



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Fasturtec® (rasburicasum)
w leczeniu i zapobieganiu ostrej hyperurykemii w celu
zapobiegania ostrej niewydolności nerek u chorych na
nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego z dużą
całkowitą masą nowotworu, w przypadku ryzyka
szybkiego rozpadu lub zmniejszenia masy nowotworu
na początku chemioterapii

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0327

Warszawa, Październik 2011

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM : [redacted]
[redacted]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów

W toku prac występowano o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Otrzymało opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano oficjalnej wersji Deklaracji Konfliktu Interesów (podpisana wersja papierowa) od:

[redacted]
[redacted]

Następujący eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

[redacted]

Zastosowane skróty:

██████████
ATLS – acute tumor lysis syndrome (zespół ostrego rozpadu guza)

AUC - area under the curve (pole powierzchni pod krzywą)

AUC₀₋₉₆ – stężenie kwasu moczowego we krwi po 96 godzinach od podania leku

bd – brak danych

BL – Burkitt's Lymphoma (chłoniak Burkitta)

CI – confidence interval (przedział ufności)

CTLS - clinical tumor lysis syndrome (pełnoobjawowy zespół rozpadu guza)

DDD – (ang. Defined Daily Dose) definiowana dawka dobową określaną przez Światową Organizację Zdrowia

DLBCL - Diffuse large B-cell lymphoma (chłoniak rozlany z dużych komórek B)

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group (skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group)

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

G6PD - glucose-6-phosphate dehydrogenase (dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa)

ITT – intention to treat (Analiza zgodna z intencją leczenia)

LTLS – laboratory tumor lysis syndrome (laboratoryjny zespół lizy guza)

mEq – miliekwiwalent

NDL – niepożądane działanie leków

NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia

N_i - liczba chorych w grupie przyjmującej badaną interwencję (rasburykaza)

N_k - liczba chorych w grupie przyjmującej komparator (allopurinol)

NNT – numer needed to treat (liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego)

p – poziom istotności statystycznej

PP – per protocol (analiza zgodna z protokołem)

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

PUO – Polska Unia Onkologii

RAS - rasburykaza

RCT – randomized controlled trial

RD - risk difference różnica ryzyka

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

RR – relative risk (ryzyko względne)

SD - standard deviation odchylenie standardowe

TLS – tumor lysis syndrome (zespół rozpadu guza)

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

WMD - Weighted mean difference (średnia ważona różnic)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

N/d – nie dotyczy

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	9
2.1.	Problem zdrowotny	10
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	10
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	10
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	11
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	11
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	13
2.3.1.	Interwencje	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	13
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	13
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	13
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	13
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	14
2.3.2.	Komparatory	14
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	15
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	15
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	15
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	15
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	16
3.	Opinie ekspertów	17
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	18
4.1.	Rekomendacje kliniczne	18
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	19
5.	Finansowanie ze środków publicznych	21
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	21
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	21

6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	23
6.1.	Analiza kliniczna.....	23
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	23
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi	24
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	25
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	25
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	25
6.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje	30
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	30
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	30
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje	31
6.2.	Analiza ekonomiczna	32
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	32
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi	33
6.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	34
6.2.3.1.	Informacje z raportu	34
6.2.3.2.	Inne odnalezione informacje	36
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	37
6.3.1.	Metodologia oceny.....	37
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	38
6.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	38
6.3.3.1.	Informacje z raportu	38
6.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	39
7.	Podsumowanie	41
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	41
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	41
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	41
8.	Piśmiennictwo	43
9.	Załączniki	44

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 02-02-2010r., MZ-PL-460-8365-193/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 31-10-2011r.

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie i zapobieganie ostrej hiperurykემii w celu zapobiegania ostrej niewydolności nerek u chorych na nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego z dużą całkowitą masą nowotworu, w przypadku ryzyka szybkiego rozpadu lub zmniejszenia masy nowotworu na początku chemioterapii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Fasturtec® (rasburicasum) [AW-1]

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

N/d

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

N/d

Data sporządzenia wniosku

N/d

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

[Redacted content]

4. [Redacted content]

Wnioskowana technologia medyczna:

Rasburykaza (Fasturtec®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie i zapobieganie ostrej hiperurykემii w celu zapobiegania ostrej niewydolności nerek u chorych na nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego z dużą całkowitą masą nowotworu, w przypadku ryzyka szybkiego rozpadu lub zmniejszenia masy nowotworu na początku chemioterapii

Wnioskodawca (pierwotny):

N/d

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

- █
 - █
 - █
 - 4. █
-

2. Problem decyzyjny

Przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego Leczenie i zapobieganie ostrej hiperurykემii w celu zapobiegania ostrej niewydolności nerek u chorych na nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego z dużą całkowitą masą nowotworu, w przypadku ryzyka szybkiego rozpadu lub zmniejszenia masy nowotworu na początku chemioterapii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Fasturtec® (rasburicasum) - na podstawie Art. 31e ust. 1, Art. 31f ust. 5 oraz Art. 31h Ustawy.

Zlecenie MZ, pismo znak MZ-PL-460-8365-193/GB/10, z dnia 29 stycznia 2010r. [AW-1]

Obecnie finansowany w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej.

Lp	Kod substancji czynnej CH	Nazwa Substancji czynnej	Droga podania		wielkość	Jednostka	Wycena punktowa 2011 jednostki leku [pkt]
13	5.08.03.0000411	Rasburicasum	inj	za	1	mg	17,8904

Źródło: załącznik do zarządzenia Nr 38/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lipca 2011 r



T							



2.1. Problem zdrowotny

ICD-10 E79.0 - Hiperurykemia bez objawów zapalenia stawów i obecności guzków dnawych

Epidemiologia: Wg eksperta częstość występowania hiperurykემii kwalifikującej się do leczenia rasburykazą u pacjentów z nowotworowymi chorobami układu krwiotwórczego lub chłonnego (zagrożonych wystąpieniem ostrej niewydolności nerek, LTLS i klinicznie jawnego TLS) zdaniem wielu autorów jest niemożliwa do precyzyjnej oceny. Wynika to z wielości czynników decydujących o włączeniu chorych do poszczególnych grup ryzyka.

Dostępne metody leczenia: allopurinol, rasburykaza, forsowana diureza, leczenie nerkozastępcze [AW-6]

Istotą zespołu ostrego rozpadu guza (ATLS, *acute tumor lysis syndrome*) są zmiany metaboliczne (hyperurykemia, hiperkaliemia, hiperfosfatemia i hipokalcemia) związane z nagłym rozpadem komórek nowotworowych, obserwowane w momencie wdrożenia terapii bądź jeszcze przed jej rozpoczęciem. Najczęściej występuje u pacjentów z rozrostami hematologicznymi (chłoniaki o wysokim stopniu złośliwości z zajęciem śródpiersia, z dużą masą guza oraz ostre białaczki z hiperleukocytozą). Pełnoobjawowy ATLS stanowi zagrożenie dla życia pacjenta. Wynika to z zaburzeń rytmu serca i ostrej niewydolności nerek. Przyczyną niewydolności nerek jest zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi (efekt degradacji kwasów nukleinowych uwalnianych z rozpadających się komórek nowotworowych), który ulega krystalizacji w kwaśnym środowisku zbiorczych kanalików nerkowych. Allopurinol stosowany dotychczas w leczeniu ATLS zapobiega jedynie tworzeniu nowych cząsteczek kwasu moczowego. Nie wpływa na wytworzone cząsteczki, stąd jego skuteczność w korekcji już istniejących zaburzeń metabolicznych jest niewielka. Dzięki zastosowaniu rasburykazy można obniżyć stężenie kwasu moczowego. Rasburykaza jest to rekombinowana oksydaza moczanowa, katalizująca enzymatyczne utlenianie kwasu moczowego do alantoiny, dobrze rozpuszczalna w wodzie i łatwo wydalana przez nerki. Obecnie często stosuje się ją w leczeniu ATLS. Nie ma jednak zgodności odnośnie dawkowania leku oraz czasu trwania leczenia zalecanego przez producenta. [AW-7]

Zespół rozpadu guza (tumor lysis syndrome - TLS) jest stanem nagłym, w którym energiczne i trafne działanie lekarza decyduje o przeżyciu chorego. Jednak w przypadku rozwiniętego zespołu rokowanie jest poważne - dlatego u chorych obarczonych dużym ryzykiem TLS konieczna jest profilaktyka. Zespół rozpadu guza jest to zespół złożonych zaburzeń metabolicznych występujących u chorych na nowotwory w następstwie szybkiego rozpadu komórek i uwolnienia ich składników do krwi. Zwykle dochodzi do tego po rozpoczęciu leczenia cytoredukcyjnego, ale niekiedy spontanicznie, przed leczeniem. Najczęściej TLS występuje u chorych na nowotwory o wysokiej frakcji proliferacyjnej, dużej całkowitej masie komórek i dużej podatności na leczenie (chłoniak/białaczka Burkitta, ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa) ale również w przypadkach nowotworów litych. [AW-8]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Przedwczesny zgon oraz obniżenie jakości życia. [AW-6] [AW-9] [AW-10]

Zespół TLS, w tym ostra niewydolność nerek może prowadzić do zgonu pacjenta.

Niepowodzenie w profilaktyce lub leczeniu hiperurykემii w kontekście chemioterapii ostrych białaczek i chłoniaków może spowodować powikłania śmiertelne lub powikłania wymagające intensywnej terapii i dializoterapii.

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Nie odnaleziono danych dotyczących zapadalności, chorobowości, umieralności lub śmiertelności.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania hiperurykემii i zespołu rozpadu guza dla 722 pacjentów (755 epizodów leczenia chemioterapią) z czterech krajów, z podziałem na rodzaj nowotworu, na podstawie badania Annemans et al.

Populacja	N	Hyperurykemia [%]	TLS [%]
Wszyscy pacjenci	755	18,9	5,0
Ostra białaczka szpikowa	204	14,7	3,4
Ostra białaczka limfoblastyczna	271	21,4	5,2
Chłoniak nieziarniczy	280	19,6	6,1
Dorośli	433	18,9	4,8
Dzieci	322	18,9	5,3
Hiszpania	230	18,7	3,9
Belgia	251	21,1	4,0
Wielka Brytania	190	18,4	7,4
Holandia	84	14,3	6,0

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

[Redacted text block]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperti AOTM:

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Liczba nowych zachorowań w 2008 r. wg rozpoznań (wg: <http://epid.coi.waw.pl/krn> oraz oszacowanie własne):

- BL ok. 80
- LL ok. 50
- ALL ok. 300
- AML ok. 800
- DLBCL ok. 1 400
- Inne chłoniaki agresywne – ok. 300

*Oszacowania podane przez Prof. dotyczą nowych zachorowań w rozbiu na poszczególne rozpoznania.

[AW-10]

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Fasturtec jest rekombinowanym enzymem oksydazy moczanowej produkowanym przez genetycznie zmodyfikowany szczep *Saccharomyces cerevisiae*. Rasburykaza jest tetramerycznym białkiem z identycznymi podjednostkami o masie molekularnej około 34 kDa.

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

EMA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 luty 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 luty 2006

Fasturtec 1,5 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji; rasburykaza 1,5 mg/1 ml; opakowanie zawiera 3 fiołki proszku i 3 ampułki rozpuszczalnika; EU/1/00/170/001

Fasturtec 1,5 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji; rasburykaza 7,5 mg/5 ml; opakowanie zawiera 1 fiołkę proszku i 1 ampułki rozpuszczalnika; EU/1/00/170/002

[AW-14]

FDA

Elitek™ Data rejestracji: 12 lipca 2002

[AW-15]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

EMA

Leczenie i zapobieganie ostrej hiperurykემii, w celu zapobiegania ostrej niewydolności nerek, u pacjentów z nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego z dużą całkowitą masą nowotworu i z ryzykiem szybkiego rozpadu lub zmniejszenia masy nowotworu po rozpoczęciu chemioterapii.

FDA

Wstępne postępowanie w obniżaniu poziomu kwasu moczowego w osoczu krwi u pacjentów pediatrycznych z białaczką, chłoniakiem, i guzami litymi otrzymujących terapię przeciwnowotworową mogącą prowadzić do lizy guza i stopniowego wzrostu poziomu kwasu moczowego w osoczu

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie i zapobieganie ostrej hiperurykემii w celu zapobiegania ostrej niewydolności nerek u chorych na nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego z dużą całkowitą masą nowotworu, w przypadku ryzyka szybkiego rozpadu lub zmniejszenia masy nowotworu na początku chemioterapii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Fasturtec® (rasburicasum)

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- chłoniak Burkitta (BL), CS III-IV lub zmiana masywna >10cm i/lub LDH \geq 2x górna granica normy
- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), WBC \geq 100x10⁹/l i/lub LDH \geq 2x górna granica normy
- chłoniak limfoblastyczny (LL), CS III-IV lub zmiana masywna >10cm i/lub LDH \geq 2x górna granica normy
- BL, ALL, LL bez zmian masywnych i LDH<2x górna granica normy, ale dysfunkcja nerek lub laboratoryjne cechy zespołu lizy guza
- ostra białaczka szpikowa (AML), WBC \geq 100x10⁹
- AML. WBC<10⁹/l i LDH \geq 2x górna granica normy lub dysfunkcja nerek lub laboratoryjne cechy zespołu lizy guza
- chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) lub inne chłoniaki agresywne i LDH \geq 2x górna granica normy lub dysfunkcja nerek lub laboratoryjne cechy zespołu lizy guza
- przewlekła białaczka limfocytowa leczona fludarabiną i rytuksymabem i/lub WBC \geq 50x10⁹/l oraz dysfunkcja nerek lub laboratoryjne cechy zespołu lizy guza

Liczba nowych zachorowań w 2008 r. wg rozpoznai (wg: <http://epid.coi.waw.pl/krn> oraz oszacowanie własne):

- BL ok. 80
- LL ok. 50
- ALL ok. 300
- AML ok. 800
- DLBCL ok. 1 400
- Inne chłoniaki agresywne – ok. 300

[AW-10]

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Wnioskowana technologia jest poddawana ocenie w Agencji po raz pierwszy.

2.3.2. Komparatory

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.3.2.1. *Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu*

[REDACTED]

Nawodnienie, allopurinol, rasburykaza, hemodializa [AW-10]

2.3.2.2. *Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję*

[REDACTED]

Allopurinol [AW-10]

2.3.2.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

[REDACTED]

Allopurinol [AW-10]

2.3.2.4. *Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

[REDACTED]

Rasburykaza (ref. 2-5)

- korekcja hiperurykემii w ciągu 4 godzin od podania leku u większości chorych
- czas koniecznego stosowania leku od 1 do 7 dni, średnio – 3 dni
- szybka normalizacja stężenia kwasu moczowego we krwi umożliwia rozpoczęcie chemioterapii w pierwszej dobie hospitalizacji chorego z ostrą białaczką [AW-10].

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioskowana technologia jest w wymienionym wskazaniu rekomendowana w wytycznych międzynarodowych i zalecana w Polsce (ref. 6-9) [AW-10]

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Brak

3. Opinie ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>W wymienionym wskazaniu, nie jest dostępny lek bardziej skuteczny niż rasburykaza. Normalizacja stężenia kwasu moczowego następuje w ciągu 4 godzin od podania leku u większości (>80%) chorych, podczas gdy w przypadku zastosowania allopurinolu – korekcja hiperurykემii następuje po upływie ponad 24 godz. Jest to okoliczność szczególnie istotna u chorych na ostre białaczki, u których konieczność podjęcia leczenia przyczynowego ma charakter nagły.</p> <p>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych: Rasburykaza powinna być dostępna w wymienionym wskazaniu w publicznych zakładach opieki zdrowotnej, a tym samym, finansowana ze środków publicznych</p>	<p>Nie znajduję racjonalnych powodów, dla których rasburykaza nie miałaby być finansowana ze środków publicznych, o ile stosowana zgodnie z zaleceniami w tej ograniczonej populacji chorych.</p>

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

PUO 2009

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)

W pierwszym kursie leczenia chorych z dużą masą nowotworu (ryzyko zespołu rozpadu nowotworu) wskazane jest również monitorowanie metaboliczne (oznaczenia w surowicy: kwasu moczowego, wapnia, fosforu, potasu, sodu, chlorków, mocznika, kreatyniny 1–2 \ dziennie) oraz przeciwdziałanie zespołowi rozpadu nowotworu: bilans płynów, allopurinol 3 \ 200 mg p.o. przez 7 dni lub oksydaza moczanowa (*rasburicase*) 0,2 mg/kg i.v. (30 min) raz dziennie przed chemioterapią przez 5–7 dni.

Chłoniak Burkitta (BL, *Burkitt's lymphoma*)

Przed rozpoczęciem chemioterapii (także pre-fazy) należy ustalić monitorowanie metaboliczne (oznaczenia w surowicy: kwasu moczowego, wapnia, fosforu, potasu, magnezu, sodu, chlorków, mocznika, kreatyniny, wskaźników wątrobowych 1–6 \ dziennie) oraz przeciwdziałać zespołowi rozpadu nowotworu: bilans płynów, nawodnienie 150–320 ml/h (suplementacja sodu 75 mEq/l płynu), alkalizacja moczu (pH \geq 7,0) w przypadku podwyższenia stężenia kwasu moczowego (dwuwęglan sodu 50–100 mEq/l płynu), allopurinol lub oksydaza moczanowa (*rasburicase*) jak w DLBCL. Nie należy dodawać potasu do płynów i.v., jeśli jego stężenie w surowicy jest wyższe lub równe 3,0 mEq/l. [AW-16]

Inne

Zespół rozpadu guza u dzieci i dorosłych - zalecenia postępowania w oparciu o przegląd dowodów klinicznych 2009

Leczenie i zapobieganie TLS: u chorych z grupy małego ryzyka zalecana jest jedynie obserwacja. W przypadku chorych z grupy pośredniego ryzyka, wskazane jest nawodnienie i podawanie allopurinolu, a gdy zwiększa się stężenie kwasu moczowego - podanie rasburykazy. Energicznego postępowania wymagają chorzy z grupy dużego ryzyka - nawodnienie i leczenie rasburykazą.

Według obowiązujących obecnie standardów postępowania w przypadku TLS, u pacjentów o małym ryzyku wskazana jest ocena sytuacji klinicznej i monitorowanie parametrów krwi. W przypadku osób obciążonych pośrednim ryzykiem TLS, monitoruje się parametry laboratoryjne co 24 godziny, intensywnie nawadnia dożylnie i stosuje się allopurinol (rasburykaza może być brana pod uwagę u dzieci), natomiast gdy wystąpi hiperurykemia, zalecane jest podanie rasburykazy. Z chorymi obciążonymi dużym ryzykiem należy od początku postępować energicznie i zdecydowanie. Zalecane jest ścisłe monitorowanie parametrów laboratoryjnych co 4-6 godzin, odpowiednie nawodnienie i podawanie rasburykazy. Pacjenci z grupy dużego ryzyka powinni być leczeni w ośrodkach, w których istnieje możliwość wykonania dializy oraz prowadzenia nadzoru w warunkach oddziału intensywnej terapii. W przypadku wystąpienia ciężkiej hiperkaliemii czy hiperfosfatemii zalecana jest dializoterapia. Zalecenia dotyczące leczenia towarzyszących TLS: hiperfosfatemii, hipokalcemii, hiperkaliemii, niewydolności nerek, niewydolności serca, są zgodne z obowiązującymi zaleceniami internistycznymi. [AW-8]

Inne kraje

British Committee for Standards in Haematology 2006

Rasburykaza powinna być stosowana łącznie z chemioterapią u pacjentów z hiperleukocytozą, z dużym ryzykiem ATLS (siła rekomendacji - B; poziom dowodu - IIb). [AW-17]

European Hematology Association 2008

Pacjenci z wysokim ryzykiem powinni przyjmować rasburykazę oraz być poddawani nawodnieniu w warunkach szpitalnych. Po zakończeniu leczenia rasburykazą, pacjenci powinni rozpocząć przyjmowanie doustne allopurinolu. Rasburykazę należy podawać w dawce 0.20 mg/kg/dzień, poprzez infuzję przez ponad 30 minut, pierwsza dawka powinna być podawana co najmniej 4 godziny przed rozpoczęciem terapii przeciwnowotworowej i kontynuowana

przez co najmniej 3-5 dni. W celu uniknięcia akumulacji ksantyny oraz braku substratu dla rasburykazy, nie należy podawać jednocześnie allopurinolu.

Rasburykaza jest przeciwwskazana u pacjentów z metahemoglobinemią, deficytem G6PDH lub innymi zaburzeniami metabolicznymi, które mogą powodować niedokrwistość hemolityczną; ci pacjenci powinni być leczeni poprzez doustne podawanie allopurinolu, nawadnianie i alkalizację moczu.

Nawadnianie przez wkłucie centralne oraz podawanie rasburykazy zalecane jest wszystkim pacjentom z klinicznym TLS.

Nawadnianie oraz podawanie rasburykazy zaleca się również dorosłym pacjentom z laboratoryjnym TLS, dzieciom z wysokim ryzykiem TLS lub dzieciom, u których wystąpiło gwałtowne pogorszenie parametrów biochemicznych TLS. [AW-18]

The National Comprehensive Cancer Network 2011

Chłoniaki nieziarnicze

Najlepsze efekty przynosi leczenie rozpoczęte przed chemioterapią.

Leczenie obejmuje: rygorystyczne nawadnianie, leczenie hyperurykemie, częste monitorowanie poziomu elektrolitów. Istotne jest zdecydowane postępowanie.

W przypadku I linii i ponownego leczenia:

podanie allopurinolu 2-3 dni przed chemioterapią, kontynuowane przez 10-14 dni lub

podanie rasburykazy (rekomendowane u pacjentów z którymkolwiek z czynników ryzyka: obecność jednego z niżej wymienionych objawów; zwiększenie masy guzów wymagającej szybkiej terapii; pacjenci, u których nawodnienie nie jest możliwe; nieskuteczność allopurinolu; lub ostra niewydolność nerek). W większości przypadków pojedyncza dawka jest wystarczająca; powtórna dawka powinna być dostosowana indywidualnie.

W przypadku nieleczzonego TLS, progresja może prowadzić do ostrej niewydolności nerek, arytmii serca, drgawek utraty kontroli mięśniowej, i śmierci.

Objawy

Chłoniak Burkitta i chłoniak limfoblastyczny (sporadycznie pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek typu B i przewlekłą białaczką limfatyczną), samoistny TLS, podwyższony poziom białych krwinek, zajęcie szpiku kostnego, podwyższony poziom kwasu moczowego

[AW-19]

Ostra białaczka szpikowa

Profilaktyka lizy guza: nawadnianie i alkalizacja moczu oraz allopurinol lub rasburykaza. Rasburykaza powinna być uwzględniona jako wstępne postępowanie u pacjentów z gwałtownym wzrostem liczby blastów, wysokim poziomem kwasu moczowego lub upośledzonym funkcjonowaniem nerek [AW-20]

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Haute Autorité de Santé

Rekomendacja z 06/02/2002r.

FASTURTEC 1,5mg

Rekomendacja pozytywna odnośnie wpisania na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i innych ośrodkach leczenia publicznego zgodnie z dawkowaniem i wskazaniami zawartymi w ChPL [AW-21]

Prescrire

W związku z brakiem badań klinicznych, wskazujących, że odmienne procesy produkcji rasburykazy i oksydazy moczanowej mają wymierne korzyści kliniczne, należy stwierdzić, iż mogą być one stosowane wymiennie w leczeniu hyperurykემii.

Rasburykaza nie została porównana bezpośrednio z oksydazą moczanową w badaniu RCT. Producent przeprowadził jedynie niewielkie badanie porównawcze, które wykazało, że rasburykaza jest skuteczniejsza od allopurinolu pod kątem zastępczych punktów końcowych.

U niektórych pacjentów włączonych do badania powstały przeciwciała przeciwko rasburykazie, i nadal niejasne jest, czy rasburykaza niesie niższe ryzyko wywołania wstrząsu anafilaktycznego w porównaniu do oksydazy moczanowej.

W praktyce, usunięcie z rynku oksydazy moczanowej zmusi lekarzy do stosowania o wiele droższej rasburykazy [AW-22]

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Rasburykaza jest finansowana ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia:

- 1) z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. Nr 140, poz.1143, z późn. zm.),
- 2) z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. Nr 139, poz. 1142, z późn. zm.) - na okres do 31 grudnia 2011 r. oraz
- 3) z dnia 27 maja 2011 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. Nr 111, poz. 653) - na okres od 1 stycznia 2012 r. i lata następne.

W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia rasburykaza jest finansowana umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, w Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej

Wycena punktowa rasburykazy w Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej.

Lp	Kod substancji czynnej CH	Nazwa Substancji czynnej	Droga podania		wielkość	Jednostka	Wycena punktowa 2011 jednostki leku [pkt]
13	5.08.03.0000411	Rasburicasum	inj	za	1	mg	17,8904

Źródło: załącznik do zarządzenia Nr 38/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lipca 2011 r

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Poniżej zestawiono dane o refundacji na podstawie informacji przekazanych przez Podmiot Odpowiedzialny

████	██	██	██████████	██████████	██
████	██	██	██████████	██████████	██
████	██	██	██████████	██████████	██
████	██	██	██████████	██████████	██
████	██	██	██	██████████	██
████	██	██	██	██████████	██
████	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██
██████	██	██	██████████	██████████	██
██████	██	██	██████████	██████████	██
██	██	██	██████████	██████████████████	██
██	██	██	██████████	██████████████████	██
████	██	██	██	██████████	██
██████	██	██	██████████	██████████	██
██████	██	██	██████████	██████████	██
████	██	██	██	██	██
████	██	██	██████████	██████████	██
████	██	██	██	██	██
████	██	██	██████████	██████████	██
████	██	██	██	██	██
████	██	██	██████████	██████████	██
████	██	██	██	██	██
████	██	██	██	██	██
████	██	██	██	██	██
██████	██	██	██	██████████	██
████	██	██	██████████	██████████	██

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania z randomizacją.

[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]	[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]

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]			
[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]

6.1.3.1.2. *Inne odnalezione informacje*

6.1.3.2. *Bezpieczeństwo*

6.1.3.2.1. *Informacje z raportu*

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



6.1.3.2.2. *Inne odnalezione informacje*

Uzupełnienie dotyczące bezpieczeństwa terapii z użyciem produktu leczniczego FASTURTEC przygotowano w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego

Populacja dzieci

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania, dotyczące populacji 246 pacjentów były zgodne pod względem rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych z wynikami w ogólnej populacji.

Rasburykaza, podobnie jak inne białka, może powodować reakcje alergiczne u ludzi. Doświadczenia kliniczne z preparatem Fasturtec wykazują, że pacjenci powinni być ściśle monitorowani w celu zaobserwowania początku działań niepożądanych typu alergicznego, zwłaszcza ciężkich reakcji nadwrażliwości, włącznie z anafilaksją.

Preparat Fasturtec stosowany jest w leczeniu wspomagającym, jednocześnie z chemioterapią cytoredukcyjną zaawansowanych złośliwych nowotworów; związek przyczynowy występowania działań niepożądanych jest trudny do oszacowania, ponieważ znacząca większość zdarzeń niepożądanych jest związana z chorobą podstawową i jej leczeniem.

Większość znaczących, związanych z lekiem, działań niepożądanych stanowiły często występujące reakcje alergiczne, głównie wysypki i pokrzywka. Przypadki niedociśnienia tętniczego (< 1%), skurczu oskrzeli (< 1%), zapalenia błony śluzowej nosa (< 0,1%) i ciężkich reakcji nadwrażliwości (< 1%), w tym anafilaksji (< 0,1%) były także przypisywane preparatowi Fasturtec.

Zaobserwowane w badaniach klinicznych zaburzenia hematologiczne, takie jak hemoliza, niedokrwistość hemolityczna i methemoglobinemia są niezbyt często spowodowane przez Fasturtec. Podczas enzymatycznego rozkładu kwasu moczowego do allantoiny przez rasburykazę powstaje nadtlenek wodoru, co może być przyczyną niedokrwistości hemolitycznej lub methemoglobinemii, które były obserwowane w niektórych populacjach z grupy ryzyka, takich jak pacjenci z niedoborem G6PD.

Ponadto, działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, prawdopodobnie związane z podaniem preparatu Fasturtec i zgłaszane w badaniach klinicznych są wymienione poniżej, według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. Częstości występowania są definiowane jako: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) [AW14].

	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	-	Bóle głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	-

6.2. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny ekonomicznej opisano analizę

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wycena punktowa rasburycazy – weryfikacja na podstawie Zarządzenia Nr 38/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lipca 2011 r.

Nazwa substancji czynnej	droga podania	wielkość	Jednostka	Wycena punktowa 2011 jednostki leku [pkt]*
Rasburicasum	inj	1	mg	17,8904

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.3.2. *Inne odnalezione informacje*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w Cochrane Library pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących przedmiotowego problemu decyzyjnego odnaleziono jedną publikację.

Effective treatment and prophylaxis of hyperuricemia and impaired renal function in tumor lysis syndrome with low doses of rasburicase - Hummel M, Reiter S, Adam K, Hehlmann R, Buchheidt D – European Journal of Hematology 2008

Celem badania była analiza klinicznych i ekonomicznych efektów stosowania rasburykazy, w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego u pacjentów z zespołem rozpadu guza, w dawkach mniejszych niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Autorzy stwierdzili, że niskie dawki rasburykazy były skuteczne oraz generowały oszczędności w profilaktyce i leczeniu zespołu rozpadu guza. Analizowano dawki od 3 do 4,5 mg rasburykazy oraz kolejne w profilaktyce i leczeniu zespołu rozpadu guza (mediana podawanych dawek to 0,049 mg/kg). Populację badaną stanowiło 50 pacjentów, którzy byli włączani do badania od stycznia 2002 do lipca 2006 roku (u 8 zastosowano profilaktykę zespołu rozpadu guz, a u 42 zastosowano leczenie). Oceniane punkty końcowe to: redukcja kwasu moczowego oraz poziomu kreatyniny po pierwszej dawce oraz podczas 7 dni stosowania. Średni poziom stężenia kwasu moczowego został obniżony o 70% w grupie otrzymującej profilaktykę rasburykazą oraz o 79% w grupie leczonej. Analiza kosztów wykazała, że dla pacjenta o masie ciała 77 kg, koszt 6-dniowego kursu leczenia rasburykazą wyniósłby 4,378 €, natomiast w porównaniu z zalecanym dawkowaniem równy byłby 167 €. Autorzy stwierdzili, że niskie dawki rasburykazy były także skuteczne i generowały oszczędności w porównaniu z zalecanymi wyższymi dawkami rasburykazy w profilaktyce i leczeniu zespołu rozpadu guza [AW-40].

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu opisanego wpływu przedmiotowego świadczenia na system ochrony zdrowia opisano

6.3.1. Metodologia oceny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Szacowane zużycie i obciążenia budżetowe związane ze stosowaniem rasburykazy – [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]

[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]
[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]

[REDACTED]

6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

[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]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rasburykaza powinna być dostępna w wymienionym wskazaniu w publicznych zakładach opieki zdrowotnej, a tym samym, finansowana ze środków publicznych [AW-10]

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010r. w sprawie wykazu leków podstawowych i uzupełniających oraz wysokości odpłatności za leki uzupełniające (Dz.U.10.251.1686 z dnia 29 grudnia 2010 r)
 2. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, Pieters R, Uyttebroeck A. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma* 2003;44(1):77-83.
 3. Trifilio i in. Effectiveness of a single 3-mg rasburicase dose for the management of hyperuricemia in patients with hematological malignancies. *BMT* 46:800 – 805, 2011
 4. Pession i wsp.: Risk evaluation, Prophylaxis and Treatment of Tumor Lysis Syndrome: Consensus of an Italia Expert Panel. *Adv. Ther.* 2011, 28, 684-697
 5. Mughal i wsp.: An integrated clinical approach for the identification, prevention and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer treatment Reviews*, 2010, 36, 164-176
 6. Zarządzenie Nr 38/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lipca 2011 r
 7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. Nr 140, poz.1143,z późn.zm.),
 8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. Nr 139, poz. 1142, z późn.zm.) - na okres do 31 grudnia 2011 r. oraz
 9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2011 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. Nr 111, poz. 653) -na okres od 1 stycznia 2012 r.i lata następne.
-
11. Hummel M, Reiter S, Adam K, Hehlmann R, Buchheidt D. Effective treatment and prophylaxis of hyperuricemia and impaired renal function in tumor lysis syndrome with low doses of rasburicase. *Eur J Haematol.* 2008 Apr;80(4):331-6. Epub 2007 Dec 10.

9. Załączniki

<Wybrane cytowane publikacje o istotnym znaczeniu dla wniosków z raportu, przedkładane Radzie Konsultacyjnej wraz z raportem>

AW-1. Zlecenie MZ, pismo znak MZ-PLE-460-8365-193/GB/10, z dnia 29 stycznia 2010r.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

AW-7. Binkowska P, Zaucha JM. Niskie dawki rasburykazy w zapobieganiu zespołowi lizy guza u chorej z chłoniakiem z dużych komórek B — opis przypadku. *Onkol. Prak. Klin.* 2008; 6: 228–231

AW-8. Świerkowska-Czeneszew M, Walewski J. Zespół rozpadu guza u dzieci i dorosłych - zalecenia postępowania w oparciu o przegląd dowodów klinicznych. *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009/02. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=43584>. Dostęp w dniu 16/09/2011r.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

AW-13. Pismo NFZ

AW-14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasturtec®

AW-15. Drugs@FDA Elitek®

AW-16. Walewski J. PUO PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego. Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B.

AW-17. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in Adults. British Committee for Standards in Haematology: D. W. Milligan, D. Grimwade, J. O. Cullis, L. Bond, D. Swirsky, C. Craddock, J. Kell, J. Homewood, K. Campbell, S. McGinley, K. Wheatley and G. Jackson. *British Journal of Haematology*, 135, 450–474

AW-18. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, Pession A, Rosti G, Santoro A, Zinzani PL, and Tura S. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008; 93:1877-1885.

AW-19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 4.2011

AW-20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2011

AW-21. HAS. AVIS DE LA COMMISSION 6 février 2002

AW-22. Prescrire International

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

AW-27. Checklista zgodności z Wytycznymi OTM

AW-28. Strategie wyszukiwania AOTM

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]