



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 91/2011 z dnia 24 października 2011 r.  
w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania 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)”**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu i poziomu finansowania 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)”. Rada akceptuje stosowanie rasburykazy w profilaktyce i leczeniu zespołu rozpadu guza z podwyższeniem stężenia kwasu moczowego ponad 10 mg/dl, pomimo stosowania allopurinolu i pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu.*

#### **Uzasadnienie**

W dostarczonych analizach podmiot odpowiadający próbował uzasadnić skuteczność kliniczną rasburykazy. Wykonane badania kliniczne dotyczyły jednak zastępczych punktów końcowych i ich wiarygodność była bardzo niska. Niemniej, w oparciu o zalecenia towarzystw hematologicznych i opinie konsultantów, Rada uznała, że rasburykaza powinna być dostępna dla ściśle określonych chorych niereagujących na allopurinol, pod warunkiem obniżenia ceny leku.

#### **Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Fasturtec® (rasburicasum) w leczeniu i zapobieganiu 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” nr AOTM-OT-0327<sup>2</sup>.

#### **Problem zdrowotny**

Hiperurykemia (kod ICD-10 E79.0 hiperurykemia bez objawów zapalenia stawów i obecności guzków dnawych), czyli zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, może prowadzić do 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. Zespół rozpadu guza (tumor lysis syndrome - TLS) to zespół złożonych zaburzeń



metabolicznych, w następstwie szybkiego rozpadu komórek i uwolnienia ich składników do krwi u chorych na nowotwory po rozpoczęciu terapii. Zwykle występuje po rozpoczęciu leczenia cytoredukcyjnego, ale niekiedy spontanicznie, przed leczeniem. TLS najczęściej występuje u chorych na nowotwory o wysokiej frakcji proliferacyjnej, dużej całkowitej masie komórek i dużej podatności na leczenie, takich jak chłoniak/białaczka Burkitta, ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa, ale również w przypadkach nowotworów litych<sup>12</sup>. TLS może prowadzić do niewydolności nerek, a następnie zgonu. W przypadku rozwiniętego zespołu rokowanie jest poważne, dlatego u chorych obarczonych dużym ryzykiem TLS konieczna jest profilaktyka. Niepowodzenie w profilaktyce lub leczeniu hiperurykემii w przypadku chemioterapii ostrych białaczek i chłoniaków może spowodować powikłania śmiertelne lub wymagające intensywnej terapii i dializoterapii<sup>2</sup>.

Nie odnaleziono jednoznacznych danych epidemiologicznych na temat częstości występowania TLS w Polsce. Eksperci<sup>2</sup> różnie szacują częstość występowania hiperurykემii, kwalifikującej do leczenia rasburykazą u pacjentów z nowotworowymi chorobami układu krwiotwórczego lub chłonnego: od [REDACTED] chorych rocznie.

### Obecna standardowa terapia

Liczne rekomendacje kliniczne odnoszą się do postępowania przed rozpoczęciem chemioterapii u pacjentów z ryzykiem zespołu rozpadu guza<sup>6,7,8,9,10</sup>.

- Według rekomendacji Polskiej Unii Onkologii<sup>8</sup> w przypadku zarówno chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, jak i chłoniaka Burkitta wskazane jest monitorowanie metabolizmu i przeciwdziałanie zespołowi rozpadu guza (bilans płynów, nawodnienie, allopurinol lub rasburykaza).
- Według rekomendacji The National Comprehensive Cancer Network 2011<sup>9,10</sup> w przypadku chłoniaka niezrębnego najlepsze efekty przynosi leczenie prewencyjne rozpoczęte przed chemioterapią, obejmujące: rygorystyczne nawadnianie, leczenie hiperurykემii, częste monitorowanie poziomu elektrolitów. W przypadku I linii i ponownego leczenia zaleca się podanie allopurinolu przed i po chemioterapii lub podanie rasburykazy u pacjentów z którymkolwiek z czynników ryzyka: zwiększenie masy guza wymagające szybkiej terapii, brak możliwości nawodnienia, nieskuteczność allopurinolu lub ostra niewydolność nerek. W przypadku ostrej białaczki szpikowej należy stosować profilaktykę lizy guza w postaci nawadniania i alkalizacji moczu oraz allopurinolu lub rasburykazy. Rasburykaza powinna być uwzględniona jako wstępne postępowanie u pacjentów z gwałtownym wzrostem liczby blastów, wysokim poziomem kwasu moczowego lub upośledzonym funkcjonowaniem nerek.
- Według rekomendacji European Hematology Association 2008<sup>7</sup> pacjenci z wysokim ryzykiem powinni przyjmować rasburykazę oraz być nawadniani w warunkach szpitalnych. Po zakończeniu leczenia rasburykazą, pacjenci powinni rozpocząć przyjmowanie doustne allopurinolu; nie należy podawać leków jednocześnie. Rasburykaza jest przeciwwskazana u pacjentów z metahemoglobinemią, deficytem G6PDH lub innymi zaburzeniami metabolicznymi, które mogą powodować niedokrwistość chemiczną - tacy pacjenci powinni być leczeni allopurinolem doustnie, nawadnianiem i alkalizacją moczu.
- Według rekomendacji British Committee for Standards in Haematology<sup>6</sup> rasburykaza powinna być stosowana łącznie z chemioterapią u pacjentów z hiperleukocytozą, z dużym ryzykiem ostrego zespołu rozpadu guza (ATLS).

W hiperurykémii spowodowanej zespołem rozpadu nowotworu należy przetaczać płyny i forsować diurezę, podawać allopurinol, w razie wystąpienia ostrej niewydolności nerek konieczne jest stosowanie hemodializy, a w ciężkiej hiperurykémii można zastosować rasburykazę. W zapobieganiu zaleca się podawanie przed chemioterapią allopurinolu, przetaczanie płynów, a w przypadku nowotworów z dużą masą komórek nowotworowych rozważenie wykonania leukaferezy<sup>3</sup>.

Jako najtańszą interwencję, mogącą zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpić rasburykazę, część ekspertów podaje allopurinol. Hamuje on przemianę kwasu moczowego poprzez blokowanie aktywności oksydazy ksantynowej. Zmniejsza stężenie kwasu moczowego we krwi i w moczu oraz ryzyko tworzenia złogów w nerkach i mięśniach. Zapobiega również tworzeniu złogów szczawianowo-

wapniowych w drogach moczowych. Należy jednak podkreślić, że allopurionol stosowany 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<sup>2</sup>.

Obecnie rasburykaza finansowana jest ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia dotyczących leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej<sup>1</sup>. W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) rasburykaza jest finansowana na podstawie umowy na leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, w Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej<sup>2</sup>.

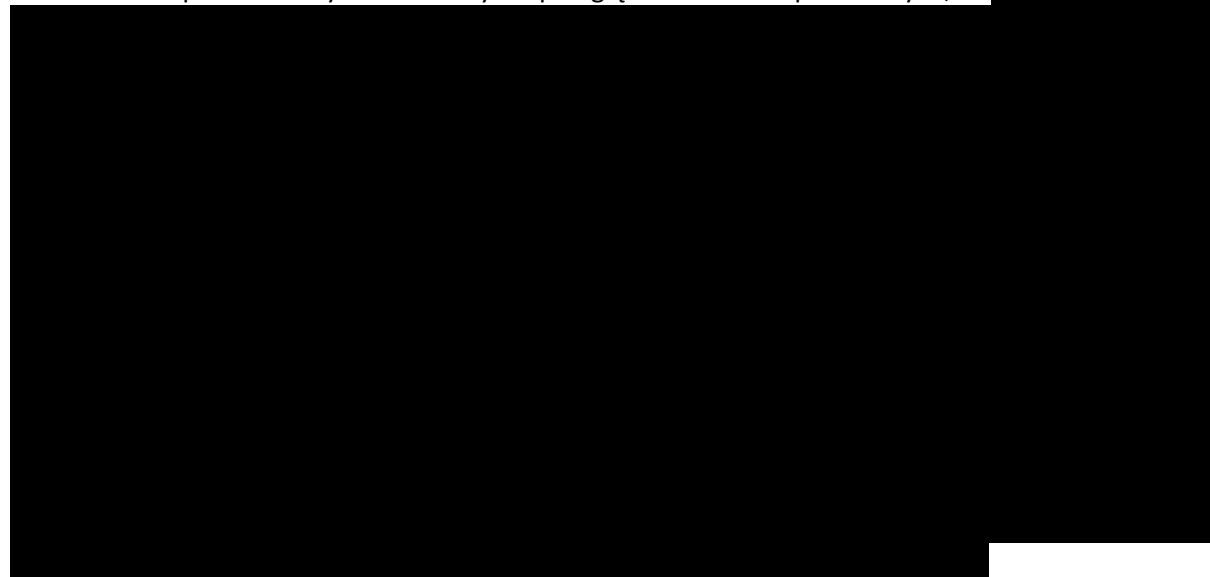
### Opis świadczenia

Fasturtec® (Kod ATC:V03AF07 Leki osłaniające w chemioterapii przeciwnowotworowej) 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, katalizującym enzymatyczne utlenianie kwasu moczowego do alantoiny, dobrze rozpuszczalnej w wodzie i łatwo wydalanej przez nerki. Produkt występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji<sup>4</sup>.

Produkt Fasturtec® otrzymał po raz pierwszy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce, w ramach procedury centralnej EMA (European Medicines Agency)<sup>4</sup>, dnia 23.02.2001 r., ze wskazaniem zarejestrowanym: „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”. Produkt został zarejestrowany przez FDA (Food and Drug Administration) 12.07.2002 r., ze wskazaniem: „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 istopniowego wzrostu poziomu kwasu moczowego w osoczu”, a 16.10.2009 r. lek został zatwierdzony także do stosowania u dorosłych pacjentów<sup>5</sup>.

### Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył przegląd badań pierwotnych,



### Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted];
- [Redacted];
- [Redacted];

W Charakterystyce Produktu Leczniczego<sup>4</sup> wskazano często ( $\geq 1\%$  do  $< 10\%$ ) występujące reakcje alergiczne, głównie wysypki i pokrzywka, niezbyt często ( $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ ) – przypadki niedociśnienia tętniczego, skurczu oskrzeli i ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym rzadko ( $\geq 0,01\%$  do  $< 0,1\%$ ) – anafilaksja oraz zapalenie błony śluzowej. Ponadto, jako prawdopodobnie związane z podaniem preparatu Fasturtec® i zgłaszane w badaniach klinicznych, wymieniono działania niepożądane 3. lub 4. stopnia: występująca często gorączka oraz niezbyt często bóle głowy, biegunka, wymioty i nudności.

### Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot	odpowiedzialny	dostarczył	analizę	ekonomiczną
---------	----------------	------------	---------	-------------

[Redacted]

Całkowity koszt nabycia rasburykazy oszacowano na ok.

[Redacted]

Analizę oceny wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED]

Koszty związane ze stosowaniem rasbirykazy oszacowano na [REDACTED]


Rasbirykaza jest refundowana w [REDACTED] krajów europejskich w leczeniu i profilaktyce ostrej hiperurykემii u chorych z nowotworami krwi. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania wydanych przez NICE, SMC i PBAC.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski  
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

#### Piśmiennictwo

1. 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.), 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./, 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/
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Fasturtec® (rasburicasum) w leczeniu i zapobieganiu 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” nr: AOTM-OT-0327. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, październik 2011
3. Szczeklik A. Choroby Wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2010
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego, European Medicines Agency (EMA), (dostęp 26.10.2011)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000331/human\\_med\\_000787.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000331/human_med_000787.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
5. Rasburicase Product Approval Information, Food and Drug Administration (FDA), (dostęp 26.10.2011)  
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080525.htm>
6. Milligan D W, Grimwade D et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British Committee for Standards in Haematology, British Journal of Haematology 2006; 135: 450–474
7. Tosi P, Barosi G, Luzzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, Pession A, Rosti G, Santoro A, Zinzani P L, Tura S. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. Haematologica 2008; 93 (12): 1877-1885
8. Walewski J. Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B. W: Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk 2009
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 4.2011. National Comprehensive Cancer Network, (dostęp 26.10.2011)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Acute Myeloid. Version 2.2011. National Comprehensive Cancer Network, (dostęp 26.10.2011)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.as](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.as)

11. 
12. Świerkowska-Czeneszew M, Walewski J. Zespół rozpadu guza u dzieci i dorosłych - zalecenia postępowania woparciu o przegląd dowodów klinicznych. *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009; 02, (dostęp 31.10.2011) <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=43584>.