



IGNORANTIA NOCET

Erwinase<sup>®</sup> (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E.coli*

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Intl. sp. z o. o.  
ul. Modra 90/111  
02-661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Clinigen Healthcare Limited

Warszawa, 22.01.2025 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
cezary.pruszko@mahta.pl

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
michal.jachimowicz@mahta.pl

**MAHTA Intl. Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 22 stycznia 2025 r. *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.2.1.2024.2.PB. Pierwotnie analiza została zakończona 14 września 2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>✦ Koncepcja analizy;</li><li>✦ Kontrola jakości;</li><li>✦ Zdefiniowanie populacji;</li><li>✦ Oszacowanie wielkości populacji docelowej;</li><li>✦ Opracowanie możliwych scenariuszy;</li><li>✦ Aspekty etyczne i społeczne;</li><li>✦ Wnioski końcowe</li></ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Intl. Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Clinigen Healthcare Limited, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Analiza wpływu na budżet.....</b>	<b>12</b>
2.1. Metodyka analizy .....	12
2.2. Horyzont czasowy .....	13
2.3. Perspektywa .....	14
2.4. Scenariusze porównywane .....	14
2.5. Populacja .....	15
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	15
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku .....	17
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana .....	18
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	18
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	20
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach .....	20
2.6. Analiza kosztów .....	20

---



---

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej.....	21
2.6.2. Modelowanie kosztów .....	27
2.6.3. Podsumowanie kosztów .....	27
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	27
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	29
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe .....	29
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe .....	29
<b>3. Analiza wrażliwości .....</b>	<b>31</b>
<b>4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....</b>	<b>35</b>
<b>5. Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>35</b>
<b>6. Ograniczenia.....</b>	<b>37</b>
<b>7. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>38</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>41</b>
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...41	
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....41	
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....44	
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>45</b>
<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>47</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>48</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
ALL	ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> – ostra białaczka limfoblastyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASP	asparaginaza
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
b.d.	brak danych
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DFS	ang. <i>disease-free survival</i> – wskaźnik przeżycia wolnego od choroby
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EFS	ang. <i>event free survival</i> – wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń
EHA	ang. <i>The European Hematology Association</i> – Europejskie Towarzystwo Hematologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
HR	ang. <i>high risk</i> – wysokie ryzyko
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
L-ASP	L-asparaginaza
m.c.	masa ciała
MRD	ang. <i>minimal residual disease</i> – minimalna choroba resztkowa
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans

Skrót	Rozwinięcie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.c.	powierzchnia ciała
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD / PROG	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PEG	glikol polietylenowy
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
SR	ang. <i>standard risk</i> – standardowe ryzyko
TK	tomografia komputerowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia



---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Erwinase® (kryzantaspaza) w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu dzieci na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

### METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią chorzy poniżej 18 roku życia na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*.

U części chorych na ALL, leczonych w ramach odpowiednich protokołów chemioterapii dochodzi do rozwoju reakcji nadwrażliwości (alergii klinicznej lub „cichej inaktywacji”) na L-asparaginazę. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości wiąże się z zmniejszeniem odpowiedzi chorych na leczenie, co może mieć szkodliwy wpływ na wyniki leczenia ogółem. Przedwczesne przerwanie leczenia L-asparaginazą z powodu nietolerancji wiąże się u tych chorych z gorszym EFS (ang. *event-free survival*, przeżycie wolne od zdarzeń) i OS (ang. *overall survival*, przeżycie całkowite). Powstające w wyniku reakcji nadwrażliwości przeciwciała mają charakter inaktywujący, co powoduje, że u chorych dochodzi do znacznego obniżenia aktywności L-asparaginazy. Kontynuacja leczenia dotychczasowym preparatem L-asparaginazy, nawet mimo skutecznego wygaszenia objawów nadwrażliwości za pomocą leków przeciwalergicznym jest bezcelowa. Uzasadniona jest natomiast zmiana preparatu L-asparaginazy na inny z dostępnych.

W związku z powyższym kluczowe znaczenie ma zapewnienie chorym możliwości otrzymania pełnego cyklu leczenia L-asparaginazą. Biorąc pod uwagę zmniejszenie EFS i OS wśród chorych, którzy przedwcześnie przerywają terapię L-asparaginazą istnieje niezaspokojona

---



---

potrzeba w dostępie do alternatywnego leczenia u chorych z nadwrażliwością lub cichą inaktywacją na L-asparaginazę. Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych może być zmiana preparatu na Erwinia-asparaginazę (kryzantaspazę, L-asparaginazę pochodzącą z *Erwinia chrysanthemi*). Asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemii* jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną możliwą do zastosowania u chorych w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na *E.coli*-asparaginazę.

Lek Erwinase® do 1 września 2021 r. był objęty refundacją w omawianym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii. Przyczyną braku dalszej refundacji leku Erwinase® było skrócenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku w Polsce.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie stanowiska eksperta klinicznego, a także na podstawie analizy badania klinicznego *Gupta 2020*.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której kryzantaspaza nie jest refundowana z budżetu płatnika publicznego w ramach katalogu chemioterapii. W scenariuszu tym przyjęto, iż w leczeniu dzieci na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli* nie jest stosowana kryzantaspaza. Niemniej lek jest dostępny w ramach mechanizmu finansowania terapii związanym z ratunkowym dostępem do technologii lekowych (RDTL). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której kryzantaspaza stosowana w leczeniu dzieci na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli* będzie finansowana ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

---



W analizie przedstawiono również wyniki dla wariantu alternatywnego, zakładającego hipotetyczny scenariusz istniejący, w którym brak jest dostępności leczenia za pomocą produktu Erwinase®.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu wnioskowanego leku, kosztu podania leku, kosztu związanego z monitorowaniem aktywności L-asparaginazy, kosztu po progresji choroby oraz kosztu leczenia działań niepożądanych.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

## WYNIKI

### Oszacowanie populacji

Wariant populacji	Liczebność w 1. roku refundacji	Liczebność w 2. roku refundacji
<b>Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej*</b>		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
<b>Prognozowana łączna liczba chorych leczonych z wykorzystaniem leku Erwinase®</b>		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■

\*wielkość stanowiąca pełny potencjał rynkowy leku wnioskowanego wskazania refundacyjnego

### Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Erwinase® ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.





---

oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. Będzie się to jednak wiązało z nieznacznym wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego.

Przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, wnioski z analizy nie ulegają zmianie.

[REDAKOWANE]

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Erwinase® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla szerokiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Erwinase® przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

---

---

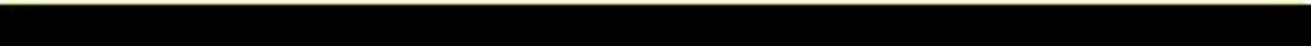

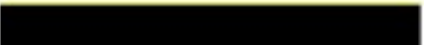
## 1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Erwinase® (kryzantaspaza) w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu dzieci na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Erwinase® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

## 2. Analiza wpływu na budżet

### 2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT oraz Ustawę o refundacji*.
  2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego.   
  

  3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
  4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej w nowym mechanizmie finansowania (katalog chemioterapii). Zawarto także scenariusz, w którym koszty terapii technologii wnioskowanej oszacowano biorąc pod uwagę obecny mechanizm finansowania (RDTL).
-



5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, który uwzględnia brak finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych. Zaprezentowano również scenariusz alternatywny, który zakłada finansowanie technologii wnioskowanej ze środków publicznych w ramach RDTL.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

## 2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest brak alternatywnej technologii refundowanej w rozważanym wskazaniu, oraz fakt iż lek Erwinase® jest obecnie dostępny w innym mechanizmie finansowania XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXX



Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna<sup>1</sup> wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

### 2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny<sup>2</sup>)
- ⊗ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Wyniki analizy w obu rozpatrywanych perspektywach są tożsame.

### 2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. Niemniej przyjęto, że w scenariuszu istniejącym lek Erwinase® jest finansowany na podstawie ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dzieci na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli* w ramach wykazu refundowanych leków stosowanych w chemioterapii. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

<sup>1</sup> Lek Erwinase® do 1 września 2021 r. był objęty refundacją w omawianym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii. Przyczyną braku dalszej refundacji leku Erwinase® było skrócenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku w Polsce.

<sup>2</sup> Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

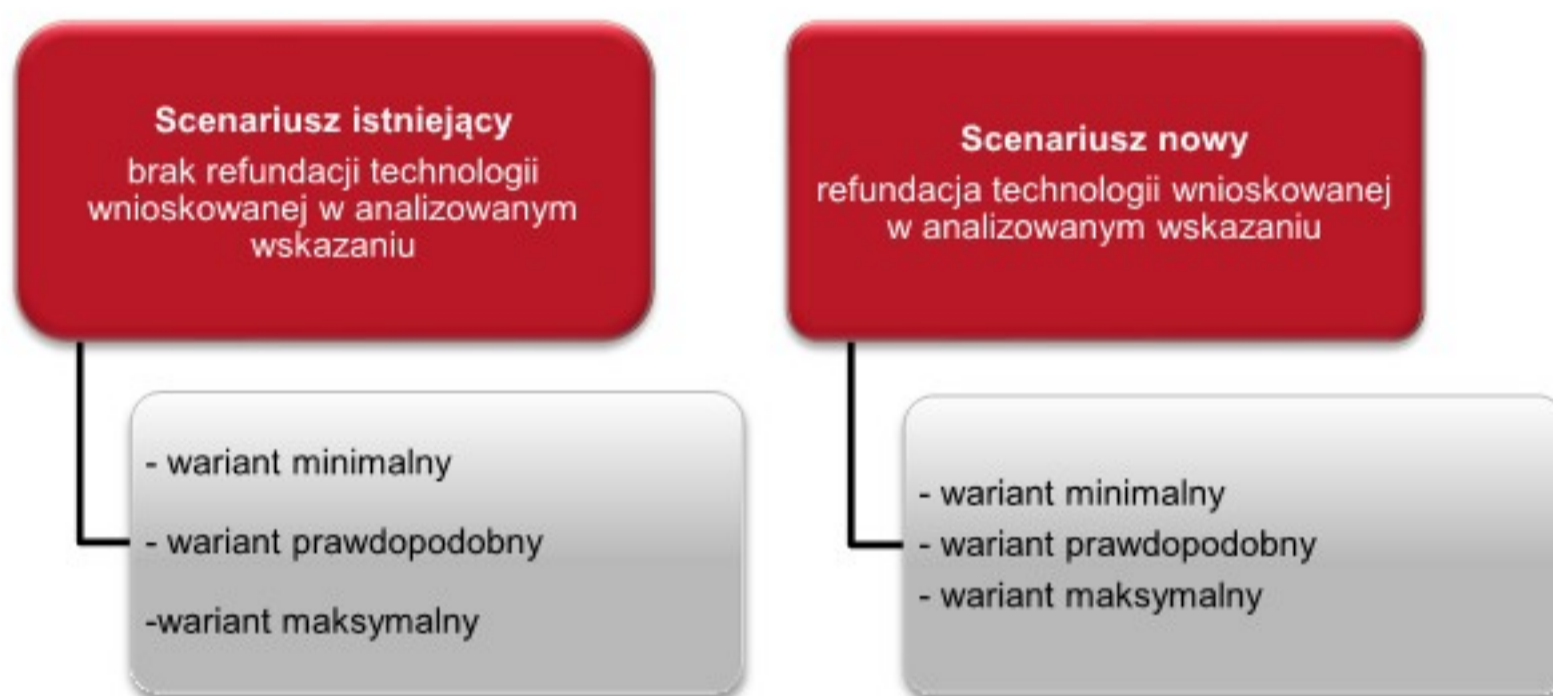


Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

**Rysunek 1.**

**Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet**



**2.5. Populacja**

**2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana**

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o zapisy ChPL wnioskowanej technologii, zgodnie z którymi, produkt leczniczy Erwinase<sup>®</sup> jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym z innymi chemioterapeutykami u chorych (głównie dzieci) na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na asparaginazę pochodzącą z *E.coli* albo pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*. [ChPL Erwinase<sup>®</sup>]

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie oszacowania liczebności populacji badanej dla wnioskowanej technologii medycznej.

W Polsce rocznie stwierdza się 200–300 nowych zachorowań na ALL. Wskaźnik zapadalności na ALL w Polsce wynosi 35,4/1 000 000 dzieci rocznie. Szczyt zachorowań na ALL u dzieci przypada między 4-5 r.ż. i jest 10-krotnie większa od zapadalności w wieku 19 lat. Wśród dzieci częściej chorują chłopcy niż dziewczynki – zapadalność wynosi odpowiednio 45 i 39 na 1 000 000 dzieci.

U dorosłych ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą rzadką (0,7–1,8 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie), a zapadalność wzrasta po 55. roku życia. [Derwich 2021, Krawczyk 2017]. Przyjmując liczbę dorosłych osób w Polsce równą 30 853 160 [GUS], liczba dorosłych chorych zamyka się w przedziale 216 – 555 osób rocznie.

Częstość występowania reakcji alergicznych na *E.coli*-asparaginazę dotyczy 30-70% chorych na ALL [EHA 2016], z kolei na PEG-asparaginazę około 13,2% [Henriksen 2014]. Występowanie cichej inaktywacji szacuje się na około 8-44%, jednak jest ono różne w zależności od badań [Burke 2022].

Przyjmując powyższe w tabeli poniżej podsumowano liczebność populacji badanej, w której możliwe jest zastosowanie leku Erwinase®. Tabela zawiera szacunkową liczbę nowych zachorowań na ALL w populacji dzieci z dorosłych.

**Tabela 1.**  
**Liczba chorych stanowiąca populację u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana**

Wskazanie	Liczebność populacji z C91.0	Liczebność populacji z nadwrażliwością (w tym z cichą inaktywacją)	Źródło
Chorzy pediatryczni			Oszacowanie eksperta klinicznego, AOTMiT AWA 2016,
Chorzy dorośli			





Estymowaną liczebność populacji docelowej w rozbiciu na grupy ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3.**  
**Populacja docelowa, wskazana we wniosku, w rozbiciu na grupy ryzyka**

Wariant oszacowania	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Grupa standardowego ryzyka (SR)		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
Grupa wysokiego ryzyka (HR)		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■

### 2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

[Redacted content]

### 2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie



prognozowanych udziałów, jakie lek Erwinase® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2.).

#### 2.5.4.1. Udziały w rynku

[Redacted content]

#### 2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

**Tabela 4.**  
Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, w rozbiciu na grupy ryzyka

Wariant oszacowania	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Grupa standardowego ryzyka (SR)		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
Grupa wysokiego ryzyka (HR)		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■

Wielkość dostaw kryzantaspazy (Erwinase®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

### 2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji kryzantaspaza będzie finansowana w ramach odrębnego mechanizmu finansowania (RDTL).

### 2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	█	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	1. rok refundacji: wariant prawdopodobny: █ 2. rok refundacji: wariant prawdopodobny: █	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	█	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	1. rok refundacji: wariant prawdopodobny: █ 2. rok refundacji: wariant prawdopodobny: █	art. 6 ust. 1 pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	█	art. 6 ust. 1 pkt 4

## 2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące.



Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszt leku (kryzantaspaza);
- ⊗ koszt podania leku;
- ⊗ koszt monitorowania aktywności asparaginazy;
- ⊗ koszt po nawrocie choroby;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty innych składników polichemioterapii oraz koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie przyjmowania protokołu leczenia ALL uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 6.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt pozostałych składników polichemioterapii	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

### 2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

### 2.6.1.1. Dawkowanie

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Erwinase®* określono, że zalecana dawka wynosi 25 000 j.m./m<sup>2</sup> p.c. podawanych domięśniowo albo dożylnie trzy razy w tygodniu (poniedziałek, środa, piątek) przez dwa tygodnie w celu zastąpienia każdej dawki peg-asparaginazy albo każdego cyklu leczenia asparaginazą. Leczenie można dodatkowo dostosować do protokołu lokalnego. Ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy obserwowane u dzieci optymalna dawka kryzantaspazy może się różnić w zależności od chorego. Zaleca się więc monitorowanie aktywności asparaginazy w celu indywidualnego dostosowania dawki.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



[Redacted text block]

**Tabela 7.**  
**Powierzchnia ciała pacjentów (BSA) względem wieku (m<sup>2</sup>)**

Wiek	Średnia powierzchnia ciała u mężczyzn (chłopców)	Średnia powierzchnia ciała u kobiet (dziewcząt)
1	█	█
2	█	█
3	█	█
4	█	█
5	█	█
6	█	█
7	█	█
8	█	█
9	█	█
10	█	█
11	█	█
12	█	█
13	█	█

Wiek	Średnia powierzchnia ciała u mężczyzn (chłopców)	Średnia powierzchnia ciała u kobiet (dziewcząt)
14	█	█
15	█	█
16	█	█
17	█	█

Faktyczna dawka leku w każdej z grup wiekowych została oszacowana i zaprezentowana na poniższym rysunku.



Rozkład wieku oparto na kohorcie uwzględnionej w badaniu *Gupta 2020* (w przypadku braku danych przyjęto równe wartości procentowe w grupach wiekowych). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Rozkład grup wiekowych w zależności od grupy ryzyka (SR vs HR)**

Wiek	SR	HR
1	█	█
2	█	█
3	█	█
4	█	█
5	█	█
6	█	█
7	█	█





### 2.6.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu w ramach wykazu refundowanych leków stosowanych w chemioterapii. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

W scenariuszu istniejącym przyjęto refundację produktu Erwinase® w leczeniu ALL w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Koszt leku rozliczany w ramach powyższej procedury (wyrażony w cenie hurtowej brutto) wynosi [redacted] za opakowanie leku.

W scenariuszu nowym uwzględniono proponowaną cenę zbytu netto produktu Erwinase® po zakwalifikowaniu leku do katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii otrzymaną od Wnioskodawcy, wynoszącą [redacted] [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 11.).

**Tabela 11.**  
**Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)**

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Scenariusz istniejący				
Erwinase®	10 000 j.m., 5 fiol.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Erwinase®	10 000 j.m., 5 fiol.	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted] Wartości wskazano w poniższej tabeli.



**Tabela 12.**

**Koszt leku w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)**

Substancja	Średni ważony koszt na podanie	Koszt na cykl (1 cykl = 6 podań)
	Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna
Kryzantaspaza	██████████	██████████

### 2.6.2. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W analizie uwzględniono fakt, że wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się na początku roku.

### 2.6.3. Podsumowanie kosztów

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie średnich kosztów rocznych.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone na lek Erwinase®.

**Tabela 13.**

**Koszty ponoszone na lek Erwinase® w terapii kryzantaspazą u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)**

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	Koszt terapii w okresie 2 letnim
grupa SR			
1 rok	██████████	██████████	██████████
2 rok	██████████	██████████	██████████
grupa HR			
1 rok	██████████	██████████	██████████
2 rok	██████████	██████████	██████████

## 2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli. Parametry analizy ekonomicznej, wykorzystywane również w analizie wpływu na budżet, zostały opisane w odrębnej części raportu.

**Tabela 14.**  
**Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Parametry analizy wpływu na budżet</b>				
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d	n/d	Rozdział 2.2
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.2.,	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.	Opinia eksperta klinicznego
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.	
<b>Parametry kosztowe</b>				
CZN Erwinase®	██████████	n/d	n/d	Dane od Wnioskodawcy



---

## 2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenie jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego, które są tożsame z wydatkami w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

### 2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

[REDACTED]

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji produktu Erwinase® w leczeniu ALL. W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym lek jest dostępny w scenariuszu istniejącym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Koszt leku rozliczany w ramach powyższej procedury (wyrażony w cenie hurtowej brutto) wynosi [REDACTED] za opakowanie leku.

Wielkość aktualnych wydatków budżetowych jest zatem zbieżna z wydatkami przedstawionymi w rozdziale 2.8.2. dla scenariusza istniejącego.

### 2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

---

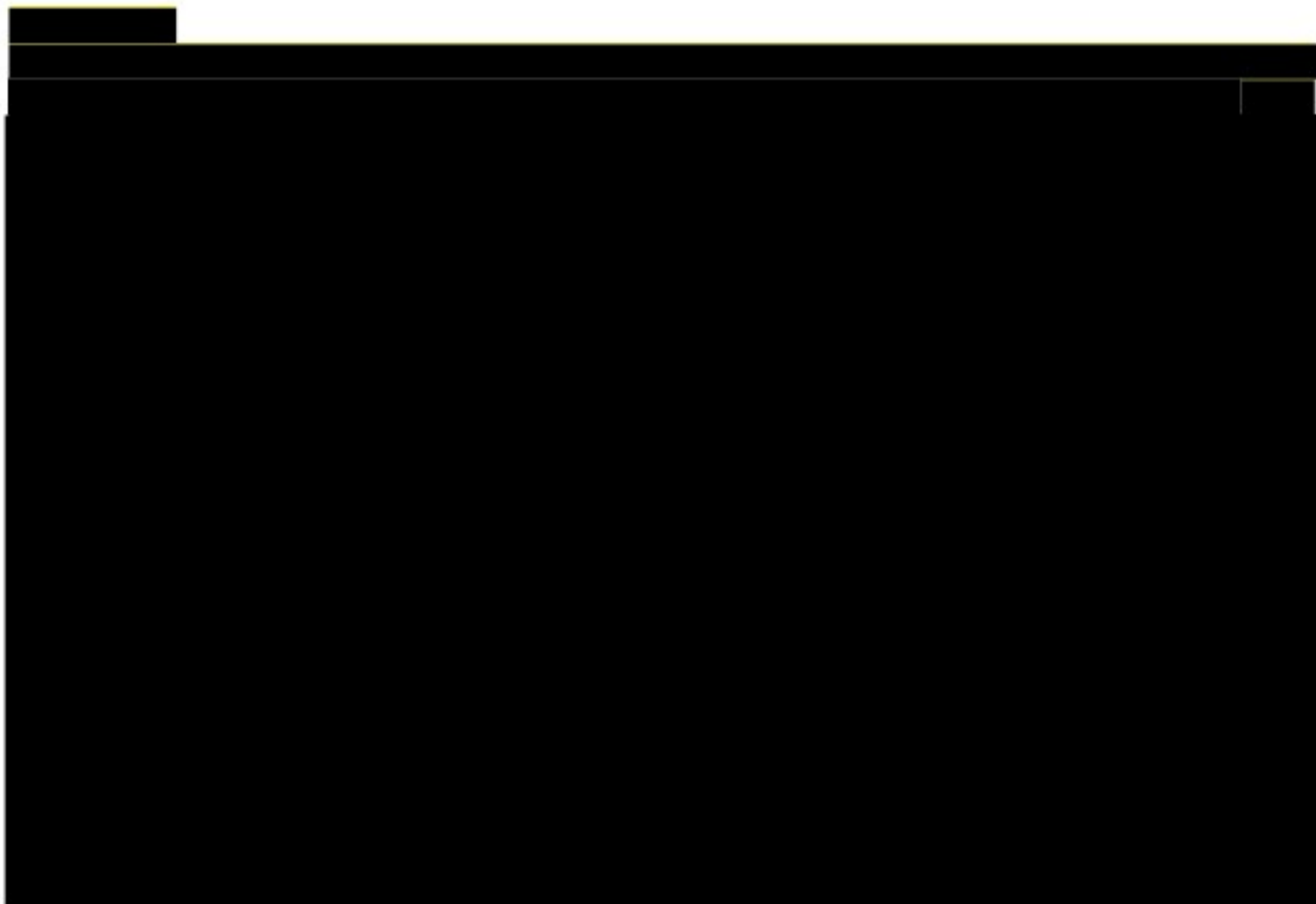
**Tabela 15.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej**

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Całkowite koszty różniące*						
minimalny	248 518,31	790 089,84	4 608 399,12	4 971 352,33	4 359 880,81	4 181 262,49
prawdopodobny	275 406,91	876 913,92	5 109 389,72	5 513 474,34	4 833 982,81	4 636 560,42
maksymalny	298 221,97	948 107,81	5 530 078,94	5 965 622,80	5 231 856,97	5 017 514,99
Koszt kryzantaspazy (Erwinase®)						
minimalny	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
prawdopodobny	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
maksymalny	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania leku						
minimalny	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
prawdopodobny	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
maksymalny	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty						
minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

\* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.



### 3. Analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dotyczące dostępności leku Erwinase® w scenariuszu istniejącym, sposobu modelowania przeżycia wolnego od zdarzeń oraz sposobu dawkowania leku (analiza scenariuszy).

Testowane parametry i ich zakres oraz scenariusze alternatywne przedstawiono w poniższej tabeli.





[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.





## 4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Erwinase® (kryzantaspaza) w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu dzieci na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli* w ramach katalogu chemioterapii, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Obecnie kryzantaspaza jest substancją standardowo stosowaną w Polsce w leczeniu ALL po wystąpieniu nadwrażliwości na pegylowaną asparaginazę. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

## 5. Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowana populacja chorych obejmuje dzieci na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*.

U niektórych chorych na ALL może dojść do rozwoju reakcji nadwrażliwości (alergii klinicznej lub cichej inaktywacji) na przyjmowaną w ramach chemioterapii L-asparaginazę. Alergia kliniczna polega na powstaniu przeciwciał neutralizujących, a następnie utracie aktywności przyjmowanej asparaginazy, przy wystąpieniu objawów alergii. Mogą one obejmować zarówno łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak i ciężkie reakcje ogólnoustrojowe takie jak pokrzywkę, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy czy anafilaksję. Cichą inaktywację odróżnia od alergii klinicznej brak wystąpienia widocznych objawów alergii [EHA 2016].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kluczowe znaczenie z klinicznego punktu widzenia ma zapewnienie chorym możliwości otrzymania pełnego cyklu leczenia L-asparaginazą. Biorąc pod uwagę zmniejszenie EFS i OS wśród chorych, którzy przedwcześnie przerywają terapię L-asparaginazą istnieje niezaspokojona potrzeba w dostępie do alternatywnego leczenia u chorych z nadwrażliwością lub cichą inaktywacją na L-asparaginazę.

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych może być zmiana preparatu na *Erwinia*-asparaginazę. Asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysantemi* jest obecnie jedyną formą L-asparaginazy cechującą się mniejszą immunogennością oraz brakiem reakcji krzyżowych z L-asparaginazą pochodzącą z *E.coli*. Według badania z 2014 roku, 97% chorych na ALL, którzy z powodu wystąpienia reakcji alergicznych zmienili leczenie z PEG-asparaginazy na *Erwinia*-asparaginazę, było w stanie ukończyć pełny planowany kurs leczenia [EHA 2016].

W świetle tych informacji *Erwinia*-asparaginaza stanowi jedyną dostępną u UE opcję terapeutyczną dla chorych z reakcjami alergicznymi na L-asparaginazę, umożliwiającą dokończenie leczenia, bez niekorzystnego w skutkach przerwania terapii.

Produkt leczniczy Erwinase® był dostępny w docelowej populacji chorych w ramach regularnej refundacji w katalogu chemioterapii do sierpnia 2021 roku. Od września 2021 r. lek nie jest już dostępny w ramach listy chemioterapeutycznej, a powodem braku dalszej refundacji Erwinase® jest skrócenie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu w Polsce. Od tego czasu lek jest refundowany wyłącznie w trybie ratunkowego dostępu do leku.

Ponieważ jest to terapia ratująca życie, kluczowe jest, aby powróciła do regularnej refundacji, co zapewnia chorym łatwiejszy i bezpieczny dostęp.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącą stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.



**Tabela 18.**  
**Aspekty społeczne i etyczne**

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
<b>Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:</b>	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
<b>Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:</b>	
stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
<b>Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:</b>	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

## 6. Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest określenie liczebności populacji docelowej, udziału w rynku technologii wnioskowanej oraz dawkowania technologii wnioskowanej w scenariuszach analizy na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. Wszystkie ograniczenia związane z *Analizą ekonomiczną* w 2-letnim horyzoncie są zatem również ograniczeniami niniejszej analizy. W analizie uwzględniono fakt, że wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się na początku roku.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

## 7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Erwinase® (kryzantaspaza) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją chorzy poniżej 18 roku życia na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*.

Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- ⊗ populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- ⊗ finansowych (analiza wpływu na budżet);
- ⊗ organizacji udzielania świadczeń;
- ⊗ etycznych i społecznych;

Analizę wykonano dla okresu 2 lat, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy rozpatrywanymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego oraz pacjenta.







---

Dodatkowo w analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Erwinase® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla szerokiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie w ramach katalogu chemioterapii leku Erwinase® przyczyni się do znaczącej poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

## 8. Załączniki

### 8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Erwinase® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją kryzantaspazy może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Erwinase® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

Lek Erwinase® do 1 września 2021 r. był objęty refundacją w omawianym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii. Dla leku istniała oddzielna grupa limitowa 1146.0, *Crisantaspasum*.

### 8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 19.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 8.1.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	NIE
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej)</li> <li>• w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej)</li> </ul>	TAK, rozdział 8.1.

### 8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 20.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)\*

Lp.	I kwartał			II kwartał		
	Styczeń	Luży	Marcz	Styczeń	Luży	Marcz
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■
31	■	■	■	■	■	■
32	■	■	■	■	■	■
33	■	■	■	■	■	■
34	■	■	■	■	■	■
35	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■
37	■	■	■	■	■	■
38	■	■	■	■	■	■
39	■	■	■	■	■	■
40	■	■	■	■	■	■
41	■	■	■	■	■	■
42	■	■	■	■	■	■
43	■	■	■	■	■	■
44	■	■	■	■	■	■
45	■	■	■	■	■	■
46	■	■	■	■	■	■
47	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■
49	■	■	■	■	■	■
50	■	■	■	■	■	■
51	■	■	■	■	■	■
52	■	■	■	■	■	■
53	■	■	■	■	■	■
54	■	■	■	■	■	■
55	■	■	■	■	■	■
56	■	■	■	■	■	■
57	■	■	■	■	■	■
58	■	■	■	■	■	■
59	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■
61	■	■	■	■	■	■
62	■	■	■	■	■	■
63	■	■	■	■	■	■
64	■	■	■	■	■	■
65	■	■	■	■	■	■
66	■	■	■	■	■	■
67	■	■	■	■	■	■
68	■	■	■	■	■	■
69	■	■	■	■	■	■
70	■	■	■	■	■	■
71	■	■	■	■	■	■
72	■	■	■	■	■	■
73	■	■	■	■	■	■
74	■	■	■	■	■	■
75	■	■	■	■	■	■
76	■	■	■	■	■	■
77	■	■	■	■	■	■
78	■	■	■	■	■	■
79	■	■	■	■	■	■
80	■	■	■	■	■	■
81	■	■	■	■	■	■
82	■	■	■	■	■	■
83	■	■	■	■	■	■
84	■	■	■	■	■	■
85	■	■	■	■	■	■
86	■	■	■	■	■	■
87	■	■	■	■	■	■
88	■	■	■	■	■	■
89	■	■	■	■	■	■
90	■	■	■	■	■	■
91	■	■	■	■	■	■
92	■	■	■	■	■	■
93	■	■	■	■	■	■
94	■	■	■	■	■	■
95	■	■	■	■	■	■
96	■	■	■	■	■	■
97	■	■	■	■	■	■
98	■	■	■	■	■	■
99	■	■	■	■	■	■
100	■	■	■	■	■	■



## 9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych stanowiąca populację u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana .....	16
Tabela 2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku .....	17
Tabela 3. Populacja docelowa, wskazana we wniosku, w rozbiciu na grupy ryzyka .....	18
Tabela 4. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, w rozbiciu na grupy ryzyka.....	19
Tabela 5. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	20
Tabela 6. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	21
Tabela 7. Powierzchnia ciała pacjentów (BSA) względem wieku (m <sup>2</sup> ) .....	23
Tabela 8. Rozkład grup wiekowych w zależności od grupy ryzyka (SR vs HR).....	24
Tabela 9. Zużycie leku (liczba zużytych fiolek) na jedno podanie w dawce 20 000 j.m./m <sup>2</sup> ...	25
Tabela 10. Zużycie leku (liczba zużytych fiolek) na jedno podanie w dawce 20 000 j.m./m <sup>2</sup> z korektą o opinię eksperta klinicznego.....	25
Tabela 11. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	26
Tabela 12. Koszt leku w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) .....	27
Tabela 13. Koszty ponoszone na lek Erwinase® w terapii kryzantaspazą u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	27
Tabela 14. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	28
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.....	30

---

Tabela 16. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości wraz z zakresem zmienności .....	32
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej .....	34
Tabela 18. Aspekty społeczne i etyczne .....	37
Tabela 19. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	41
Tabela 20. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)* .....	44

---



---

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	15
Rysunek 2. Faktyczna dawka leku Erwinase® w każdej z grup wiekowych populacji pediatrycznej .....	24
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (PLN) .....	31

---

## 11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	Erwinase® (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> . Analiza ekonomiczna, MAHTA 2025
Analiza kliniczna	Erwinase® (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> . Analiza kliniczna, MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Erwinase® (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> . Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2025
AOTMIT AWA 2016	Wniosek o objęcie refundacją leku Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniu: w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z <i>E. coli</i> . Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4352.1.2016. Data ukończenia: 11.03.2016 r.
ChPL Erwinase®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erwinase®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Derwich 2021	Derwich K., Szczepański T., Ostra białaczka limfoblastyczna, Podręcznik Pediatrii MP 2021, <a href="https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.71.13.20.1">https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.71.13.20.1</a> .
EHA 2016	van der Sluis I. M., Vrooman L. M., Pieters R., Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation, <i>Haematologica</i> 2016, 101(3), 279
Georgiev 2023	Georgiev G.Z., "Body Surface Area Calculator", [online] Available at: <a href="https://www.gigacalculator.com/calculators/bsa-calculator.php">https://www.gigacalculator.com/calculators/bsa-calculator.php</a> URL [Data dostępu 28.06.2023].
Gupta 2020	Gupta S., Wang C., Raetz E. A. i in., <i>Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2020, 38(17), 1897.
GUS	Główny Urząd Statystyczny, Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2022 r. Stan w dniu 30 czerwca 2022, <a href="https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/33/1/ludnosc.stan_i_struktura_30.06.2022.zip">https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/33/1/ludnosc.stan_i_struktura_30.06.2022.zip</a> (data dostępu 24.07.2023 r.)
Krawczyk 2017	Krawczyk K., Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), Oddział Kliniczny Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie 2017 <a href="https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170547,ostra-bialaczka-limfoblastyczna-all">https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170547,ostra-bialaczka-limfoblastyczna-all</a> (data dostępu: 06.04.2023 r.)
MacArthur 2007	MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Abanto ZU, McBride ML. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2007;48(4):460-7. DOI: 10.1002/pbc.20922



Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rizzari 2023	Rizzari C., Möricke A., Valsecchi M.G. i in., <i>Incidence and Characteristics of Hypersensitivity Reactions to PEG-asparaginase Observed in 6136 Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled in the AIEOP-BFM ALL 2009 Study Protocol</i> . <i>Hemasphere</i> . 2023 Jun 1;7(6):e893. doi: 10.1097/HS9.0000000000000893
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Seif 2014	Seif AE, Fisher BT, Li Y, et al. Patient and hospital factors associated with induction mortality in acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2014;61(5):846-52. DOI: 10.1002/pbc.24855.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne