



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Oncaspar (pegaspargaza)
w ramach chemioterapii:**

w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kod ICD-10: C82,
C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10:
C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4332.1.2019

Data ukończenia: 3.04.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Servier Polska sp. Z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Servier Polska sp. Z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Servier Polska sp. Z o. o.

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

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 2018 r., poz. 1330 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 2018 r., poz. 1000 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	Działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	Analiza kliniczna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PLC	Placebo
PBRER/PSUR	Okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/Okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (ang. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPLW MiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	12
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	13
3.5. Refundowane technologie medyczne	14
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	14
4. Ocena analizy klinicznej	15
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	15
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	15
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	16
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	16
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	16
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	16
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	16
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	17
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	17
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	17
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	17
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	17

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	18
4.3.	Komentarz Agencji	19
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	20
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	20
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	20
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	20
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	20
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	20
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	21
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	21
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	22
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	22
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	22
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	22
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	23
5.4.	Komentarz Agencji	23
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	24
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	24
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	24
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	24
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	24
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	25
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	26
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	26
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	26
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	28
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	29
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	30
10.	Kluczowe informacje i wnioski	31
11.	Źródła.....	33
12.	Aneks.....	34

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.03.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4663.2018.18.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Oncaspar (pegaspargaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 750j./ml, 1 fiol. proszku., EAN: 0642621070989

- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie chłoniaków nieziarniczych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach chemioterapii
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Oncaspar (pegaspargaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 750j./ml, 1 fiol. proszku., EAN: 0642621070989 – [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francja

Wnioskodawca

Servier Polska sp. Z o.o.

Ul. Jana Kazimierza 10

01-248 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.03.2019 r., znak PLR.4600.4663.2018.18.PB (data wpływu do AOTMiT 04.01.2019 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leków:

- Oncaspar (pegaspargaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 750j./ml, 1 fiol. proszku., EAN: 0642621070989

Ze względu na pilny charakter sprawy oraz otrzymane od MZ pismo z dnia 27.03.2019 r. znak PLR.4604.377.2019.KG z prośbą o przyspieszenie prac nad analizą weryfikacyjną, Agencja odstąpiła od wezwania wnioskodawcy do przedłożenia uzupełnień analiz załączonych do wniosku, w celu spełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego „Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92)”, [redacted], Kraków, grudzień 2018 r.
- Analiza kliniczna „Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92)”, [redacted], Kraków, grudzień 2018 r.
- Analiza ekonomiczna „Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kody ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92)”, [redacted], Kraków, grudzień 2018 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Oncaspar (pegaspargaza) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92)”; [redacted] wersja 1, Warszawa, grudzień 2018 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Oncaspar (pegaspargaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 750j./ml, 1 fiol. proszku., EAN: 0642621070989
Kod ATC	L01XX24
Substancja czynna	pegaspargaza
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chłoniaków niezłośliwych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92).
Dawkowanie	Produkt leczniczy Oncaspar zazwyczaj włącza się jako część protokołów chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych. Dzieci i młodzież oraz dorośli w wieku ≤ 21 lat Zalecana dawka produktu leczniczego u pacjentów o powierzchni ciała (pc.) $\geq 0,6$ m ² w wieku ≤ 21 lat wynosi 2500 j pegaspargazy (co odpowiada 3,3 ml produktu leczniczego Oncaspar)/m ² pc. co 14 dni. Dzieci o powierzchni ciała $< 0,6$ m ² powinny otrzymywać 82,5 j pegaspargazy (co odpowiada 0,1 ml produktu leczniczego Oncaspar)/kg mc. co 14 dni. Dorośli w wieku > 21 lat Jeżeli nie przepisano inaczej, zalecane dawkowanie u dorosłych w wieku > 21 lat wynosi 2000 j/m ² pc. co 14 dni. Leczenie można monitorować na podstawie minimalnej aktywności asparaginazy w surowicy mierzonej przed kolejnym podaniem pegaspargazy. Jeżeli wartości aktywności asparaginazy nie osiągają wartości docelowych, należy rozważyć zmianę na inny produkt asparaginazy.
Droga podania	wstrzyknięcie domięśniowe lub infuzja dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mechanizm działania L-asparaginazy to enzymatyczne rozszczepienie aminokwasu L-asparaginy na kwas asparaginowy i amoniak. Wyczerpanie L-asparaginy w surowicy krwi powoduje zahamowanie syntezy białka, syntezy DNA i syntezy RNA, zwłaszcza w komórkach blastycznych białaczki, które nie są w stanie syntetyzować L-asparaginy i dlatego ulegają apoptozie. Z drugiej strony komórki prawidłowe są w stanie syntetyzować L-asparaginę i są w mniejszym stopniu narażone na jej szybkie wyczerpanie podczas leczenia enzymem L-asparaginazą. PEGylacja nie powoduje zmiany właściwości enzymatycznych L-asparaginazy, ale wpływa na właściwości farmakokinetyczne i immunogenność enzymu.

Źródło: ChPL Oncaspar

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	14 stycznia 2016 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Oncaspar wskazany jest jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowo aktualizowany raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania.

Źródło: ChPL Oncaspar

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Oncaspar (pegaspargaza) nie podlegał wcześniej ocenie Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Oncaspar (pegaspargaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 750j./ml, 1 fiol. proszku. - [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1033.0, Pegaspargasum
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chłoniaków niezłośliwych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie jest szersze, niż wskazanie zarejestrowane do stosowania leku Oncaspar (pegaspargaza) w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Zakres wskazań przyjętych we wniosku refundacyjnym obejmuje kody ICD-10 dla chłoniaków niezłośliwych (C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (C91) oraz białaczki szpikowej (C92), natomiast zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego produkt leczniczy Oncaspar wskazany jest jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej.

Obecny do 1 marca 2019 roku na liście leków refundowanych lek Oncaspar (pegaspargaza) w formie roztworu do wstrzykiwań dostępny był w ramach chemioterapii dla wskazań tożsamyh ze wskazaniami przyjętymi we wniosku, tj. chłoniaki niezłośliwe (ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczka limfatyczna (kod ICD-10: C91) oraz białaczka szpikowa (ICD 10: C92).

[REDACTED] Jeśli w opinii wnioskodawcy lek nie znajduje zastosowania w danym rozpoznaniu, niezasadne jest wnioskowanie o refundację w tym wskazaniu

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej oceniona została jako zasadna. Jednocześnie w związku z brakiem dalszej refundacji leku Oncaspar (pegaspargaza) w formie roztworu do wstrzykiwań od dnia 1 marca 2019 roku grupa limitowa „1033.0, Pegaspargasum” nie istnieje. Zasadne jest odtworzenie osobnej grupy limitowej dla pegaspargazy.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: 91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

ICD-10: 83.5 Chłoniak limfoblastyczny

Definicja

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, lymphoblastic lymphoma) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. Według WHO kodu C91.0 należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL). U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), B-ALL z hiperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy ALL u dorosłych występują rzadko, zwykle z częstością ok. 1%. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji, zwanej chromosomem Filadelfia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-).

Epidemiologia

Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest największa u osób starszych (> 65 lat). Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana.

Etiologia i patogenez

Etiologia ALL/LBL jest nieznana. Ze względu na opisywane przypadki współwystępowania choroby u bliźniąt jednojajowych sugeruje się predyspozycję genetyczną. Przyczyną patogenetyczną rozwoju ALL/LBL są mutacje powstających 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 limfoblastów 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.

Obraz kliniczny

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bladości powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

Objawy kliniczne

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku.
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia.
- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, bladość, pocenie się.
- Krwawienie: wybroczyny, krwawienie z dróg rodnych i nosa, broczenie z dziąseł, z odbytu, krwawienie do siatkówki.
- Objawy leukostazy: niedotlenienie, krwawienie do tęczówki, rozlane zaciemnienie płuc w RTG.
- Zajęcie śródpiersia: u 15% chorych; może powodować zablokowanie SVC.
- Zajęcie OUN: u 6% chorych na początku choroby; może powodować porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu VII twarzowego, zaburzenia czucia i zapalenie opon mózgowych.
- Inne objawy: rozlana limfadenopatia (49%), hepatomegalia (45%) i orchidomegalia.

Nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej są najczęstszym powodem podejrzenia ALL//LBL. Oprócz pancytopenii najczęściej stwierdza się hiperleukocytozę z obecnością komórek blastycznych w rozmazie. Rzadziej łączna liczba leukocytów mieści się granicach normy lub jest obniżona (postać aleukemiczna). Często stwierdza się zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) we krwi. Badanie cytologiczne szpiku ujawnia zwiększony odsetek komórek blastycznych.

Źródło: Giebel 2013 Hołowiecki 2011, Gajewski 2013, Krzakowski 2013

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Agencja zwróciła się z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nie otrzymano żadnej opinii.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Populacja	Rekomendowane interwencje
National Cancer Institute (NCI) (USA)	Dzieci z ALL	<p>INDUKCJA REMISJI : w celu uzyskania całkowitej remisji choroby (CR); faza ta trwa zwykle ok. 4 tyg., chemioterapia złożona z: winkrystyny, kortykosteroidów (prednizonu lub deksametazonu) i pegaspargazy (PEG-ASP), dodatkowo w niektórych protokołach stosuje się lek z grupy antracyklin: doksorubicynę lub daunorubicynę.</p> <p>TERAPIA POINDUKCYJNA: następuje po osiągnięciu całkowitej remisji choroby, składa się z terapii konsolidacyjnej/ terapii intensyfikacyjnej i postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki OUN oraz terapii podtrzymującej lub kontynuacji terapii.</p> <p>TERAPIA KONSOLIDACYJNA/INTENSYFIKACYJNA: opiera się głównie na chemioterapii, której intensywność zależy od grupy ryzyka. Najczęściej stosowany jest protokół BFM, na który składają się następujące fazy: wczesnej konsolidacji (określonej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja), stosuje się tu cyklofosfamid, cytarabinę (niskie dawki) oraz tiopuryny (merkaptopurynę lub tioguaninę); faza przejściowej terapii podtrzymującej (ang. interim maintenance phase), obejmującą wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m²) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin bądź zwiększoną dawką metotreksatu (rozpoczynając od dawki 100 mg/m²) bez stosowania ratunkowej dawki leku Leucovorin; reindukcji (bądź opóźnionej intensyfikacji), która zazwyczaj opiera się na tych samych lekach co terapia indukcyjna (w tym pegaspargazy) i faza wczesnej konsolidacji.</p> <p>FAZA PODTRZYMUJĄCA: zazwyczaj trwa 2-3 lata, większość protokołów zaleca w tej fazie codzienne stosowanie merkaptopuryny (6-MP) oraz cotygodniowe doustne lub pozajelitowe podawanie metotreksatu (MTX).</p> <p>W terapii ALL stosuje się dwie formy L-asparaginazy]: pegaspargaza (PEG-Asp) oraz Erwinia L-asparaginaza</p>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (USA)	Ogólna z ALL	<p>INDUKCJA: stosowana kombinacja winkrystyny, antracyklin (daunorubicyny, doksorubicyny), kortykosteroidów (np.: prednizonu, deksametazonu) z lub bez pegaspargazy i/lub cyklofosfamidu, stosuje się schematy czterolekowe (BFM/COG), złożone z winkrystyny, antracyklin, kortykosteroidu i pegaspargazy; ponadto w schemacie CALGB do powyższych 4 produktów leczniczych dołącza się jeszcze cyklofosfamid;</p> <p>KONSOLIDACJA: zaleca się stosowanie wysokich dawek metotreksatu, cytarabiny, merkaptopuryny, pegaspargazy (stosowane jako część fazy konsolidacji bądź intensyfikacji u dzieci);</p> <p>TERAPIA PODTRZYMUJĄCA: zaleca się stosowanie codziennie 6-MP (6-merkaptopuryna) i co tydzień metotreksatu (zazwyczaj w połączeniu z okresową winkrystyną i kortykosteroidami) przez 2 lata u dorosłych i 2-3 lata u dzieci; terapia celowana – zalecana jest do stosowania jako część terapii indukcyjnej, konsolidacyjnej i/lub podtrzymującej w leczeniu nowo rozpoznanej ALL oraz nawracającej lub odpornej ALL m.in. u chorych na ALL z obecnością chromosomu Philadelphia (selektywne inhibitory kinazy tyrozynowej), czy też u chorych na B- ALL (ostra białaczka limfoblastyczną Bkomórkowa) z ekspresją CD-20, szczególnie dojrzałą B-cell ALL (przeciwciała monoklonalne przeciwko CD20 np. rytuksymab), a także nawracającej odpornej T-ALL (ostra białaczka limfoblastyczną T-komórkowa) (nelarabina).</p>
Pan Birmingham Cancer Research Network (PBCRN)	Dorośli z ALL	<p>U chorych w wieku 25-65 lat na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nieobecnością chromosomu Philadelphia rekomenduje się stosowanie chemioterapii indukcyjnej, oraz po przebyciu intensywnego leczenia zakwalifikowanie do allogenicznego przeszczepu. Natomiast w przypadku, gdy stan pacjenta uniemożliwia przebycie intensywnej terapii indukcyjnej (z powodu stanu sprawności, wieku > 65 r.ż., chorób współistniejących) wytyczne te zalecają stosowanie najlepszego leczenia podtrzymującego w tym transfuzji, bądź też zmniejszenie intensywności chemioterapii; u chorych w wieku 16-24 r.ż. z nieobecnością chromosomu Philadelphia, konieczne jest stosowanie dostosowanego do wieku protokołu pediatrycznego oraz włączanie tych chorych do badań</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Populacja	Rekomendowane interwencje
(Wielka Brytania)		klinicznych. L-asparaginaza pełni ważny element terapii w fazie indukcji i intensyfikacji Chorym na ALL z obecnością chromosomu Philadelphia opisywane wytyczne zalecają stosowanie imatynibu i kontynuować podawanie leku do momentu przeszczepu, bądź progresji choroby.
World Health Organisation (WHO) (Świat)	Ogólna z ALL	Zgodnie z dokumentem WHO L-asparaginaza została wymieniona, jako jeden z niezbędnych leków w terapii ALL, jest rekomendowana do stosowania w leczeniu ALL w terapii początkowej (ang. steps 1) Ponadto lista rekomendowanych do stosowania leków w leczeniu ALL u dzieci obejmuje następujące produkty lecznicze: deksametazon, merkaptopuryna, metyloprednizolon, prednizolon, winkrystyna, cyklofosfamid, cytarabina, daunorubicyna, doksorubicyna, hydrokortyzon, metotreksat, tioguanina.
National Cancer Institute (NCI)	Dzieci z LBL	Standardowe leczenie chłoniaka limfoblastycznego (LBL) u dzieci opiera się na protokołach GER-GPOH-NHL-BFM-95: Prednizon, deksametazon, winkrystyna, daunorubicyna, doksorubicyna, L-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat, 6- merkaptopuryna, 6-tioguanina i terapia radiologiczna OUN, wyłącznie dla pacjentów z zajęciem OUN. Czas trwania leczenia chłoniaka limfoblastycznego z limfocytów T i limfocytów B wynosi 24 miesiące. COG-A5971 (NCT00004228): Prednizon, deksametazon, winkrystyna, daunorubicyna, doksorubicyna, L-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat, 6- merkaptopuryna i 6-tioguanina. a. Stadium I lub II (ramię A0, choroba lokalna): zmodyfikowany schemat leczenia nowotworów dziecięcych (CCG) BFM (prednizon, deksametazon, winkrystyna, daunorubicyna, doksorubicyna, L-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat, 6-merkaptopuryna, 6-tioguanina, i zmniejszona liczba zabiegów dooponowych podczas konserwacji) b. Stadium III lub IV (randomizacja 2 x 2): Pierwsza randomizacja: Ramię A1 (choroba rozsiana, bez zajęcia OUN): Zmodyfikowany schemat CCG BFM bez intensyfikacji. W trakcie wstępnej fazy podtrzymującej brak podania metotreksatu w postaci dużej dawki leku, ale leczenie dopęcherzowe jest podawane podczas fazy leczenia podtrzymującego. Ramię B1 (choroba rozsiana, bez zajęcia OUN): schemat GER-GPOH-NHL-BFM-95 bez intensyfikacji i bez podawania dooponowego podczas leczenia. Druga randomizacja: Ramię A2 (choroba rozsiana, bez zajęcia OUN): Zmodyfikowany schemat CCG BFM (ramię A1) ze wzmocnioną indukcją i opóźnioną intensyfikacją. Ramię B2 (choroba rozsiana, bez zajęcia OUN): schemat GER-GPOH-NHL-BFM-95 (ramię B1) ze wzmocnioną indukcją i opóźnioną intensyfikacją. Pacjentów z chorobą OUN leczono bez randomizacji z dodatkiem radioterapii.
Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej	Dzieci i młodzież do 18 roku życia z ALL	Leczenie ALL W Polsce w leczeniu dzieci > 1 roku życia i młodzieży chorych na ALL stosuje się głównie protokół AIEOP-BFM ALL 2017, jedynie u niemowląt (0-12 miesięcy) oraz u dzieci z ALL Ph(+) stosuje się odmienne schematy leczenia tj. odpowiednio stosowany protokół Interfant-06 oraz protokół EsPhALL. Leczenie wznowy ALL prowadzone jest w oparciu o zapisy protokołu IntReALL 2010; W Polsce w protokołach pediatrycznych leczenia ALL asparaginazą pierwszego wyboru jest pegaspargaza, leczonych jest nią ok. 250 pacjentów rocznie. U 10% pacjentów leczonych według protokołu AIEOP-BFM 2017 na skutek wystąpienia reakcji alergicznej dokonywana jest zmiana leczenia z pegaspargazy na kryzantaspazę;
	Dzieci i młodzież do 18 roku życia z LBL	
	Dorośli z ALL	W Polsce u dorosłych w leczeniu ALL stosuje się głównie protokół PALG ALL7, w którym podobnie jak u dzieci, asparaginazą pierwszego wyboru jest pegaspargaza. W przypadku wystąpienia alergii klinicznej (cichej lub jawnej) dokonywana jest zmiana leczenia na kryzantaspazę;
	Dorośli z LBL	

Wnioskodawca odstąpił od przedstawienia rekomendacji klinicznych dla wskazań innych niż ALL i LBL wymienionych w załączniku C.48. Obwieszczenia MZ.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja zwróciła się z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nie otrzymano żadnej opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r., obecnie leki stosowane we wnioskowanych wskazaniach refundowane są w ramach katalogu chemioterapii oraz programach lekowych. Wykaz aktualnie refundowanych produktów leczniczych we wnioskowanych wskazaniach przedstawiono w aneksie (rozdz. 12).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
PEG-Asp (pegaspargaza) – w postaci roztworu do wstrzykiwań i/lub infuzji	„Obecnie jedynym zasadnym komparatorem, gdyż będącym tą samą substancją czynną finansowanym z budżetu płatnika publicznego jest pegaspargaza, dostępna w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji, zarejestrowana pod nazwą Oncaspar®, która finansowana jest w całym zakresie wskazań objętych refundacją zgodnie z załącznikiem C.48 tj. ICD-10:C82, C83, C84, C85, C91 oraz C92.”	<u>Wybór komparatora niezasadny</u>

Wybrany przez wnioskodawcę komparator (pegaspargaza, roztwór do wstrzykiwań/infuzji,) nie jest technologią opcjonalną – jest tą samą technologią, co technologia wnioskowana. Wybrany komparator należy uznać za inną prezentację wnioskowanego leku (stanowisko wnioskodawcy przedstawione w opinii prawnej z dnia 17 lutego 2019 r.) lub jego odpowiednik (stanowisko Komisji Ekonomicznej przedstawione podczas negocjacji z wnioskodawcą).

Należy zaznaczyć, że obydwa produkty/prezentacje różnią się nieznacznie pod względem postaci farmaceutycznej (roztwór do wstrzykiwań/infuzji vs. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji), a lek jest podawany pacjentowi w postaci roztworu jako wstrzyknięcie domięśniowe lub infuzja dożylna.

Europejska Agencja Leków w dokumencie „Oncaspar: EPAR - All Authorised presentations”¹ wymienia dwie prezentacje leku Oncaspar:

- Oncaspar 750 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań/infuzji, fiolka 5 ml²;
- Oncaspar 750 j.m./ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, fiolka 3750 j.m.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oncaspar>, sekcja „Oncaspar : EPAR - All Authorised presentations”, wersja polska https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/oncaspar-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf, dostęp 26.03.2019 r.

² Łącznie 3750 j.m.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest wykazanie, że nowa postać farmaceutyczna produktu leczniczego Oncaspar tj. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawierającego substancję czynną pegaspargasum nie różni się w sposób wpływający na efekty zdrowotne od dotychczas dostępnej postaci farmaceutycznej leku Oncaspar, pegaspargasum w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej lub chłoniaka limfoblastycznego.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji.

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci, młodzież i dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną; Dzieci i młodzież i dorośli z chłoniakiem limfoblastycznym	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak białaczki szpikowej.
Interwencja	PEG-Asp (pegaspargaza) – postać farmaceutyczna: proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji: dawkowanie, częstotliwość oraz sposób podania zgodny za zapisami CHPL	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia Wyniki
Komparatory	PEG-Asp (pegaspargaza) – postać farmaceutyczna: roztwór do wstrzykiwań i/lub infuzji: dawkowanie, częstotliwość oraz sposób podania zgodny za zapisami CHPL	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Wg Agencji niewłaściwy komparator
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne • Skuteczność • Co najmniej jeden z następujących istotnych klinicznie punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie wolne od choroby (DFS); • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); • Przeżycie wolne od nawrotu (RFS); • Całkowita remisja choroby (CR); • Odpowiedź na leczenie (ORR); • Jakość życia (QoL); • Ponadto (jeśli oceniano): Immunogenność; • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Utrata z badania; • Zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii (ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla L-Asp) 	Inne niż przedstawione w kryteriach włączenia	Brak uwag
Typ badań	Każde prospektywne badanie kliniczne	Inny niż przedstawiony w kryteriach włączenia	Brak uwag
Inne kryteria	Badania/publ kacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; Badania dostępne w języku polskim oraz angielskim	Abstrakty, doniesienia konferencyjne, Publ kacje dostępne w języku innym niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	Brak uwag

Komentarz analityków Agencji

Jak omówiono w rozdziale 3.6 wybrany przez wnioskodawcę komparator (pegaspargaza, roztwór do wstrzykiwań/infuzji,) nie jest technologią opcjonalną – jest tą samą technologią, co technologia wnioskowana. Wybrany komparator należy uznać za inną prezentację wnioskowanego leku (stanowisko wnioskodawcy przedstawione w opinii prawnej z dnia 17 lutego 2019 r.) lub jego odpowiednik (stanowisko Komisji Ekonomicznej przedstawione podczas negocjacji z wnioskodawcą).

Należy zaznaczyć, że obydwie produkty/prezentacje różnią się nieznacznie pod względem postaci farmaceutycznej (roztwór do wstrzykiwań/infuzji vs. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji), a lek jest podawany pacjentowi w postaci roztworu jako wstrzyknięcie domięśniowe lub infuzja dożylna.

Dodatkowo do przeglądu systematycznego przyjęto populację pacjentów wyłącznie z ALL/LBL (tylko w tych wskazaniach stosowanie pegaspargazy jest rekomendowane). Jeśli w opinii wnioskodawcy lek nie znajduje zastosowania w danym rozpoznaniu, niezasadne jest wnioskowanie o refundację w tym wskazaniu.

Ze względu na pilny charakter sprawy oraz otrzymane od MZ pismo z dnia 27.03.2019 r. znak PLR.4604.377.2019.KG z prośbą o przyspieszenie prac nad analizą weryfikacyjną, Agencja odstąpiła od wezwania wnioskodawcy do przedłożenia uzupełnień analiz załączonych do wniosku, w celu spełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Przeszukanie powyższych źródeł przeprowadzono 4 grudnia 2018 r. Doniesień naukowych szukano w rejestrach badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialregister.eu. W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (PEG-Asp, pegaspargaza) także przeszukano rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu)

W celu wykonania oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego pegaspargaza, w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, przeszukano publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz URPLW MiPB.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie zastosowanych haseł słownikowych a także zastosowanych operatorów logicznych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej Wnioskodawca nie zidentyfikował badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną podania nowej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego Oncaspar tj. proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie dotyczy

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie dotyczy

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Nie dotyczy

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Nie dotyczy

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie dotyczy

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Oncaspar:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane w tym punkcie działania niepożądane stanowią podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz stosowania produktu leczniczego Oncaspar u pacjentów z ALL po wprowadzeniu do obrotu. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych.

Tabela 8. Działania niepożądane zgłaszane w przypadku terapii produktem leczniczym Oncaspar

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często: gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, koagulopatia Nie znana: niewydolność szpiku kostnego
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często: hiperglikemia
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: zapalenie trzustki, biegunka, ból brzucha, nudności Często: wymioty, zapalenie jamy ustnej Rzadko: martwica trzustki, zapalenie trzustki krwotoczne Nie znana: torbiel rzekoma trzustki, zapalenie przyusznicy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nie znana: gorączka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: hepatotoksyczność, stłuszczenie wątroby Rzadko: martwica wątroby, żółtaczką, cholestaza, niewydolność wątroby
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często: nadwrażliwość, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna Nie znana: martwica toksyczno-rozpływna naskórka*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: zakażenia, sepsa
Badania diagnostyczne	Bardzo często: zmniejszenie masy ciała Często: zwiększenie aktywności amylazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższone stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszone stężenie abuminy we krwi, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, niedobór fibrynogenu we krwi Nie znana: podwyższone stężenie mocznika we krwi, przeciwciała przeciw pegaspargazie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: zmniejszony apetyt Często: hipertriglicydemia, hiperlipidemia, hipercholesterolemia Nie znana: kwasica ketonowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból w kończynach
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nie znana: ostra niewydolność nerek*
Zaburzenia układu nerwowego	Często: napady, obwodowa neuropatia czuciowa, omdlenia Rzadko: zespół odwracalnej tylniej leukoencefalopatii Nie znana: senność, drżenie*
Zaburzenia psychiczne	Nie znana: stan splątania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: niedotlenienie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: wysypka
Zaburzenia naczyniowe	Często: zakrzepica** Nie znana: incydent mózgowo-naczyniowy

*Działania niepożądane obserwowane z innymi asparaginazami tej klasy **Legenda: Zakrzepica OUN

Opis wybranych działań niepożądanych

W związku z terapią asparaginazą obserwowano następujące działania niepożądane. Chociaż nie wiązano ich konkretnie ze stosowaniem pegaspargazy, mogą występować w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Oncaspar.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Produkt leczniczy Oncaspar może powodować zahamowanie szpiku kostnego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i może to dotyczyć wszystkich trzech linii komórek krwi. Około połowa wszystkich krwotoków i zakrzepów dotyczy naczyń mózgowych i może prowadzić np. do udaru, napadów, bólu głowy lub utraty świadomości.

Zaburzenia układu nerwowego

Produkt leczniczy Oncaspar może powodować dysfunkcje ośrodkowego układu nerwowego objawiające się drgawkami i z mniejszą częstością jako stan splątania i senność (łagodne upośledzenie świadomości). W rzadkich przypadkach może wystąpić zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). W bardzo rzadkich przypadkach opisywano łagodne drżenie palców.

Zaburzenia żołądka i jelit

U około połowy pacjentów występują reakcje ze strony żołądka i jelit o nasileniu łagodnym do umiarkowanego takie jak utrata apetytu, nudności, wymioty, skurcze w jamie brzusznej, biegunka i utrata masy ciała. Często może występować ostre zapalenie trzustki. Rzadko donoszono o tworzeniu torbieli rzekomych (do czterech miesięcy po ostatnim leczeniu).

Rzadko występuje martwicze lub krwotoczne zapalenie trzustki. W przypadku leczenia L-asparaginazą opisano jeden przypadek zapalenia trzustki z jednoczesnym ostrym zapaleniem ślinianek przyusznych. W pojedynczych przypadkach donoszono o krwotocznym lub martwicznym zapaleniu trzustki ze skutkiem śmiertelnym. Podczas i po zakończeniu terapii produktem leczniczym Oncaspar może zwiększyć się aktywność amylazy w surowicy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W rzadkich przypadkach podczas terapii obejmujących L-asparaginazę może wystąpić ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Reakcje alergiczne mogą manifestować się zmianami na skórze. W związku z L-asparaginazą opisano jeden przypadek martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (zespół Lyella).

Zaburzenia endokrynologiczne

Często obserwowano zmiany funkcji endokrynologicznych trzustki i objawiały się one głównie w postaci nieprawidłowego metabolizmu glukozy. Opisywano zarówno kwasicę ketonową, jak również hiperglikemię hiperosmolarną, które reagują na podawanie insuliny.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Obserwowano zmiany stężeń lipidów w surowicy i bardzo częste są zmiany wartości lipidów w surowicy, w większości przypadków bez objawów klinicznych. Regularnie występuje zwiększenie stężenia mocznika w surowicy w sposób zależny od dawki i niemal zawsze jest objawem przedmiotowym przednerkowego braku równowagi metabolicznej.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Po wstrzyknięciu może występować gorączka, która zazwyczaj ustępuje samoistnie.

Zaburzenia układu immunologicznego

Wykryto swoiste przeciwciała przeciwko pegaspargazie. Niezbyt często były one związane z reakcjami nadwrażliwości. Zarejestrowano także przeciwciała neutralizujące zmniejszające skuteczność kliniczną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częste są zmiany parametrów wątroby. Często obserwowane jest zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy oraz stężenia bilirubiny w surowicy.

4.2.2.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

W celu odnalezienia/zaktualizowania komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skilarence dokonano przeszukania stron internetowych:

- <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa>
- <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>

- <http://www.fda.gov/safety/recalls/default.htm>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.12.2018 r. W jego wyniku nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oncaspar.

4.3. Komentarz Agencji

W przeprowadzonej analizie klinicznej wnioskodawca nie przedstawił żadnych badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanego leku. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych nie odnaleziono dowodów wskazujących na brak różnic między produktem leczniczym Oncaspar tj. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawierającego substancje czynną pegaspargaza, a lekiem Oncaspar (pegaspargaza) w formie roztworu do wstrzykiwań.

We wszystkich odnalezionych rekomendacja klinicznych pegaspargaza jest zalecana jako element chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania pegaspargazy (produktu leczniczego Oncaspar proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym guzkowym (grudkowym), chłoniakiem nieziarniczym rozlanym, obwodowym i skórnym chłoniakiem z komórek T, innymi i nieokreślonymi postaciami chłoniaków nieziarniczych, białaczką limfatyczną oraz białaczką szpikową, finansowanego w chemioterapii z środków płatnika publicznego.

Wnioskowana interwencja to Oncaspar 750 j.m./ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji. Jako komparator wnioskodawca wybrał Oncaspar 750 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji. Analiza kosztów konsekwencji z perspektywy NFZ.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględnione koszty

Koszty komparatora zgodnie z obwieszczeniem aktualnym na dzień złożenia wniosku. Koszty interwencji zgodnie z wnioskiem.

Dyskontowanie

5% dla kosztów w analizie podstawowej.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 9. Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych w ALL/LBL

Publikacja	Interwencja	Horyzont czasowy	Miara efektu zdrowotnego	Konsekwencje zdrowotne	
				Oncaspar proszek	Oncaspar roztwór
ChPL (badanie CCG-1962)	pegaspargaza	3-letni	EFS (95% CI)	Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego <i>Oncaspar proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji</i> oceniano na podstawie trzech badań klinicznych wykorzystujących produkt leczniczy <i>Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań lub do infuzji</i>	83% (73%-93%)
ChPL (badanie CCG-1962)	pegaspargaza	5-letni	EFS (95% CI)		78% (67%-88%)
ChPL (badanie CCG-1962)	pegaspargaza	7-letni	EFS (95% CI)		75% (63%-87%)
ChPL (badanie AALL07P4)	pegaspargaza	4-letni	EFS (95% CI)		81,8% (62,9%-91,7%)
ChPL (badanie AALL07P4)	pegaspargaza	4-letni	OS (95% CI)		90,4% (78,5%-95,9%)
ChPL (badanie DFCI 11-001)	pegaspargaza	roczny	EFS (95% CI)		98,0% (92,3%-99,5%)
ChPL (badanie DFCI 11-001)	pegaspargaza	roczny	OS (95% CI)		100,0% (100%-100%)

Publikacja	Interwencja	Horyzont czasowy	Miara efektu zdrowotnego	Konsekwencje zdrowotne	
				Oncaspar proszek	Oncaspar roztwór
Basu 2017	pegaspargaza -> kryzantaspaza	dożywotni	QALY	17,3431 (brak informacji o stosowanym produkcie leczniczym)	
Kloos 2019	pegaspargaza po natywnej asparaginazie	5-letni	EFS	88% (brak informacji o stosowanym produkcie leczniczym)	
Kloos 2019	pegaspargaza po natywnej asparaginazie	5-letni	LYS (zdyskontowane 1,5%)	41,5 (brak informacji o stosowanym produkcie leczniczym)	

Tabela 10. Zestawienie kosztów leczenia [PLN]

Koszty całkowite dla „uśrednionego” pacjenta [PLN]			
Rozpoznanie i grupa wiekowa	Interwencja z RSS	Interwencja bez RSS	Komparator
ALL - dorośli pacjenci		11 668,08	8 309,98
ALL - pacjenci poniżej 18 roku życia		24 156,18	17 203,97
LBL - dorośli pacjenci		292,42	208,26
LBL - pacjenci poniżej 18 roku życia		17 324,80	12 338,68

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce wybranego komparatora jest droższe bez RSS [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Oncaspar, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi 5130,00 zł bez RSS i [redacted].

W związku z niewykazaniem wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości, jednak z uwagi na przyjęto technikę analityczną wnioskowanie o stabilności wyników jest utrudnione. Wnioskowany lek jest droższy od komparatora bez RSS [redacted].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wybrany komparator nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji (patrz rozdział 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przedstawiono analizę kosztów i konsekwencji.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Przedstawiono analizę kosztów i konsekwencji. Efekt zdrowotny na potrzeby oszacowania CUR na podstawie Basu 2017.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Przedstawiono analizę kosztów i konsekwencji.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Przedstawiono analizę kosztów i konsekwencji.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybrany komparator nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji (patrz rozdział 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*). Wnioskodawca nie przedstawił analiz dla wszystkich wnioskowanych wskazań – analizy wnioskodawcy odnoszą się wyłącznie do ALL/LBL.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Kluczowe dane wejściowe, tj. ceny wnioskowanego leku i komparatora prawidłowe.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł długoterminowych badań porównujących wnioskowaną interwencję z wybranym komparatorem.

5.3.4. **Obliczenia własne Agencji**

Ze względu na pilny charakter sprawy oraz otrzymane od MZ pismo z dnia 27.03.2019 r. znak PLR.4604.377.2019.KG z prośbą o przyspieszenie prac nad analizą weryfikacyjną, Agencja odstąpiła od wezwania wnioskodawcy do przedłożenia uzupełnień analiz załączonych do wniosku, w celu spełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Z ww. względów Agencja odstąpiła również od przeprowadzania obliczeń własnych, mimo znaczących ograniczeń wskazanych w rozdziale 5.3.1 *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*.

5.4. **Komentarz Agencji**

Wnioskodawca nie odnalazł analiz ekonomicznych porównujących wnioskowaną interwencję z wybranym komparatorem.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w związku z wydaniem decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leku Oncaspar (pegaspargaza) w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji - w leczeniu 47 jednostek chorobowych określonych wg kodów ICD-10 w załączniku nr C.48. do wykazu refundacyjnego w ramach chemioterapii. Wnioskodawca nie przedstawił jednak analiz dla wszystkich wnioskowanych wskazań – analizy wnioskodawcy odnoszą się wyłącznie do ALL/LBL.

Dwuletni horyzont czasowy. W scenariuszu istniejącym (brak pozytywnej decyzji refundacyjnej) lek jest sprowadzany w imporcie docelowym, a w scenariuszu nowym (pozytywna decyzja refundacyjna) jest finansowany w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w ramach chemioterapii”, w nowej grupie limitowej. Powyższe założenie dotyczy całej rozpatrywanej populacji pacjentów. Wnioskodawca przedstawił wariant podstawowy oraz warianty skrajne analizy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja pacjentów na podstawie badania kwestionariuszowego Cognosco 2018. Wnioskodawca nie przedstawił jednak analiz dla wszystkich wnioskowanych wskazań – analizy wnioskodawcy odnoszą się wyłącznie do ALL/LBL.

W analizie uwzględniono koszty leku Oncaspar 750 j.m/ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji. Koszty leku w ramach importu docelowego na podstawie cen leku Oncaspar na rynkach zagranicznych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem ALL/LBL, u których pegaspargaza może być zastosowana		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – warianty skrajne [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne – wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z analizą wnioskodawcy roczne oszczędności NFZ związane z objęciem refundacją leku Oncaspar wyniosą [redacted]

Wniosek o oszczędnościach z perspektywy NFZ związanych z pozytywną decyzją refundacyjną jest niewiarygodny (patrz rozdziały 6.3.1 *Ocena modelu wnioskodawcy* i 6.3.3 *Obliczenia własne Agencji*).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto dwuletni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Sprowadzanie wnioskowanego leku w ramach importu docelowego po wydaniu negatywnej decyzji refundacyjnej jest mało prawdopodobne.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Wybrany komparator nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji (patrz rozdział 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Patrz rozdziały 6.3.1 <i>Ocena modelu wnioskodawcy</i> i 6.3.3 <i>Obliczenia własne Agencji</i> .
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek dostępny w ramach kategorii dostępności refundacyjnej „chemioterapia”.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2.3 <i>Ocena analityków Agencji</i> .
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono scenariusz minimalny i maksymalny.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Poziom odpłatności, grupa limitowa i konstrukcja RSS prawidłowe.

Wybrany komparator nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji (patrz rozdział 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*). Wnioskodawca nie przedstawił analiz dla wszystkich wnioskowanych wskazań – analizy wnioskodawcy odnoszą się wyłącznie do ALL/LBL.

Niewłaściwe jest również założenie, że w razie wydania negatywnej decyzji refundacyjnej oceniany lek będzie finansowany w ramach importu docelowego. Procedura importu docelowego dotyczy wyłącznie leków niezarejestrowanych lub niedostępnych w Polsce i nie może służyć do obchodzenia negatywnych decyzji refundacyjnych Ministra Zdrowia. Wątpliwe jest, aby Minister Zdrowia po wydaniu negatywnej decyzji refundacyjnej zdecydował się na pozytywne decyzje dotyczące sprowadzenia tego samego leku w ramach importu docelowego.

Należy zatem stwierdzić, że wniosek o oszczędnościach z perspektywy NFZ związanych z pozytywną decyzją refundacyjną jest niewiarygodny.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 *Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

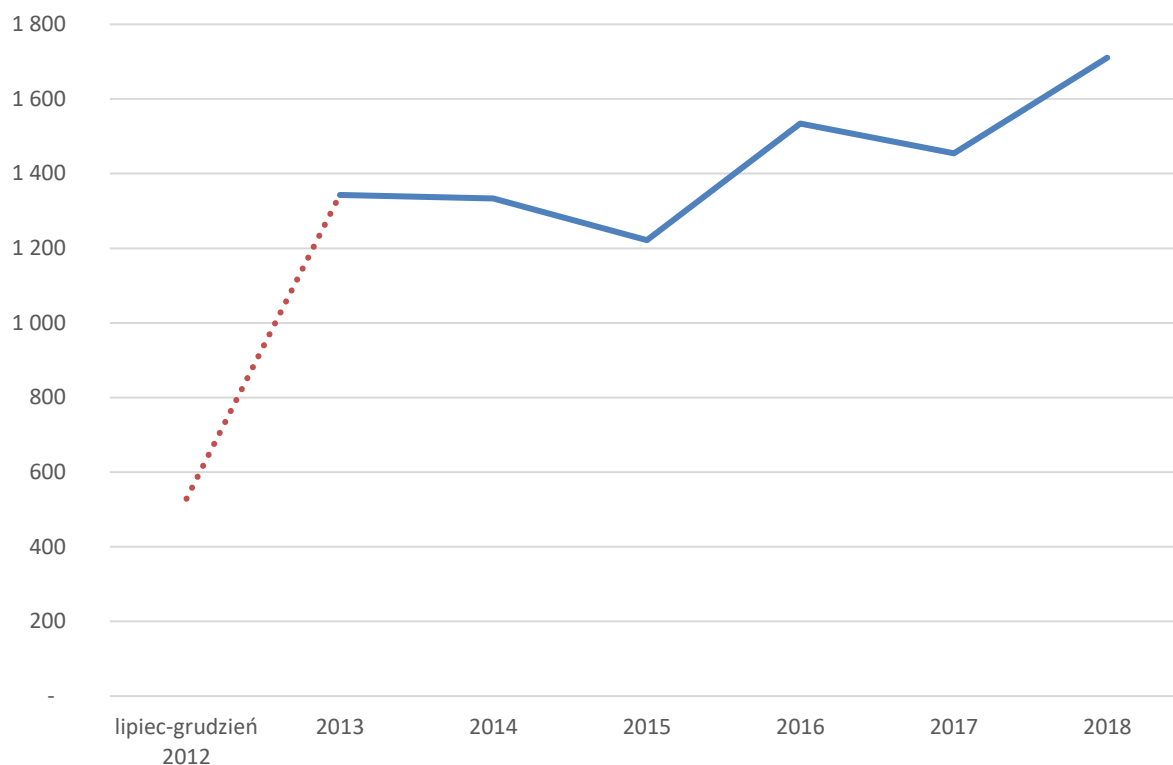
Z uwagi na ograniczenia analizy wnioskodawcy opisane w rozdziale 6.3.1 *Ocena modelu wnioskodawcy* zdecydowano się przedstawić dane DGL NFZ (za IKAR pro, ikarpro.pl) dotyczące dotychczasowej wartości refundacji leku Oncaspar. Wydatki w latach 2013-2018 wynosiły od 1,22 do 1,71 mln zł rocznie i wykazywały tendencję wzrostową.

Relatywnie krótka seria oraz brak refundacji leku Oncaspar od marca 2019 r. utrudniają przedstawienie wiarygodnej prognozy wydatków w kolejnych latach. Wydaje się, że wydatki NFZ powinny zostać zlogarytmowane przed modelowaniem. Ze względu na ww. ograniczenia i pilny charakter sprawy (patrz pismo MZ z dnia 27.03.2019 r. znak PLR.4604.377.2019.KG z prośbą o przyspieszenie prac nad analizą weryfikacyjną) odstąpiono od przedstawiania prognozy wydatków w kolejnych latach.

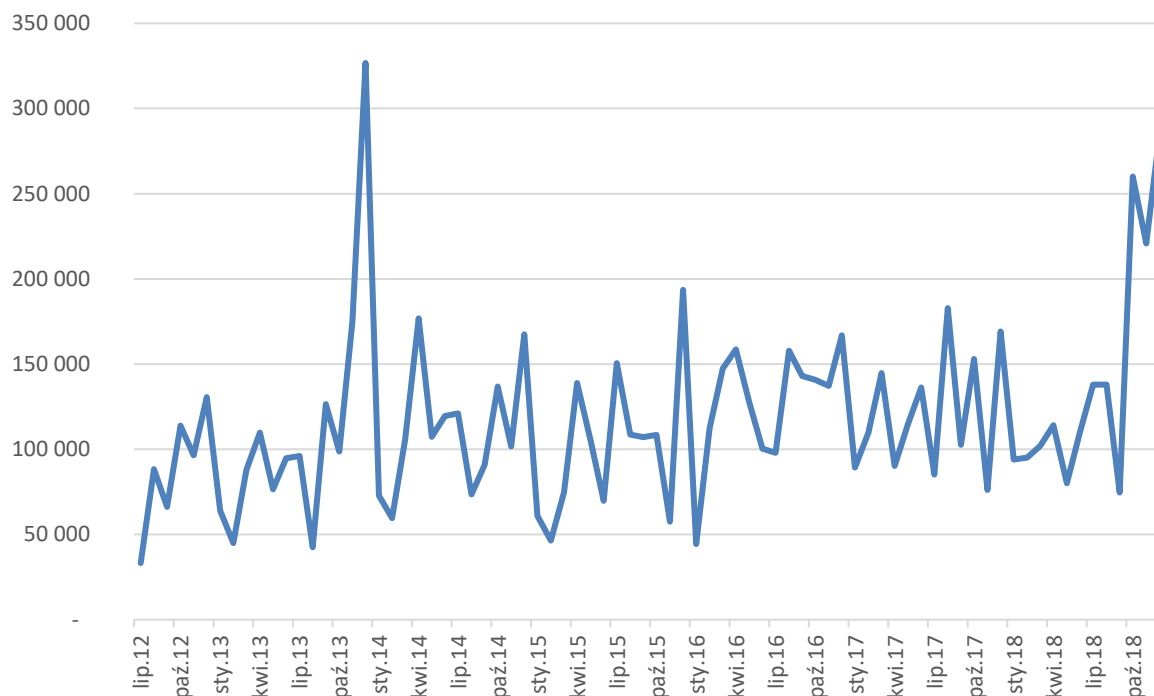
Tabela 16. Wydatki NFZ na refundację leku Oncaspar wg DGL NFZ za IKAR pro [zł]

lipiec-grudzień 2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
528 818,19 ‡	1 343 309,42	1 333 040,77	1 221 737,77	1 534 135,05	1 454 163,73	1 710 616,07

‡ Dane za 2012 r. dostępne tylko od lipca do grudnia.



Rysunek 1. Roczne wydatki NFZ na refundację leku Oncaspar wg DGL NFZ za IKAR PRO [tys. zł]



Rysunek 2. Miesięczne wydatki NFZ na refundację leku Oncaspar wg DGL NFZ za IKAR PRO [zł]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza wnioskodawcy wykazała oszczędności. Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Oncaspar (pegaspargaza) we wskazaniu leczenia chłoniaków nieziarniczych (kod ICD-10: C82, C83, C84, C85), białaczki limfatycznej (kod ICD-10: C91) oraz białaczki szpikowej (kod ICD-10: C92) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.04.2019 r. przy zastosowaniu słów: „Oncaspar” lub „pegaspargase”; poszukiwano rekomendacji dostępnych w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne dla leku Oncaspar w leczeniu pacjentów z ALL (PBAC 2017, SMC 2016, HAS 2016, PTAC 2003). AWMSG w 2016 r. odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełniał kryteria odrzucenia w związku z równoczesną oceną NICE.

Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczą leku Oncaspar w formie roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

.Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Rekomendacje refundacyjne dla leku Oncaspar w leczeniu ALL

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2016	Dorośli, dzieci i młodzież z ALL	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Produkt leczniczy Oncaspar w formie roztworu do wstrzykiwań lub infuzji jest rekomendowany przez SMC jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych.
HAS 2016	Dorośli, dzieci i młodzież z ALL	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Oncaspar w formie roztworu do wstrzykiwań lub infuzji został zatwierdzony do stosowania w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i dorosłych. Jest to leczenie pierwszego rzutu dla nowo zdiagnozowanej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których nie wystąpiła nadwrażliwości na asparaginazę
PBAC 2017	Dorośli, dzieci i młodzież z ALL	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Australiski PBAC wydał pozytywną decyzję refundacyjną dla leku Oncaspar w formie roztworu do wstrzykiwań lub infuzji w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.
PTAC 2003	Dorośli, dzieci i młodzież z ALL	<u>Rekomendacja pozytywna</u> PTAC wydał pozytywną decyzję refundacyjną dla leku Oncaspar w formie roztworu do wstrzykiwań lub infuzji w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 18. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	Budżet szpitala, brak	NIE
Belgia	Brak w obrocie	-	-
Bułgaria	Brak w obrocie	-	-
Chorwacja	Brak w obrocie	-	-
Cypr	Brak w obrocie	-	-
Czechy	Brak w obrocie	-	-
Dania	TAK	Budżet szpitala, brak	NIE
Estonia	Brak w obrocie	-	-
Finlandia	TAK	Budżet szpitala, brak	NIE
Francja	TAK	Budżet szpitala, brak	NIE
Grecja	Brak w obrocie	-	-
Hiszpania	Brak w obrocie	-	-
Holandia	TAK	Ubezpieczenie społeczne	NIE
Irlandia	Brak w obrocie	-	-
Islandia	Brak w obrocie	-	-
Liechtenstein	Brak w obrocie	-	-
Litwa	Brak w obrocie	-	-
Luksemburg	Brak w obrocie	-	-
Łotwa	Brak w obrocie	-	-
Malta	Brak w obrocie	-	-
Niemcy	TAK	Brak ograniczeń	NIE
Norwegia	TAK	Budżet szpitala, brak	NIE
Portugalia	TAK	Ubezpieczenie społeczne	TAK
Rumunia	Brak w obrocie	-	-
Słowacja	Brak w obrocie	-	-
Słowenia	Brak w obrocie	-	-
Szwajcaria	Brak w obrocie	-	-
Szwecja	TAK	Budżet szpitala, brak	NIE
Węgry	Brak w obrocie	-	-
Wielka Brytania	Brak w obrocie	-	-
Włochy	TAK	Ubezpieczenie społeczne	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Oncaspar jest finansowany w 10 krajach UE/EFTA (we wszystkich, w których jest dostępny). Warunki i ograniczenia refundacji oraz informacje o występowaniu instrumentów dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.03.2019 r., znak PLR.4600.4663.2018.18.PB (data wpływu do AOTMiT 04.01.2019 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leków:

Oncaspar (pegaspargaza), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 750j./ml, 1 fiol. proszku., EAN: 0642621070989

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, lymphoblastic lymphoma) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach.

Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest największa u osób starszych (> 65 lat). Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana.

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią.

Alternatywne technologie medyczne

Przyjętym w analizie komparatorem jest pegaspargaza, w formie roztworu do wstrzykiwań/infuzji. Wybrany komparator należy uznać za inną prezentację wnioskowanego leku lub jego odpowiednik.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W przeprowadzonej analizie klinicznej wnioskodawca nie przedstawił żadnych badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanego leku. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych nie odnaleziono dowodów wskazujących na brak różnic między produktem leczniczym Oncaspar tj. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawierającego substancje czynną pegaspargaza, a lekiem Oncaspar (pegaspargaza) w formie roztworu do wstrzykiwań.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego do częstych/bardzo częstych działań niepożądanych należą, min. gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, hiperglikemia, zapalenie trzustki, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, hepatotoksyczność, nadwrażliwość, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, zakażenia, sepsa, zmniejszenie masy ciała, zmniejszony apetyt, hipertriglicerydemia, ból w kończynach, niedotlenienie, wysypka, zakrzepica

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce wybranego komparatora jest droższe bez RSS [REDACTED]

Wybrany komparator nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji (patrz rozdział 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*). Wnioskodawca nie przedstawił analiz dla wszystkich wnioskowanych wskazań – analizy wnioskodawcy odnoszą się wyłącznie do ALL/LBL.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Oncaspar, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi 5130,00 zł bez RSS [REDACTED]

W związku z niewykazaniem wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z analizą wnioskodawcy roczne oszczędności NFZ związane z objęciem refundacją leku Oncaspar wyniosą [REDACTED]

Wniosek o oszczędnościach z perspektywy NFZ związanych z pozytywną decyzją refundacyjną jest niewiarygodny (patrz rozdziały 6.3.1 *Ocena modelu wnioskodawcy* i 6.3.3 *Obliczenia własne Agencji*).

Zgodnie z DGL NFZ (za IKAR pro, ikarpro.pl) wydatki na refundację leku Oncaspar w latach 2013-2018 wynosiły od 1,22 do 1,71 mln zł rocznie i wykazywały tendencję wzrostową.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne dla leku Oncaspar w leczeniu pacjentów z ALL (PBAC 2017, SMC 2016, HAS 2016, PTAC 2003).

11. Źródła

Problem zdrowotny

- Gibel 2011** Gibel S. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, Hematologia 2011, tom 2, nr 1, s 33-41;
- Giebel 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. PUO 2013
- Krzakowski 2013** Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Via Medica;

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- National Cancer Insitute (NCI)** National Cancer Institute Guidelines; Version April 5, 2018: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-alltreatment-pdq> [dostęp: 02.04.2019]
https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#section/_322 [dostęp: 02.04. 2019]
https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq#section/_279
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 1.2018
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf [dostęp: 02.04. 2019]
- Pan Birmingham Cancer Research Network (PBCRN)** <https://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/CancerPbAcuteLymphoblasticLeukaemia.pdf> [dostęp: 02.04. 2019]
- World Health Organisation (WHO)** 20th WHO Model List of Essential Medicines (March 2017)
http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1 [dostęp: 02.04. 2019]
- The Scottish Medicines Consortium (SMC)** <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegaspargase-ocaspaspar-abbreviatedsubmission-119716/> [dostęp: 02.04. 2019]
- Haute Autorité de Santé (HAS)** https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2656388/en/ocaspaspar-e-coli-asparaginase-antineoplastic-agent [dostęp: 02.04. 2019]
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)** <https://www.tga.gov.au/orphan-drugs/> [dostęp: 02.04. 2019]
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)** <http://www.pharmac.govt.nz> [dostęp: 02.04. 2019]
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)** <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2067> [dostęp: 02.04. 2019]

Pozostałe publikacje

- Basu 2017** Basu S, Lin PL, Saha V. The cost-effectiveness of pegaspargase for the first-line treatment of acute lymphoblastic leukemia: a cost-utility analysis. EHA 2017:E1465
- ChPL Oncaspar** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oncaspar
- Cognosco 2018** Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych. Badanie kwestionariuszowe przygotowane przez firmę Cognosco Sp. z o.o., luty 2018
- Kloos 2019** Kloos RQH, van Litsenburg RRL, Wolf S i wsp. A cost-effectiveness analysis of Erwinia asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Blood and Cancer (2019) 66:1 Article Number: e27458. Date of Publication: 1 Jan 2019

12. Aneks

Tabela 19. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku		Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Chemioterapia						
C82, C83, C84, C85, C91, C92						
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fio kę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	97,20	102,06	102,06
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	260,28	273,29	273,29
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	173,88	182,57	182,57
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,28	107,39	107,39
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	72,36	75,98	75,98
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990838752	17,28	18,14	18,14
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990713417	493,34	518,01	518,01
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	11,54

Nazwa, postać i dawka leku		Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	8,42	8,84	8,84
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	42,12	44,23	44,23
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	84,24	88,45	88,45
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	168,48	176,90	176,90
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	05909990314614	83,16	87,32	87,32
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	05909990154715	11,03	11,58	11,58
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	05909990314515	41,77	43,86	43,86
Cytarabinum	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990219278	6318,00	6633,90	6633,90
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991030599	16,20	17,01	17,01
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990796403	328,32	344,74	344,74

Nazwa, postać i dawka leku		Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	82,08	86,18	86,18
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	16,42	17,24	17,24
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990796380	43,20	45,36	45,36
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	164,16	172,37	172,37
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990752515	128,50	134,93	134,93
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,24	31,75	31,75
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	05909991198138	28,08	29,48	29,48
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,48	63,50	63,50
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	05909991183325	1663,74	1746,93	1746,93
Fludarabini phosphas	Fludarabine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909991262365	135,00	141,75	141,75
Fludarabini phosphas	Fludarabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909991226329	135,00	141,75	141,75
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990236213	739,47	776,44	776,44
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990236114	396,28	416,09	416,09
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	05909990465118	44,60	46,83	46,83
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	05909990465316	89,21	93,67	93,67
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	05909990465415	133,81	140,50	140,50
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	05909990858118	302,10	317,21	317,21

Nazwa, postać i dawka leku		Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	05909990858217	503,49	528,66	528,66
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990186112	21,06	22,11	22,11
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	396,90
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	05909990453726	8,09	8,49	8,49
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	16,18	16,99	16,99
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	05909990185214	677,70	711,59	711,59
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	25,38	26,65	26,65
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41
C82, C83, C84, C85, C91						
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990345618	241,48	253,55	253,55
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	2445,01	2567,26	2567,26
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	6112,52	6418,15	6418,15
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1620,00	1701,00	1701,00
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	486,00	510,30	425,25
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	2587,68	2717,06	1701,00
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	646,92	679,27	425,25
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 100 mg	05909991296186	518,40	544,32	340,20
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 25 mg	05909991296179	129,60	136,08	85,05
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991242022	1620,00	1701,00	1701,00
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991242039	405,00	425,25	425,25
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	864,00	907,20	907,20
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	216,00	226,80	226,80
Bendamustinum hydrochloridum	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909990802234	4890,24	5134,75	1701,00
Bendamustinum hydrochloridum	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909990802210	1222,56	1283,69	425,25
Nelarabinum	Atriance, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	6 fiol.a 50 ml	05909990056736	6480,00	6804,00	6804,00
C82, C83, C84, C85						

Nazwa, postać i dawka leku		Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczaln k do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składn ki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	05909990213559	4212,00	4422,60	4422,60
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	05909990775200	18,36	19,28	19,28
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	05909990775224	67,50	70,88	70,88
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. po 2000 mg	05909990818143	124,20	130,41	130,41
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990976096	118,80	124,74	124,74
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 szt. (1 but. po 250 ml)	05909990836758	64,58	67,81	67,81
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	05909990944927	86,12	90,43	90,43
Melphalanum	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	292,04	306,64	306,64
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909990893553	3499,20	3674,16	3674,16
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	05909990893546	577,80	606,69	551,12
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol. po 1,2 ml	05909990728473	25142,40	26399,52	26399,52
C91						
Clofarabinum	Evoltra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990710997	6905,52	7250,80	7250,80
Crisantaspasum	Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m./fiolkę	5 fiol.	05060146290302	14580,00	15309,00	15309,00
Imatinibum	Meaxin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909991053895	529,20	555,66	226,80
Imatinibum	Meaxin, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	05909991053963	1058,40	1111,32	453,60
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	05909991051181	302,40	317,52	226,80
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	05909991051259	604,80	635,04	453,60
Imatinibum	Telux, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	05909991061098	205,20	215,46	215,46
Imatinibum	Telux, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	05909991061128	410,40	430,92	430,92
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991238872	216,00	226,80	226,80
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909991238896	118,80	124,74	113,40

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Programy lekowe					
C.82, C.83,C.84, C85					
Brentuximabum vedotinum	Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	05909991004545	13100,40	13755,42
Pixantroni dimaleas	Pixuvri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 29 mg	1 fiol.	05909991206475	1985,04	2084,29
Rituximabum	MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	1 fiol.po 11,7 ml	05902768001099	7745,78	8133,07
C.91					
Dazatyn b	Sprycel, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990671601	14009,68	14710,16
Dazatyn b	Sprycel, tabl. powl., 140 mg	30 szt.	05909990818655	19613,56	20594,24
Dazatyn b	Sprycel, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	05909990621323	5603,87	5884,06
Dazatyn b	Sprycel, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	05909990621354	14009,68	14710,16
Dazatyn b	Sprycel, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909990818631	11207,74	11768,13
Obinutuzumabum	Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 40 ml	05902768001105	15660,00	16443,00
Ibrutin bum	Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg	90 kaps.	05909991195137	24885,80	26130,09
Venetoclaxum	Venclyxto, tabletki powlekane, 10 mg	10 tabl.	08054083013732	240,16	252,17
Venetoclaxum	Venclyxto, tabletki powlekane, 10 mg	14 tabl.	08054083013688	336,23	353,04
Venetoclaxum	Venclyxto, tabletki powlekane, 100 mg	112 tabl.	08054083013916	26897,66	28242,54
Venetoclaxum	Venclyxto, tabletki powlekane, 100 mg	14 tabl.	08054083013701	3362,21	3530,32
Venetoclaxum	Venclyxto, tabletki powlekane, 100 mg	7 tabl.	08054083013695	1681,11	1765,17
Venetoclaxum	Venclyxto, tabletki powlekane, 50 mg	5 tabl.	08054083013725	600,39	630,41
Venetoclaxum	Venclyxto, tabletki powlekane, 50 mg	7 tabl.	08054083013718	840,55	882,58
C.92					
Bosutinibum	Bosulif, tabletki powlekane, 100 mg	28 tabl.	05909991056841	2826,82	2968,16
Bosutinibum	Bosulif, tabletki powlekane, 500 mg	28 tabl.	05909991056865	14134,14	14840,85