego.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Generalnie, dobór dawki dla pacjentów w podeszłym wieku należy rozpocząć od dolnej granicy zakresu dawkowania, uwzględniając większą częstość zmniejszenia czynności wątroby, nerek lub serca i jednoczesne choroby lub leczenie innymi lekami.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Bezpieczeństwo mitoksantronu u pacjentów z niewydolnością nerek nie zostało ustalone. Mitoksantron należy stosować z zachowaniem ostrożności.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>Bezpieczeństwo mitoksantronu u pacjentów z niewydolnością wątroby nie zostało ustalone. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne dostosowanie dawki, ponieważ klirens mitoksantronu jest zmniejszony wskutek niewydolności wątroby. Nie ma wystarczających danych do ustalenia zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Wyniki badań laboratoryjnych nie umożliwiają przewidzenia klirensu substancji czynnej ani określenia właściwego dostosowania dawki.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci nie zostały ustalone. Nie ma wskazań do stosowania mitoksantronu u dzieci i młodzieży.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w tym na siarczyny, które mogą powstać w trakcie produkcji mitoksantronu. • u kobiet karmiących piersią • w leczeniu stwardnienia rozsianego u kobiet w ciąży

Źródło: ChPL Mitoxantron-Ebewe i ChPL Mitoxantron Accord

Oba świadczenia realizowane są w ramach chemioterapii w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym i hospitalizacji.

4.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie

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.

- a) **Erwinia L-asparaginaza (crisantaspasum)** – w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z Escherichia coli. Rozszerzenie przedmiotu zlecenia otrzymane w dniu 30.08.2018 r. obejmuje również ocenę zasadności utrzymania substancji czynnej „Erwinia L-asparaginasum” we wskazaniach ujętych w rozporządzeniu MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, a innych niż ujęte w obwieszczeniu refundacyjnym, tj. nadwrażliwość na natywną L-asparaginazę pochodzącą z Escherichia coli.
- b) **mitoxantronum** – 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). Zalecana dawka: 10 mg/m² powierzchni ciała podawane dożylnie przez dwa kolejne dni (wskazanie objęte refundacją od dnia 1 stycznia 2018 r.).

4.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne z ocenianą technologią

a) Mitoxantronum

Produkt leczniczy zawierający mitoxantronum (Mitoxantron Ebewe) był przedmiotem oceny Agencji w sierpniu 2015 r. w następujących wskazaniach:

- rak piersi z przerzutami;
- chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin);
- ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego.

Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mitoxantron Ebewe na proponowanych przez wnioskodawcę warunkach.

Ponadto, przedmiotem opracowań Agencji były również leki zawierające substancję czynną mitoxantronum - umieszczoną w załączniku nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1520 z późn.zm.), stanowiącym wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, we wskazaniach (z podrozpoznaniami):

- C50
- C61
- C82-C85
- C91-C96
- D46

b) Erwinia L-asparaginasum

Produkt leczniczy zawierający Erwinia L-asparaginasum, crisantaspasum (Erwinase) był przedmiotem oceny Agencji w marcu 2016 r. we wskazaniu C91.0 oraz w sierpniu 2016 r. we wskazaniach pozarejestacyjnych: C82.9 i C83.5 (w poniżej tabeli ujęte zostało wyłącznie rozpoznanie C91.0, którego dotyczy przedmiotowe zlecenie).

Tabela 22. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska i opinie RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r. w sprawie oceny leku Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum), EAN: 5909991018269, we wskazaniach: rak piersi z przerzutami; chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin); ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi; wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego</p>	<p>„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml, kod EAN: 5909991018269, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rak piersi z przerzutami; • chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin); • ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją w ramach chemioterapii a zasadne w ramach leczenia szpitalnego (grupa JGP), produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml, kod EAN: 5909991018269, we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. <p>(...)</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>1. Rak piersi z przerzutami</p> <p>Dostępne dowody naukowe nie wykazały istotnych różnic w skuteczności ani bezpieczeństwie dla ocenianego leku (badania Bennett-1988 i Heidemann-1993) w porównaniu do schematów bez mitoksantronu.</p> <p>2. Chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin)</p> <p>W dostępnych opracowaniach (Federico 2013) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie przy stosowaniu programów leczenia</p>

Nr i data wydania	Stanowiska i opinie RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>z mitoksantronem poza wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii czy też trombocytopenii.</p> <p>3.Ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi</p> <p>W dostępnych doniesieniach nie znaleziono informacji o wyższej skuteczności schematów z mitoksantronem w porównaniu do terapii bez ocenianego leku. Bezpieczeństwo leku w badanych grupach było porównywalne.</p> <p>We wszystkich omawianych powyżej wskazaniach onkologicznych nie wykazano znamienności statystycznej kardioprotekcyjności mitoksantronu w porównaniu do komparatorów.</p> <p>Analiza ekonomiczna dowiodła, że schematy leczenia z mitoksantronem są droższe w porównaniu do terapii bez stosowania ocenianego leku. Preparat jest refundowany w omawianych wskazaniach tylko w nielicznych krajach, w większości o wyższym PKB per capita niż w Polsce.</p> <p>(...)"</p> <p>http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/SRP/U_26_274_150831_stanowisko_115_Mitoxantron_wspolne_w_ref.pdf</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Mitoxantron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin), ostra białaczka nieлимfocytowa, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi; wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego</p>	<p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy, ostra białaczka nieлимfocytowa, wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego na proponowanych warunkach.</p> <p>(...)</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, warunki finansowania świadczenia oraz aktualne uwarunkowania organizacji udzielania świadczeń z wykorzystaniem substancji czynnej mitoksantron, nie znajduje uzasadnienia za finansowaniem wnioskowanej technologii na proponowanych warunkach.</p> <p>Ocena efektywności klinicznej we wskazaniach onkologicznych sugeruje porównywalną skuteczność kliniczną mitoksantronu z alternatywnymi technologiami medycznymi, ale jednocześnie wskazuje na gorszy profil bezpieczeństwa. U pacjentów przyjmujących schematy leczenia zawierające mitoksantron w terapii chłoniaka nieziarniczego, występowało wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 3 i 4 stopnia, trombocytopenii 3 i 4 stopnia. Natomiast w badaniu dotyczącym ostrej białaczki nieлимfocytowej odnotowano wyższy odsetek pacjentów utraconych z leczenia/badania z powodu toksyczności schematu zawierającego wnioskowaną substancję.</p> <p>W każdym z porównań, gdzie użyto analizy minimalizacji kosztów, schemat zawierający mitoksantron był droższy od komparatora.</p> <p>(...)"</p> <p>http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/REK/RP_68_2015_Mitoxantron_Ebewe.pdf</p>

Nr i data wydania	Stanowiska i opinie RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 207/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we wskazaniach określonych kodami ICD-10</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadną dalszą refundację leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we wskazaniach określonych kodami ICD-10 (z podrozpoznaniami):</p> <ul style="list-style-type: none"> • C50 • C61 • C82-C85 • C91-C96 • D46 <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • C50 z rozszerzeniami - nowotwór złośliwy piersi: Jedynym zarejestrowanym w Polsce produktem leczniczym zawierającym substancję czynną mitoxantron jest Mitoxantron-Ebewe. W dniu 31 sierpnia 2015 r. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie Mitoxantronu-Ebewe refundacją we wskazaniu rak piersi z przerzutami, uzasadniając to stanowisko brakiem dowodów naukowych na istotne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania w tym wskazaniu schematów leczenia zawierających i niezawierających mitoxantron. Obecnie Rada Przejrzystości podtrzymuje to stanowisko. • C61 – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego: Stosowanie mitoxantronu w chemioterapii raka prostaty nie przynosi wydłużenia czasu przeżycia chorych. Bezpieczeństwo stosowania leku budzi wątpliwości; stosowanie leku związane jest z kardiotoksycznością, odnotowano przypadki ostrych białaczek związanych ze stosowaniem leku. W Polsce dostępne są nowe technologie lekowe finansowane w tym wskazaniu. • C82 – C85 z podrozpoznaniami – chłoniaki nieziarnicze; • C91 – C95 z podrozpoznaniami – białaczki; • C96 z podrozpoznaniami – inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych; • D46 z podrozpoznaniami – zespoły mielodysplastyczne. <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadną refundację substancji czynnej mitoxantron w w/w rozpoznaniach wg ICD w ramach katalogu chemioterapii. W dostępnych opracowaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie przy stosowaniu schematów leczenia z mitoxantronem oraz bez niego, poza wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii, czy też trombocytopenii.”</p> <p>http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/106/ORP/U_29_322_150928_opinia_207_mitoxantron_31s.pdf</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Erwinase (kryzantaspaza) kod EAN: 5060146290302, w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase (kryzantaspaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości zaleca wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na finansowaniu lub współfinansowaniu przez producenta badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, w przypadku wprowadzenia tego badania do rutynowej praktyki klinicznej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Lek Erwinase (kryzantaspaza) stosowany jest obecnie w Polsce w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli. Znajduje się on w wykazie substancji czynnych, zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 Ustawy Prawo farmaceutyczne (import docelowy). Zastosowanie leku Erwinase w omawianym wskazaniu jest zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi: EHA 2016 (Europa) oraz NCCN 2015 (USA). Jego skuteczność i bezpieczeństwo w omawianym wskazaniu zadowalająco dokumentują przeprowadzone badania kliniczne. Proponowane wskazanie refundacyjne, zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego (wymóg wcześniejszego stosowania</p>

Nr i data wydania	Stanowiska i opinie RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>pegylowanej L- asparaginazy), jest uzasadnione klinicznie i farmakoekonomicznie. Zmiana sposobu refundacji wnioskowanego produktu leczniczego poprzez przeniesienie go z „Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia – Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP” (tzw. importu docelowego) do katalogu chemioterapii nie pociągnie za sobą kosztów inkrementalnych dla płatnika przy założeniu postępowania zgodnego z obecną praktyką, tj. braku rutynowego wykonywania badania oceniającego aktywność L-asparaginazy. Wykonywanie badania oceniającego aktywność L-asparaginazy łączyłoby się jednak z kosztami inkrementalnymi wynikającymi ze wzrostu populacji leczonych chorych. Wnioskodawca nie wskazał, kto finansowałby to badanie. Z tego powodu Rada Przejrzystości proponuje wprowadzenie opisanego wyżej instrumentu dzielenia ryzyka.”</p> <p>http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/001/SRP/U_9_105_20160323_stanowisko_27_Erwinase_w_ref.pdf</p>
<p>Rekomendacja nr 15/2016 Prezesa Agencji z dnia 24 marca 2016 r.</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.</p>	<p>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek, kod EAN: 5060146290302 w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinase we wnioskowanym wskazaniu. Brak jest randomizowanych badań na identycznej populacji co wnioskowana. Jednakże odnalezione badania jednoramienne wskazują, że mediana nadiru aktywności L-asparaginazy wynosi powyżej 0,1 IU/ml, a wartość ta zapewnia pożądane obniżenie stężenia asparaginy. Zgodnie w pierwotnymi wyliczeniami analizy wpływu na budżet wnioskowana technologia spowoduje zmniejszenie wydatków przez płatnika publicznego. Jednakże, przy uwzględnieniu kosztów badania oceniającego aktywność L-asparaginazy (postaci natywnej lub pegylowanej) oraz możliwego wzrostu populacji związanego z wykryciem „cichej inaktywacji”, oszacowania wskazują na wzrost wydatków. Dlatego też, popierając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji widzi konieczność wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który polegałby na finansowaniu lub współfinansowaniu przez producenta badania oceniającego aktywność L-asparaginazy, w przypadku wprowadzenia tego badania do rutynowej praktyki klinicznej. Z uwagi na częstość występowania „cichej inaktywacji” zasadnym byłoby także rozważenie wprowadzenia mechanizmu podziału ryzyka typu „cap”.</p> <p>Technologia jest rekomendowana w wytycznych klinicznych. Spośród rekomendacji refundacyjnych, zarówno australijska Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee z 2013 roku oraz francuska Haute Autorité de Santé z 2015 roku rekomendują finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.”</p> <p>http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/001/REK/RP_15_2016_Erwinase.pdf</p>

4.2.4. Opinie ekspertów klinicznych

W niniejszym opracowaniu nie występowało o stanowiska do ekspertów klinicznych z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia, usunięcie substancji czynnych wynika z przepisów prawa farmaceutycznego.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

W związku z otrzymaną w dniu 30.07.2018 r. (pismo z dnia 27.07.2018 r. znak IK: 1399419.DS) zgodą Ministra Zdrowia na przygotowanie raportu w wersji skróconej, 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.

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W związku z otrzymaną w dniu 30.07.2018 r. (pismo z dnia 27.07.2018 r. znak IK: 1399419.DS) zgodą Ministra Zdrowia na przygotowanie raportu w wersji skróconej z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia, AOTMiT odstąpiła od przygotowania analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Usunięcie substancji czynnych będące przedmiotem zlecenia wynika wprost z przepisów prawa farmaceutycznego i nie wiąże się z ograniczeniem dostępności do tych substancji. Substancje czynne Erwinia L-asparaginasum (crisantaspasum) i mitoxantronum uzyskały na terytorium RP pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i aktualnie są dostępne dla pacjentów bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii. Usunięcie ich z załączników do rozporządzeń koszykowych ma charakter techniczny i ma na celu wyeliminowania podwójnego finansowania ze strony płatnika publicznego.

6. Analiza ekonomiczna

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia. AOTMiT zwrócił się do Ministra Zdrowia pismem z dnia 19.07.2018 r. znak: WS.431.4.2018 KPI o wyrażenie zgody na wyłączenie analizy ekonomicznej z niniejszego raportu z uwagi na brak przesłanek merytorycznych do jej przeprowadzenia. Zgodę na zaproponowany sposób działania otrzymano w dniu 30.07.2018 r. pismem z dnia 27.07.2018 r. (znak: IK: 1399419.DS).

6.1. Dane kosztowe

Agencja pismem z dnia 13.07.2018 r. (znak WS.431.4.2018 KPI), wystąpiła do NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących kosztów refundacji substancji czynnych będących przedmiotem zlecenia w latach 2016-2018 r. w podziale na koszty leków sprowadzanych w ramach importu docelowego oraz koszty leków refundowanych na zasadach określonych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Wg danych przekazanych przez Prezesa NFZ, w latach 2016 – I kw. 2018 (dane przekazane pismem znak DGL.4450.177.2018 2018.42370.PD IK: 211943 z dnia 31.07.2018 r.), koszt refundacji leków zawierających substancję czynną mitoxantronum stosowaną we wskazaniach o kodach C82-C92 wyniósł łącznie 761 504,61 zł. Natomiast koszt refundacji leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum (crisantasum) stosowaną we wskazaniu C.91.0 wyniósł w latach 2016 – I kw. 2018 5 216 551,77 zł. Szczegółowe dane nt. kosztów świadczeń przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 23. Koszt refundacji leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we wskazaniach C82-C92 – import docelowy

kod zakresu umowy	zakres umowy	wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych		
		2016 r.	2017 r.	I kwartał 2018 r.
03.0000.112.02	chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym	28 324,72 zł	2 148,94 zł	1 132,44 zł
03.0000.113.02	chemioterapia hospitalizacja z zakresem skojarzonym	187 927,09 zł	12 711,49 zł	266,46 zł
SUMA		216 251,81 zł	14 860,43 zł	1 398,90 zł
Ogółem 2016-2018		232 511,14 zł		

Źródło: pismo NFZ znak: DGL.4450.177.2018 2018.42370.PD IK: 211943 z dnia 31.07.2018 r.

Tabela 24. Koszt refundacji leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we wskazaniach C82-C92 – lista leków refundowanych

kod zakresu umowy	zakres umowy	wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych		
		2016 r.	2017 r.	I kwartał 2018 r.
03.0001.111.02	substancje czynne w chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym	nd	3 104,02 zł	214,92 zł
03.0001.112.02	chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym	1 692,29 zł	4 478,04 zł	437,26 zł
03.0001.113.02	chemioterapia hospitalizacja z zakresem skojarzonym	233 214,11 zł	239 873,48 zł	44 472,64 zł
03.0001.115.02	substancje czynne w chemioterapii	nd	916,65 zł	590,06 zł
SUMA		234 906,40 zł	248 372,19 zł	45 714,88 zł
Ogółem 2016-2018		528 993,47 zł		

Źródło: pismo NFZ znak: DGL.4450.177.2018 2018.42370.PD IK: 211943 z dnia 31.07.2018 r.

Tabela 25. Koszt refundacji leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum) we wskazaniach C91.0– import docelowy

kod zakresu umowy	zakres umowy	wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych		
		II połowa 2016 r.	2017 r.	I kwartał 2018 r.
03.0000.112.02	chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym	16 893,16 zł	nd	nd
03.0000.113.02	chemioterapia hospitalizacja z zakresem skojarzonym	460 965,52 zł	286 365,66 zł	221 286,60 zł
SUMA		477 858,68 zł	286 365,66 zł	221 286,60 zł
Ogółem 2016-2018		985 510,94 zł		

Źródło: pismo NFZ znak: DGL.4450.177.2018 2018.42370.PD IK: 211943 z dnia 31.07.2018 r.

Tabela 26. Koszt refundacji leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum) we wskazaniach C91.0– lista leków refundowanych

kod zakresu umowy	zakres umowy	wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych		
		II połowa 2016	2017	I kw 2018
03.0001.111.02	substancje czynne w chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym	nd	10 103,94 zł	nd
03.0001.112.02	chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym	42 712,11 zł	190 005,02 zł	nd
03.0001.113.02	chemioterapia hospitalizacja z zakresem skojarzonym	679 543,36 zł	2 224 161,21 zł	1 084 515,19 zł
SUMA		722 255,47 zł	2 424 270,17 zł	1 084 515,19 zł
Ogółem 2016-2018		4 231 040,83 zł		

Źródło: pismo NFZ znak: DGL.4450.177.2018 2018.42370.PD IK: 211943 z dnia 31.07.2018 r.

Ponadto, AOTMiT pismem z dnia 13.07.2018 r. wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia o z prośbą o przekazanie informacji na temat liczby zapotrzebowań złożonych na przedmiotowe substancje czynne. Wg danych przekazanych przez MZ pismem z dnia 28.08.2018 (znak: PLD.078.36.2018.IM) w 2016 roku, liczba potwierdzonych pozytywnie zapotrzebowań na leki zawierające substancję czynną Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum), wynosiła 23 zapotrzebowania na 576 fiolek produktu leczniczego, co w przeliczeniu na opakowanie 5 fiolekowe daje ok. 115 opakowań. Uwzględniając cenę opakowania produktu leczniczego Erwinase sprowadzanego w ramach importu docelowego, obliczoną na podstawie wyceny punktowej z zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ, koszt refundacji 115 opakowań Erwinase wyniósłby **1 962 365,75 zł**. Poniżej przedstawiono dane dot. refundacji leków zawierających Erwinia L-asparaginasum (przekazane przez NFZ do MZ pismem z dnia 31.07.2018 r. znak: DGL.4450.175.2018 2018.42163.PD IK:217346).

Tabela 27. Dane dot. refundacji Erwinia L-asparaginasum z importu docelowego

Rok realizacji	Produkt rozliczeniowy	Krotność rozliczonych produktów	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych
2016	5.08.05.0000169 - Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Erwinia L-asparaginasum) - 100 j.m	41 646,29	1 416 707 zł
2017		8 434	286 399 zł
2018		6 172	210 639 zł
			1 913 745 zł

Z powyższego wynika, że ok 98% opakowań produktów leczniczych zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum, sprowadzonych w ramach importu docelowego w 2016 r. została rozdyskrybuowana i rozliczona przez świadczeniodawców.

Wg danych otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia, w latach 2016-2018 nie występowały przypadki pozytywnie zweryfikowanych zapotrzebowań na leki zawierające substancję czynną mitoxantronum. Zatem, domniemywać należy, że leki zawierające substancję czynną mitoxantronum, które były dyskrybuowane i rozliczone w ramach importu docelowego w latach 2016-2018 zostały sprowadzone na rynek polski w latach wcześniejszych.

7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum) i mitoxantronum są obecnie wydawane pacjentowi bezpłatnie w ramach katalogu C. - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wskazania wg ICD-10 do finansowania ze środków publicznych obejmują niżej wymienione kody ICD-10:

- **Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum):** załącznik C.78.a. - C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna - w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli); załącznik C.78.b. - C83.5 (chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami limfoblastycznymi T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli)
- **mitoxantronum:** załącznik C.77.a. - C82, C83, C84, C85, C92; załącznik C.77.b. - C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna - Leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej zarówno w grupie standardowego ryzyka (SR) jak i wysokiego ryzyka (HR). Zalecana dawka: 10 mg/m² powierzchni ciała podawane dożylnie przez dwa kolejne dni)

W tabeli poniżej przedstawiono produkty handlowe zawierające w składzie mitoxantronum i crisantaspassum, które są finansowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tabela 28. Zestawienie informacji o refundacji ww. substancji w ramach chemioterapii

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Grupa limitowa 1146.0, Crisantaspassum							
Crisantaspassum	Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m./fiolkę	5 fiol.	5060146290302	14 580,00 zł	15 309,00 zł	15 309,00 zł	bezpłatny
Grupa limitowa 1141.0, Mitoxantronum							
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991238872	216,00 zł	226,80 zł	226,80 zł	bezpłatny
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909991238896	118,80 zł	124,74 zł	113,40 zł	bezpłatny
Mitoxantronum	Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991018269	324,00 zł	340,20 zł	226,80 zł	bezpłatny

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

Produkt Erwinase – zawierający substancję czynną crisantaspassum, we wskazaniu zarejestrowanym tj. C91.0 został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Polsce 27 lipca 2015 r. (ChPL Erwinase) i decyzją Ministra

Zdrowia jest on refundowany w tym wskazaniu od dnia 1 lipca 2016 r. Natomiast we wskazaniu pozarejestracyjnym, tj. C83.5 produkt Erwinase refundowany jest od 1 listopada 2016 roku.

Produkt Mitoxantron Accord, we wskazaniach zarejestrowanych został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Polsce 17 września 2015 r. (ChPL Mitoxantron Accord) i decyzją Ministra Zdrowia jest on refundowany we wskazaniach określonych w załączniku C.77.a. od dnia 1 lipca 2016 r. Natomiast we wskazaniu pozarejestracyjnym, określonym w załączniku C.77.b., produkt Mitoxantron Accord refundowany jest od dnia 1 stycznia 2018 roku.

Produkt Mitoxantron Ebewe, we wskazaniach zarejestrowanych został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Polsce 8 października 2012 r. (ChPL Mitoxantron Ebewe) i decyzją Ministra Zdrowia jest on refundowany we wskazaniach określonych w załączniku C.77.a. od dnia 1 stycznia 2016 r. Natomiast we wskazaniu pozarejestracyjnym, określonym w załączniku C.77.b., produkt Mitoxantron Ebewe refundowany jest od dnia 1 stycznia 2018 roku.

Jednocześnie substancje czynne mitoxantronum i crisantapasum refundowane są w ramach „Katalogu refundowanych substancji czynnych - Część A - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP”.

W tabeli 26 przedstawiono produkty rozliczeniowe dla procedur podania ww. substancji czynnych sprowadzanych z zagranicy w ramach importu docelowego – załącznik 1t do zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, zawierające w składzie mitoxantronum i crisantapasum, które są finansowanie w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Średnia cena za opakowanie obliczona została z uwzględnieniem wartości punktowej, informacji o wielkości opakowań zawartych w Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz średniej ceny produktów (dla kodów: 03.0000.111.02, 03.0001.111.02, 03.0000.112.02, 03.0001.112.02, 03.0000.113.02, 03.0001.113.02) publikowanej w informatorze o umowach zawartych z NFZ.

Wskazania wg ICD-10 do finansowania ze środków publicznych w ramach importu docelowego:

- mitoxantronum obejmują kody: C50, C61, C82-C85, C91-C96 i D46
- Erwinia L-asparaginasum (crisantapasum) obejmują kod: C91.0

Tabela 29. Zestawienie informacji o refundacji ww. substancji w ramach Katalogu refundowanych substancji czynnych - Część A - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP

świadczenia		wartość punktowa	średnia cena za punkt	średnia cena opakowania	warunki udzielania świadczeń			uwagi
kod świadczenia	nazwa świadczenia				tryb ambulatoryjny	tryb jednodniowy	hospitalizacja	
5.08.05.0000037	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg	3330,6988	1,00 zł	666,14 zł	X	X	X	cena dla opakowania 10 ml
5.08.05.0000169	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Erwinia L-asparaginasum) - 100 j.m	34,1281	1,00 zł	17 064,05 zł	X	X	X	nd

Źródło: zał. 1t do zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, Informator o umowach <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx>

Zestawienia zawarte w tabelach 25 i 26 pokazują istotne różnice w cenach za 1 opakowanie leków zawierających substancje czynne Erwinia L-asparaginasum i mitoxantronum w zależności od sposobu refundacji, w przypadku leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum cena opakowania sprowadzanego w ramach importu docelowego jest o ponad 1700 zł wyższa w porównaniu z wysokością limitu finansowania określoną w obwieszczeniu refundacyjnym. Natomiast w przypadku leków zawierających mitoxantronum cena 1 opakowania, zawierającego 10 ml leku, sprowadzanego w ramach importu docelowego jest o ok 440 zł wyższa od wysokości limitu finansowania określonego w Obwieszczeniu.

7.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Usunięcie substancji czynnych Erwinia L-asparaginasum oraz mitoxantronum z załączników do rozporządzeń koszykowych wynika z konieczności uregulowania statusu refundacyjnego leków zawierających przedmiotowe substancje czynne. W chwili obecnej, świadczeniodawcy mają możliwość rozliczania świadczeń w chemioterapii z wykorzystaniem leków zawierających Erwinia L-asparaginasum i mitoxantronum w ramach 4 produktów rozliczeniowych, tj.:

W ramach importu docelowego (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
- 5.08.05.0000169 - procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Erwinia L-asparaginasum) – 100 j.m.

W ramach listy leków refundowanych (Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii - Część A - leki podstawowe):

- 5.08.10.0000088 – mitoxantronum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 mg
- 5.08.10.0000089 – crisantaspasum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1000 j.m.

Taka sytuacja wiąże się z ryzykiem ponoszenia przez płatnika publicznego zawyżonych kosztów świadczeń związanych z podaniem ww. substancji, biorąc pod uwagę różnice w cenie leku sprowadzanego w ramach importu docelowego w porównaniu z wysokością limitu określoną w obwieszczeniu refundacyjnym.

Analitycy Agencji oszacowali na podstawie danych otrzymanych od NFZ pismem z dnia 31.07.2018 r. (znak: DGL.4450.177.2018 2018.42370 PD IK: 211943), skutki finansowe związane z finansowaniem leków zawierających substancję czynne Erwinia L-asparaginasum i mitoxantronum w ramach dwóch katalogów.

Przyjmując dane o kosztach refundacji leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum w ramach importu docelowego w latach 2016 – I kw. 2018, zawarte w piśmie NFZ, obliczona została krotność rozliczonych produktów, która następnie posłużyła do wyliczenia kwot, które zostałyby poniesione przez płatnika, gdyby leki zawierające przedmiotową substancję czynną refundowane były wyłącznie na podstawie limitów określonych w obwieszczeniu refundacyjnym.

a) Erwinia L-asparaginasum

AOTMiT zwróciła się do NFZ pismem z dnia 13.07.2018 r. (znak: WS.431.4.2018 KPI), o przekazanie danych dotyczących refundacji leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum w ramach importu docelowego, za okres: II półrocze 2016 - I półrocze 2018. W przekazanej przez NFZ tabeli dla roku 2016 nie została podana informacja, czy dane dotyczą wyłącznie II półrocza, jak wnioskowała AOTMiT. W piśmie NFZ z dnia 31.07.2018 r. skierowanym do Departamentu Polityki Lekowej MZ (znak: DGL.4450.175.2018 2018.42163.PD IK: 217346), przekazanym do wiadomości Agencji, zawarta jest informacja nt. refundacji leków z importu docelowego w latach 2016 – I kw. 2018. Dane za 2016 rok zawarte w piśmie do DPL są rozbieżne z danymi przekazanymi przez NFZ do AOTMiT. Wartość refundacji leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum z importu docelowego w piśmie DPL skierowanym do MZ wynosi 1 416 707,00 zł, natomiast w piśmie do AOTMiT wynosi 477 858,68 zł. W związku z zaistniałą rozbieżnością, przyjęto założenie że pomimo braku informacji na temat dokładnego okresu refundacji, kwota za 2016 rok przekazana w piśmie NFZ do AOTMiT dotyczy, tak jak wnioskowano II półrocza 2016 r.

Przyjęte założenia

Kwoty refundacji leków z importu docelowego stanowiły podstawę do obliczenia krotności rozliczonych produktów w poszczególnych latach. Do obliczeń wykorzystana została wycena punktowa świadczeń, określona w załączniku 1t - Katalog refundowanych substancji czynnych - Część A - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP, do zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, obowiązujących w latach 2017-2018. Ponadto, w celu obliczenia ilości rozliczonych produktów przyjęta została średnia cena za pkt (dla produktów o kodach: 03.0000.111.02, 03.0001.111.02, 03.0000.112.02, 03.0001.112.02, 03.0000.113.02, 03.0001.113.02), publikowana w informatorze o umowach zawartych z NFZ. Powyższe dane, wraz z informacją na temat wysokości limitu publikowaną w obwieszczeniu refundacyjnym, stanowiły podstawę do obliczenia jaka byłaby wysokość refundacji, gdyby przedmiotowa substancja czynna, refundowana była wyłącznie na warunkach określonych w obwieszczeniu MZ.

Tabela 30. Szacunkowe koszty refundacji w ramach katalogu chemioterapii dla Erwinia L-asparaginasum sprowadzonej w ramach importu docelowego w latach 2016- I kw.2018

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
rok	kod produktu rozliczeniowego	nazwa produktu rozliczeniowy	wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych - import docelowy	wartość punktowa (zał. 1t do zarządzenia DGL)	średnia cena za pkt	cena za 1 j.m.	krotność rozliczonych produktów	cena opakowania w Importcie docelowym	wysokość limitu finansowania	wartość punktowa dla limitu	wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych - lista leków refundowanych
II półrocze 2016	5.08.05.0000169	procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Erwinia L-asparaginaza) - 100 j.m.	477 858,68 zł	0,6563	52,00 zł	0,34 zł	14 002,12	17 063,80 zł	15 309,00 zł	0,59	428 716,85 zł
2017			286 365,66 zł	0,6563	52,00 zł	0,34 zł	8 391,03	17 063,80 zł	15 309,00 zł	0,59	256 916,51 zł
I kw2018			221 286,60 zł	34,1281	1,00 zł	0,34 zł	6 484,00	17 064,05 zł	15 309,00 zł	30,62	198 527,11 zł
			985 510,94 zł								884 160,47 zł
										-101 350,47 zł	

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z NFZ

Różnica pomiędzy poniesionymi kosztami na refundację leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum sprowadzonych w ramach z importu docelowego a oszacowanymi kosztami refundacji na zasadach określonych w obwieszczeniu refundacyjnym wyniosła 101 350,47 zł.

b) mitoxantronum

W celu obliczenia jaka byłaby wysokość refundacji, gdyby przedmiotowa substancja czynna, zrefundowana została wyłącznie na warunkach określonych w obwieszczeniu MZ, przyjęte zostały analogiczne założenia jak w przypadku leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum. Szacunkowa wartość refundacji (kol. 12) w ramach chemioterapii obliczona została dla opakowania 10 ml – zawierającego 20 mg substancji czynnej, stanowiącego podstawę limitu finansowania.

Tabela 31. Szacunkowe koszty refundacji w ramach katalogu chemioterapii dla mitoxantronum sprowadzonej w ramach importu docelowego w latach 2016- I kw.2018

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
rok	kod produktu rozliczeniowego	nazwa produktu rozliczeniowy	wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych	wartość punktowa (zał. 1t do zarządzenia DGL)	średnia cena za pkt	cena za 1 mg	krotność rozliczonych produktów	cena opakowania 10 ml w Importcie docelowym	wysokość limitu finansowania	wartość punktowa dla limitu	wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych - lista leków refundowanych
2016	5.08.05.0000037	procedura podania leku zawierającego substancję czynną (mitoxantronum) - 100 mg	214 503,35 zł	64,0519	52,00 zł	33,31 zł	64,40	666,14 zł	272,16 zł	26,17	87 638,11 zł
2017			14 860,43 zł	64,0519	52,00 zł	33,31 zł	4,46	666,14 zł	272,16 zł	26,17	6 071,42 zł
2018			1 398,90 zł	3 330,6988	1,00 zł	33,31 zł	0,42	666,14 zł	272,16 zł	1 360,80	571,54 zł
			230 762,68 zł								94 281,07 zł
										- 136 481,61 zł	

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z NFZ

Różnica pomiędzy poniesionymi kosztami na refundację leków zawierających substancję czynną mitoxantronum sprowadzonych w ramach z importu docelowego a oszacowanymi kosztami refundacji na zasadach określonych w obwieszczeniu refundacyjnym wyniosła 136 481,61 zł. Z danych otrzymanych od NFZ wynika, że koszty refundacji leków zawierających substancje czynne Erwinia L-asparaginasum i mitoxantronum sprowadzanych z importu docelowego z roku na rok są coraz mniejsze.

W poniższej tabeli zaprezentowano dane nt. liczby pacjentów, w leczeniu których stosowano przedmiotowe substancje sprowadzane z zagranicy.

Tabela 32. Liczba pacjentów, u których stosowano substancje czynne w podziale na sposób refundacji

Nazwa substancji czynnej	Sposób refundacji	Rozpoznanie wg ICD-10	Liczba pacjentów		
			2016 r.	2017 r.	I kw. 2018 r.
Erwinia L-asparaginasum	Import docelowy	C91.0	19*	9	3
	Lista leków refundowanych		21*	54	24
mitoxantronum	Import docelowy	C82-C85 C92	164	11	3
	Lista leków refundowanych		298	369	88

* dane za II półrocze 2016 r.

Źródło: pismo NFZ z dnia 31.07.2018 r. znak: DGL.4450.177.2018 2018.42370.PD IK:211943

Tabela 33. Populacja pacjentów z postawionym rozpoznaniem głównym wg ICD10: C82-C92

Kod rozpoznania wg ICD10	Liczba pacjentów		
	2016 r.	2017 r.	I kw. 2018 r.
C82-C85 chłoniaki nie Hodgkina C92 białaczki szpikowe	31 062	32 062	18 946
C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna	3 003	3 083	1 719

Źródło: pismo NFZ z dnia 31.07.2018 r. znak: DGL.4450.177.2018 2018.42370.PD IK:211943

Pacjenci, w trakcie leczenia których stosowana była substancja czynna Erwinia L-asparaginasum stanowili ok. 1,5-2% populacji pacjentów z postawionym rozpoznaniem C91.0 – ostra białaczka limfoblastyczna. Natomiast udział pacjentów leczonych z zastosowaniem leków zawierających mitoxantronum, wyniósł średnio ok. 1% pacjentów z postawionym rozpoznaniem głównym z grupy C82-C85 oraz C92.

8. Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

Odstąpiono od przedstawienia finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach, w związku z otrzymaną w dniu 30.07.2018 r. (pismo z dnia 27.07.2018 r. znak IK: 1399419.DS) zgodą Ministra Zdrowia na przygotowanie raportu w wersji skróconej z uwagi na regulacyjny charakter zlecenia.

9. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało o opinie do ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów, z uwagi na fakt, że usunięcie substancji czynnych będące przedmiotem zlecenia wynika wprost z przepisów prawa farmaceutycznego i nie wiąże się z ograniczeniem pacjentom dostępności do tych substancji.

10. Piśmiennictwo

ChPL Erwinase	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33546 (data dostępu 25.07.2018 r.)
ChPL Mitoxantron Accord	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33696 (data dostępu 25.07.2018)
ChPL Mitoxantron Ebewe	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28828 (data dostępu 25.07.2018 r.)
CSIOZ	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja X, Tom I, wydanie 2008
Giebel 2015	S.Giebel Ostre białaczki limfoblastyczne i Chłoniaki limfoblastyczne, w M.Krzakowski, P.Potemski, K.Warzocho, P.Wysocki Onkologia kliniczna. Gdańsk, Wydawnictwo VM Media sp. z o.o.; 2015; strony 1160-1171
Hołowiecki 2008	J.Hołowiecki Białaczki ostre, w: A.Domoszyńska, T.Rybak Podstawy hematologii. Wyd II Lublin, Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o.; 2008; strony 251-270
Hołowiecki 2015	J.Hołowiecki Białaczki ostre, w Interna Szczeklika, stan wiedzy na 2015 rok, Medycyna Praktyczna Kraków, strony 1714-1720
KRN	http://onkologia.org.pl/chloniaki/ (data dostępu 21.08.2018 r.)
KRN	http://onkologia.org.pl/bialaczki/ (data dostępu 21.08.2018 r.)
KRN	http://onkologia.org.pl/chloniaki-nie-hodgkina/ (data dostępu 21.08.2018 r.)
KRN	http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/ (data dostępu 21.08.2018 r.)
KRN	http://onkologia.org.pl/bialaczka-limfatyczna-c91/ (data dostępu 21.08.2018 r.)
KRN	http://onkologia.org.pl/bialaczka-szpikowa-c92/ (data dostępu 21.08.2018 r.)
Lewandowski 2015	K.Lewandowski, Przewlekła białaczka szpikowa w: M.Krzakowski, P.Potemski, K.Warzocho, P.Wysocki Onkologia kliniczna. Gdańsk, Wydawnictwo VM Media sp. z o.o.; 2015; strony 1000-1017
Małecka 2004	E.Małecka. Chłoniaki nieziarnicze, w: R.Kordek, J.Jeddem, M. Krzakowski, A. Jeziorski Onkologia podręcznik dla studentów i lekarzy. Wyd. II Gdańsk Wydawnictwo Medical Press S.C.; 2004; strony 201-206
Piotrowski 2003	J.Piotrowski. Nowotwory układu krwiotwórczego, w: A.Kułakowski, A.Skowrońska-Gardas Onkologia podręcznik dla studentów medycy. Wyd.I Warszawa; Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003; strony 205-210
Prochorec-Sobieszek 2015	M.Prochorec-Sobieszek. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego, w: M.Krzakowski, P.Potemski, K.Warzocho, P.Wysocki Onkologia kliniczna. Gdańsk, Wydawnictwo VM Media sp. z o.o.; 2015; strony 1131-1135
Skowrońska-Gardas 2003	A.Skowrońska-Gardas. Nowotwory wieku dziecięcego, w: A.Kułakowski, A.Skowrońska-Gardas Onkologia podręcznik dla studentów medycy. Wyd.I Warszawa; Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003; strony 89-93
Warzocho 2008	K.Warzocho i E.Kalinka-Warzocho. Chłoniaki nieziarnicze, w A.Domoszyńska, T.Rybak Podstawy hematologii. Wyd II Lublin, Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o.; 2008; strony 377-396
Wierzbowska 2015	A.Wierzbowska. Ostra białaczka szpikowa, w: M.Krzakowski, P.Potemski, K.Warzocho, P.Wysocki. Onkologia kliniczna. Gdańsk, Wydawnictwo VM Media sp. z o.o.; 2015; strony 1089-1103
Wojciechowska, Didkowska	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. [Źródło: http://onkologia.org.pl/raporty/ , dostępowy: 20.07.2018 r.]

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Wskaźniki 1-roczyń i 5-letnich przeżyć względnyc u chorych na nowotwory układu chłonnego w Polsce	17
Rysunek 2. Wskaźniki 1-roczyń i 5-letnich przeżyć względnyc u chorych na białaczkę limfatyczną w Polsce	19
Rysunek 3. Wskaźniki 1-roczyń i 5-letnich przeżyć względnyc u chorych na białaczkę szpikową w Polsce .	21

12. Spis tabel

Tabela 1. Mitoxantronum - pozycje z załącznika nr 2 i nr 6 do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, które podlegają usunięciu	10
Tabela 2. Mitoxantronum – lista leków refundowanych – wskazania objęte refundacją	11
Tabela 3. Mitoxantronum – pozycja z załączników nr 2 i nr 6 do rozporządzeń w sprawie świadczeń gwarantowanych, dla której wymagane jest dookreślenie populacji.....	12
Tabela 4. Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum) – załącznik nr 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego – wskazanie podlegające usunięciu	12
Tabela 5. Crisantaspassum – lista leków refundowanych - wskazania objęte refundacją	12
Tabela 7. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej	16
Tabela 8. Zachorowalność na nowotwory układu chłonnego wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015.....	16
Tabela 9. Zachorowalność na nowotwory układu chłonnego wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015 ...	17
Tabela 10. Umieralność na nowotwory układu chłonnego wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015	18
Tabela 11. Umieralność na nowotwory układu chłonnego wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015.....	18
Tabela 12. Zachorowalność na białaczki limfatyczne wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015	18
Tabela 13. Zachorowalność na białaczki limfatyczne wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015	19
Tabela 14. Umieralność na białaczki limfatyczne wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015.....	19
Tabela 15. Umieralność na białaczki limfatyczne wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015	20
Tabela 16. Zachorowalność na białaczki szpikowe wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015.....	20
Tabela 17. Zachorowalność na białaczki szpikowe wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015	20
Tabela 18. Umieralność na białaczki szpikowe wśród kobiet w Polsce w latach 2014-2015.....	21
Tabela 19. Umieralność na białaczki szpikowe wśród mężczyzn w Polsce w latach 2014-2015	21
Tabela 20. Charakterystyka produktu leczniczego zawierającego substancję czynną crisantaspassum	23
Tabela 21. Charakterystyka produktów leczniczych zawierających substancję czynną mitoxantron	24
Tabela 22. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	27
Tabela 23. Koszt refundacji leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we wskazaniach C82-C92 – import docelowy	32
Tabela 24. Koszt refundacji leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we wskazaniach C82-C92 – lista leków refundowanych	32
Tabela 25. Koszt refundacji leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum (crisantaspassum) we wskazaniach C91.0– import docelowy	33

Tabela 26. Koszt refundacji leków zawierających substancję czynną Erwinia L-asparaginasum (crisantaspasum) we wskazaniach C91.0– lista leków refundowanych	33
Tabela 27. Dane dot. refundacji Erwinia L-asparaginasum z importu docelowego	33
Tabela 28. Zestawienie informacji o refundacji ww. substancji w ramach chemioterapii	35
Tabela 29. Zestawienie informacji o refundacji ww. substancji w ramach Katalogu refundowanych substancji czynnych - Część A - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP	36
Tabela 30. Szacunkowe koszty refundacji w ramach katalogu chemioterapii dla Erwinia L-asparaginasum sprowadzonej w ramach importu docelowego w latach 2016- I kw.2018	38
Tabela 31. Szacunkowe koszty refundacji w ramach katalogu chemioterapii dla mitoxantronum sprowadzonej w ramach importu docelowego w latach 2016- I kw.2018	39
Tabela 32. Liczba pacjentów, u których stosowano substancje czynne w podziale na sposób refundacji	40
Tabela 33. Populacja pacjentów z postawionym rozpoznaniem głównym wg ICD10: C82-C92.....	40

13. Spis załączników

- Załącznik nr 1** Analiza weryfikacyjna nr OT.4352.1.2016 dot. wniosku o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, w leczeniu pacjentów głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E.coli
- Załącznik nr 2** Rekomendacja nr 15/2016 z dnia 24 marca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, 5 fiolek w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli
- Załącznik nr 3** Uzupelnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Erwinase® w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.53.2016.1.KWA z dnia 03.02.2016 r.