

## Rekomendacja nr 121/2018

z dnia 30 listopada 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi” jako świadczenia gwarantowanego

**Prezes Agencji nie rekomenduje** zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi” jako odrębnego świadczenia gwarantowanego.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Diagnostyka w ramach monitorowania skuteczności chemioterapii jest obecnie finansowana w sposób zryczałtowany. Wydzielenie monitorowania aktywności L-asparaginazy jako odrębnego świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w sytuacji gdy jest to element całości świadczenia związanego z leczeniem chemioterapią, będzie stanowić precedens nie znajdujący uzasadnienia. Ocena skuteczności obecnie stosowanego leczenia winna opierać się między innymi na ocenie aktywności L-asparaginazy. Opinia Rady i Rekomendacja Prezesa Agencji nr 15/2016, wskazywały jednocześnie na zasadność 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.

Odnalezione randomizowane badanie kliniczne wskazuje na potrzebę monitorowania aktywności L-asparaginazy. Zgodnie z wynikami badania Vrooman 2013 wyższy odsetek pacjentów stosujących zindywidualizowane dawkowanie L-asparaginazy w porównaniu z grupą pacjentów stosujących stałe dawkowanie, osiągnęło 5 letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS – ang. Event free survival) – 90% vs 82%. Cichą inaktywacją dzięki monitorowaniu aktywności enzymu zaobserwowano u 19 (10%) pacjentów. 5 letni EFS u tych pacjentów wynosił 95%.

Odnalezione wytyczne i rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność monitorowania poziomu aktywności asparaginazy. Określenie poziomu aktywności asparaginazy w celu wykrycia nadwrażliwości, a w szczególności cichej inaktywacji, jest zalecane w pediatrii i u osób dorosłych.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi” (wskazania wg kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 c ust. 1 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.).

## Problem zdrowotny

Monitorowanie aktywności L-asparaginazy znajduje zastosowanie u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi, takimi jak ostre białaczki limfoblastyczne (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL; kod ICD-10 C91.0) oraz chłoniaki nieziarnicze (ang. Non-Hodgkin lymphoma, NHL; kody ICD-10: C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9), leczonych tym enzymem wyizolowanym z bakterii *Escherichia coli* lub *Erwinia carotovora*.

Poziom aktywności enzymu ma znaczenie dla zahamowania procesu syntezy kwasów nukleinowych i białek w komórkach nowotworowych. Monitorowanie tego poziomu pozwala na stwierdzenie czy prowadzone leczenie jest skuteczne. Ponadto monitorowanie umożliwia wykrycie „cichej inaktywacji”, oznaczającej wytworzenie przez organizm pacjenta przeciwciał dla asparaginazy bez żadnych widocznych objawów, powodującej konieczność zmiany stosowanego leczenia.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z przedstawioną Kartą Problemu Zdrowotnego (KPZ), na dzień wydania zlecenia nie było dostępnych innych rozwiązań finansowanych ze środków publicznych.

Do pomiaru aktywności enzymu w surowicy wykorzystywana jest metoda spektrofotometryczna (przy długości fali 450 nm) z użyciem odczynnika Nesslerera (dolna granica oznaczenia – 20 IU/l). Do oznaczeń wykorzystuje się także test ELISA (test MAAT firmy Medac - granica oznaczeń – 30 IU/l, pomiar przy długości fali 700 nm).

Inną metodą oznaczania aktywności L-asparaginazy jest metoda sprzęgania enzymów (ang. Enzyme coupling method), polegająca na rozdziale i oznaczaniu z wykorzystaniem RP-HPLC (Wysokosprawna chromatografia cieczowa z wykorzystaniem odwróconego układu faz), której granica oznaczenia wynosi 2 IU/l. Jednak jest to metoda bardziej skomplikowana i przez to mało przydatna do rutynowych oznaczeń.

Zgodnie z odpowiedzią Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, „(...) są dostępne 2 komercyjne testy: znany nam MAAT (Medac GmbH) oraz amerykański test firmy Granger Genetics (Richmond, VA). Poza tym jest jeszcze test spektrofotometryczny – tańszy, ale bardziej pracochłonny i rzadko stosowany oraz obecnie stosowany w niektórych laboratoriach (np. w Munster); test z AHA (kwaśny hydroxamian), dokładniejszy, ale stosowany tylko w badaniach naukowych. Laboratoria w Gdańsku i Krakowie korzystają tylko z MAAT. Laboratorium W Łodzi stosuje MAAT oraz dodatkowo test spektrofotometryczny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego (KPZ) wnioskowane świadczenie odnosi się do testu diagnostycznego. „Badanie polega na oznaczeniu aktywności asparaginazy w próbce krwi pobranej od pacjenta. Oznaczanie aktywności asparaginazy powinno opierać się na systematycznej, przeprowadzanej w wyznaczonych punktach czasowych, ocenie aktywności L-asparaginazy i ocenie odpowiedzi humoralnej (czyli obecności przeciwciał p/asparaginazie). Postępowanie takie umożliwi podejmowanie koniecznych decyzji terapeutycznych, w tym zmianę stosowanego preparatu L-asparaginazy w przypadku „cichej inaktywacji”. Wykazano, że przy pierwszej ekspozycji 8–10% próbek,

a przy kolejnej około 30% próbek nie osiąga pożądaney aktywności enzymu. Dlatego też próbki krwi na oznaczenie aktywności L-asparaginazy należy pobrać:

- a) dla natywnych postaci L-ASP stosowanych 2–3 razy w tygodniu przez 2–3 tygodnie (E. coli-asparaginaza, Erwinia-asparaginaza): przed każdą dawką, a także w 72. godzinie po ostatniej dawce leku,
- b) dla natywnej postaci L-ASP (E. coli asparaginaza) stosowanej jednorazowo w dawce 25000 IU/m<sup>2</sup>: dniu 7. dniu po podaniu leku (ten sam dzień tygodnia),
- c) w przypadku zastosowania L-ASP o wydłużonym czasie działania (PEG-asparaginaza): w 7. i 14. dniu po podania leku.

W czasie leczenia aktywność L-asparaginazy powinna przekraczać wartość 100 IU/l.”

W KPZ przedstawiono szczegółową instrukcję pobierania, zabezpieczenia i przesyłania próbek w celu oznaczenia aktywności L-ASP. Test MAAT został wskazany jako jeden z warunków realizacji świadczenia.

Świadczenie miałoby być realizowane w ramach leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

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

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

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

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT – ang. *randomised clinical trial*) – Vrooman 2013. Celem tego badania była ocena toksyczności i skuteczności deksametazonu oraz nowej metody dawkowania L-asparaginazy *Escherichia coli* (EC-Asnase) u dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). Do badania włączono 498 pacjentów. Asparaginaza podawana była na dwa sposoby:

- dawka dobrana indywidualnie do pacjenta (ID – ang. *individualized dose*) - 12500 IU/m<sup>2</sup> i.m. (dawka początkowa - korekty dawki asparaginazy były oparte na oznaczeniach NSAA. Dawka początkowa wynosiła 12 500 IU/m<sup>2</sup>. Minimalna dawka wyniosła 6000 IU/m<sup>2</sup>. Maksymalna dawka wyniosła 25 000 IU/m<sup>2</sup>), 1xtyg. przez 30 tyg.
- dawka ustalona (FD – ang. *fixed dose*) – 25000 IU/m<sup>2</sup> i.m., 1x/tyg. przez 30 tyg.

Mediana *follow-up* wynosiła 4,9 roku.

#### *Skuteczność*

Zgodnie z wynikami badania Vrooman 2013 wyższy odsetek pacjentów stosujących zindywidualizowane dawkowanie L-asparaginazy w porównaniu z grupą pacjentów stosujących stałe dawkowanie, osiągnęło 5 letnie przeżycie wolne zdarzeń (EFS – ang. *Event free survival*) – 90% (95% CI: 84%; 94%) vs 82% (95% CI: 76%; 94%). Dodatkowo zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów stosujących zindywidualizowane dawkowanie, u których zmieniono z L-asparaginazy na Erwinia asparaginazę w związku z wystąpieniem toksyczności – 64 (34%) vs 43 (22%). Zmiana preparatu z asparaginazy związana z kliniczną alergią wystąpiła u porównywalnego odsetka

pacjentów: ID vs FD – 39 (21%) vs 39 (20%). Natomiast cichą inaktywację dzięki monitorowaniu aktywności enzymu zaobserwowano u 19 (10%) pacjentów. 5 letni EFS u tych pacjentów wynosił 95% (95% CI: 68; 99). U pacjentów u których nie zmieniono postaci asparaginazy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Nie odnaleziono publikacji, które odnosiły się bezpośrednio do przedmiotu zlecenia (monitorowania aktywności asparaginazy), co zasadniczo ogranicza możliwość wnioskowania.
- Odnaleziono publikacje, których populacją byli pacjenci z ALL. Nie odnaleziono publikacji, w których populacją byli pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi (kody ICD-10: C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9).
- W grupie przyjmującej stałą dawkę nie prowadzono monitorowania L-asparaginazy, monitorowanie było wykonywane wyłącznie w grupie przyjmującej dawkę zindywidualizowaną. Ponadto nie wskazano metody diagnostycznej wykorzystanej do monitorowania, wobec czego nie można odnieść wyników do żadnej z metod wymienionych w niniejszej rekomendacji ani dokonać ich porównania.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

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

Ze względu na ograniczenia związane z analizą kliniczną oraz brak danych klinicznych umożliwiających modelowanie efektów zdrowotnych odstąpiono od wykonywania analizy ekonomicznej.

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

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z zarządzeniem Nr 102/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2018 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, dodano świadczenia:

- 5.08.05.0000046 Monitorowanie aktywności asparaginazy lub crisantaspazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka
- 5.08.05.0000047 Monitorowanie aktywności asparaginazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pozostałych pacjentów

dla specjalności medycznych hematologia oraz onkologia i hematologia dziecięca (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 maja 2012 roku).

Ponadto zgodnie z w/w zarządzeniem istnieje możliwość okresowej oceny skuteczności chemioterapii w ramach świadczenia 5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii o wartości punktowej 270,40 dla specjalności medycznych choroby płuc, endokrynologia, hematologia, onkologia i hematologia dziecięca, onkologia kliniczna, pediatria, urologia, ginekologia onkologiczna, transplantologia kliniczna (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 maja 2012 roku). Zgodnie z zarządzeniem nr 67/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 3 lipca 2018 r leki: Asparaginase, Oncaspar oraz Erwinase są refundowane zgodnie z katalogiem leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (Część A – leki podstawowe) zgodnie z obwieszczeniem refundacyjnym Ministra Zdrowia na podstawie załącznika nr 1n do zarządzenia.

Według danych przekazanych przez MZ wraz ze zleceniem – zawartych w KPZ, szacowana liczba pacjentów, u których będzie mogło być zastosowane przedmiotowe świadczenie wynosi ok. 300

pacjentów rocznie, a prognozowany roczny koszt realizacji wnioskowanego świadczenia może wynieść około 120 tys. zł (bez uwzględniania kosztów transportu).

Na podstawie danych z realizacji świadczeń za 2015-2017 dokonano dodatkowego oszacowania rozmiaru populacji. Zgodnie z otrzymanymi danymi, liczba pacjentów, u których znajdzie zastosowanie przedmiotowe świadczenie może wynosić w zależności od przyjętego scenariusza:

- pacjenci <18 r.ż.: od 321 do 542 pacjentów rocznie,
- pacjenci ≥18 r.ż.: od 34 do 114 pacjentów rocznie.

Roczny koszt realizacji wnioskowanego świadczenia w zależności od przyjętego scenariusza może kształtować się na poziomie:

- pacjenci <18 r.ż. - od 142 860 do 240 900 zł rocznie,
- pacjenci ≥18 r.ż. - od 12 240 do 26 520 zł lub od 41 040 do 88 920 zł.

Założenia w ramach scenariuszy różniły się w zakresie:

- liczby oznaczeń;
- grup ryzyka.

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań wpływają następujące aspekty:

- Odstąpiono od przedstawienia scenariusza na podstawie danych przekazanych w piśmie NFZ. Przekazane dane nie pozwalały na precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów (unikalne numery PESEL), u których w leczeniu zastosowano substancje czynne Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspassum z uwagi na sposób przedstawienia danych (w podziale na zakres umowy), który stwarza ryzyko zduplikowania się tych samych nr PESEL w ramach podania jednej substancji, ale sprawozdawanych w ramach innego zakresu umowy, a co za tym idzie u których wskazane byłoby monitorowanie aktywności L- asparaginazy.
- Przedstawione koszty nie uwzględniają kosztów transportu próbek krwi do ośrodków wykonujących oznaczenia.
- Ze względu na trudności z oszacowaniem populacji docelowej (pacjentów, u których w leczeniu zastosowano substancje czynne Asparaginasum, Pegasparagasum, Crisantaspassum) i wyznaczenia dokładnej ścieżki pojedynczego pacjenta celem określenia krotności podania danej substancji czynnej, przyjęto dwa warianty scenariusza dla oszacowania własnego Agencji – zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych refundowanych w ramach ocenianych wskazań [Asparaginase medac (Asparaginase), Erwinase (Crisantaspassum), Oncaspar (Pegasparagasum)], zgodnie z rozdziałami dotyczącymi wskazań do stosowania [„(...)Erwinase jest stosowany w leczeniu pacjentów(...)u których wystąpiła nadwrażliwość(...) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z E. coli.”; „(...) Oncaspar jest stosowany (...) u dzieci i dorosłych, u których rozwinęła się nadwrażliwość na niezmodyfikowaną L-asparaginazę”] – jako populację docelową do objęcia monitorowaniem aktywności L-asparaginazy przyjęto populację osób (niepowtarzających się numerów PESEL), u których zastosowana była Asparaginase.
- Jako drugi wariant populacji docelowej do objęcia monitorowaniem aktywności L-asparaginazy przyjęto sumę wszystkich osób otrzymujących Asparaginase, Crisantaspassum oraz Pegasparagasum – numery PESEL mogą się powtarzać między kodami produktów rozliczeniowych. Z tego powodu oszacowanie kosztów może być nieprecyzyjne.
- Karta Problemu Zdrowotnego określa odsetek pacjentów wysokiego ryzyka jedynie w populacji dzieci. Z tego powodu analitycy Agencji nie dzielili populacji osób dorosłych

na grupy ryzyka. Przyjęto różne krotności oznaczania dla całej populacji. Z tego powodu oszacowanie kosztów może być niepewne.

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

Nie dotyczy.

### **Uwagi do opisu świadczenia**

Zidentyfikowano następujące uwagi do przedstawionej KPZ:

1. Rozbieżności w KPZ w zakresie nazwy świadczenia gwarantowanego oraz warunków jego realizacji – zgodnie z nazwą świadczenia gwarantowanego odnosi się ono do całej populacji, bez rozróżnienia wieku „Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi”, zaś określone w KPZ warunki realizacji świadczenia w zakresie leczenia szpitalnego wskazują na oddział szpitalny o profilu onkologia i hematologia dziecięca (wymagania formalne) oraz lekarza specjalistę w dziedzinie onkologia i hematologia dziecięca (wymagania odnoszące się do personelu). Należy mieć na uwadze, że również pacjenci dorośli mogą być leczeni L-asparaginazą, zaś opis świadczenia zgodny z KPZ tego nie umożliwi.
2. Niejasno określone koszty procedury - KPZ określa koszt jednego oznaczenia aktywności L-asparaginazy na 30 zł, jednak brak informacji o tym, co wchodzi w skład tej kwoty; podano jedynie orientacyjny łączny koszt oznaczenia aktywności L-asparaginazy u ok. 300 dzieci, który oszacowano na ok. 120 tys. zł. Oszacowana kwota nie uwzględnia kosztów transportu próbek krwi do ośrodków wykonujących oznaczenie.
3. Wskazano wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację świadczeniobiorców oraz świadczeniodawców jako zmniejszenie liczby niepożądanych reakcji alergicznych wśród pacjentów. Nie doprecyzowano o ile zmniejszy się ww. liczba reakcji, a jedynie podkreślono, iż: *„W efekcie zwiększenie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego, co może prowadzić do oszczędności po stronie płatnika publicznego, związanej z redukcją kosztów leczenia.”*
4. Nie podano uzasadnienia dla przyjętego założenia dot. populacji objętej świadczeniem oraz prognozowanego wpływu finansowania procedury na budżet płatnika. Analiza wpływu na budżet jest niepewna ze względu na brak danych umożliwiających weryfikację założeń.

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

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

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

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanej technologii:

- National Comprehensive Cancer Network 2017;
- Institute Nationale du Cancer 2017;
- Woods 2017;
- Sluis et al., 2016;

- Polska Pediatria Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków 2018;
- Stock et al., 2011;
- Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych 2008.

Odnalezione wytyczne i rekomendacje wskazują na zasadność monitorowania poziomu aktywności asparaginazy. Przy stosowaniu asparaginazy mogą pojawić się reakcje alergiczne związane z nadwrażliwością. Szczególne obawy budzą ogólnoustrojowe reakcje alergiczne stopnia 2 lub wyższego, pokrzywka lub anafilaksja, ponieważ epizody te mogą być związane z przeciwciałami neutralizującymi działanie asparaginazy i brakiem skuteczności. Objawy takie są wskazaniem do odstawienia tego typu asparaginazy, który spowodował reakcję i zamiany go na inny. Określenie poziomu aktywności asparaginazy w celu wykrycia nadwrażliwości, a w szczególności cichej inaktywacji, jest zalecane w pediatrii i u osób dorosłych.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.06.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: ASG.4082.55.201BIK.1173644.JCM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi”, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2018 z dnia 26 listopada 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi” jako świadczenia gwarantowanego

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2018 z dnia 26 listopada 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport nr WS.430.10.2018. Monitorowanie aktywności L-asparaginazy u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.