



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Taryfikacji

„Selektywna dotętnicza chemioterapia (selektywne dotętnicze podanie leku zawierającego substancję czynną Melphalanum) w rozpoznaniu C69.2 Nowotwór złośliwy oka (siatkówka)”

Opracowanie na potrzeby wydania taryfy

Nr: WT.541.1.2016

Data ukończenia: 29.04.2016

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BIA - (ang. *budget impact analysis*) analiza wpływu na budżet

ICD-10 - (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*),

MZ - Ministerstwo Zdrowia

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NHS – Narodowa Służba Zdrowia (ang. *National Health Service*),

NICE - National Institute for Health and Care Excellence (Wlk. Brytania)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

WHO - (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1. Problem decyzyjny	4
2. Oceniane świadczenie	5
2.1. Charakterystyka świadczenia	5
2.1.1. Problem zdrowotny	5
2.1.2. Opis procedury	7
2.1.3. Wytyczne kliniczne/standardy postępowania	8
2.2. Sposób oraz poziom finansowania w Polsce	10
2.3. Sposób oraz poziom finansowania w innych krajach	13
3. Cenniki komercyjne	15
4. Taryfa	16
4.1. Pozyskanie danych	16
4.2. Ustalenie taryfy	16
5. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej	18
5.1. Wpływ na budżet płatnika publicznego	18
6. Kluczowe informacje i wnioski	19
7. Źródła	21
8. Załączniki	22

1. Problem decyzyjny

W dniu 18 stycznia 2016 r. do AOTMiT wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 stycznia 2016 r., znak: OZG.7100.6.2016.JG, dotyczące weryfikacji taryfy świadczenia opieki zdrowotnej, obejmującego selektywną dotętniczną chemioterapię (selektywne dotętniczne podanie leku zawierającego substancję czynną Melphalanum) w rozpoznaniu C69.2 Nowotwór złośliwy oka (siatkówka), na podstawie art. 311a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), jak również punktu II Planu Taryfikacji na 2016 r. obejmującego inne zadania w zakresie taryfikacji, szczególnie istotne dla bieżącego funkcjonowania systemu powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego.

W załączeniu zlecenia przekazano Agencji pismo Pani Profesor Małgorzaty Syczewskiej, Dyrektora Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” z dnia 13 stycznia 2016 r., znak L/DKR/MKI/20/2016, z prośbą o wszczęcie procedury umożliwiającej finansowanie przez płatnika publicznego leczenia siatkówczaka metodą selektywnej chemioterapii dotętnicznej.

Zgodnie z pismem IPCZD, w leczeniu siatkówczaka u dzieci wykorzystywane były dotychczas 4 metody: chemioterapia dożylna – systemowa; brachyterapia; krioterapia; radioterapia z pól zewnętrznych, w tym terapia protonowa – metoda zaniechana ze względu na duże ryzyko powstawania guzów wtórnych w miejscach naświetleń. Metoda z zastosowaniem melfalanu jest stosowana w IPCZD głównie u pacjentów, u których nie ma dobrych efektów leczenia pozostałymi metodami ze względu na brak odpowiedniego finansowania. Problemem pozostaje finansowanie, które obecnie odbywa się najczęściej poprzez rozliczeniowy JGP B98 za 2.184 zł lub P28 za 3.016 zł, przy kosztach rzeczywistych na poziomie kilkunastu tysięcy złotych. Największy udział w kosztach stanowią materiały zużywane jednorazowo (cewniki, przewodniki). Strata IPCZD na wykonaniu 17 świadczeń wyniosła 129.000. zł.

Polscy pacjenci wyjeżdżali dotąd za granicę. Zabiegi wykonywane były najczęściej w Wielkiej Brytanii, rzadziej w Niemczech i Włoszech, kilku pacjentów leczono w USA (w tym wypadku środki zbierane były przez rodzinę, fundacje). Koszt leczenia w wymienionych krajach wahał się pomiędzy 100 a 200 tys. zł. Leczenie w IPCZD jest wielokrotnie tańsze. Dlatego też IPCZD zwraca się z prośbą o udostępnienie rozliczenia hospitalizacji, podczas wykonywania zabiegu selektywnej chemioterapii dotętnicznej w sposób umożliwiający pokrycie kosztów IPCZD i poddaje pod rozważenie 3 możliwości:

- przy założeniu zwiększenia liczby wykonywanych świadczeń do co najmniej 100 rocznie wyodrębnienie produktu rozliczeniowego w katalogu 1a (JGP) lub 1b lub
- umożliwienie rozliczenia świadczenia „za zgodą płatnika” pomimo niespełnienia warunków finansowych (minimalny koszt 15 tys. zł) lub
- zastosowanie mechanizmu dosumowania kosztów zużycia materiałów jednorazowych i leków według specyfikacji kosztowej, analogicznie, jak w przypadku rozliczenia hipotermii leczniczej (cool cup).

Problematyka melphalanum inj. w leczeniu siatkówczaka była już przedmiotem prac Agencji. Prezes Agencji wydał rekomendację nr 52/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej melphalanum inj. we wskazaniu należącym do kodu ICD-10: C69.2 – nowotwór złośliwy oka (siatkówka), jako świadczenia gwarantowanego, poprzez umieszczenie wnioskowanej substancji czynnej w załączniku nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1520 z późn. zm.), stanowiącym wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne z rozpoznaniami według ICD-10.

2. Oceniane świadczenie

2.1. Charakterystyka świadczenia

2.1.1. Problem zdrowotny

Siatkówek złośliwy (*retinoblastoma*) jest najczęściej spotykanym nowotworem wewnątrzgałkowym, cechującym się bardzo wysokim stopniem złośliwości. Występuje u niemowląt oraz małych dzieci i najczęściej jest rozpoznawany w okresie od pierwszego do trzeciego roku życia. W 2/3 przypadków rozwija się on w jednym oku, w 1/3 – w obu, aczkolwiek zazwyczaj niejednocześnie. Siatkówek jest nowotworem neuroblastycznym, który rozwija się z nisko zróżnicowanych, pierwotnych komórek siatkówki. Może być dziedziczny i niedziedziczny [1].

Większość przypadków siatkóweka występuje u dzieci (ponad 90% przypadków do 5 roku życia). Współczynnik występowania waha się istotnie w zależności od regionu. W Polsce odnotowuje się 0,6 przypadków na milion osób. Częstość występowania wynosi 1 na 15 000-20 000 żywych urodzeń. W 60% przypadków, choroba jest jednostronna, a średni wiek w chwili rozpoznania wynosi dwa lata. Spośród tych przypadków 15% jest dziedziczna. Siatkówek jest dwustronny w około 40% przypadków ze średnim wiekiem w chwili rozpoznania wynoszącym jeden rok. Dwustronne i wszystkie wieloogniskowe jednostronne formy są dziedziczne [2].

Z danych gromadzonych w Krajowym Rejestrze Nowotworów wynika, iż rocznie rozpoznaje się kilkanaście nowych przypadków nowotworów złośliwych oka u dzieci poniżej 10 roku życia. Ponieważ siatkówek jest najczęstszym nowotworem oka diagnozowanym u dzieci, z dużym prawdopodobieństwem większość tych przypadków to właśnie siatkówek.

Tabela 1. Statystyki zachorowań i zgonów dla rozpoznania ICD-10 C69 (Nowotwór złośliwy oka)

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Ogółem	<4 r.ż.	<10r.ż.	Ogółem	<4 r.ż.	<9r.ż.
1999	220	6	9	85	1	3
2000	194	6	8	79	1	1
2001	178	5	10	103	2	3
2002	150	11	15	85	2	2
2003	172	9	14	95	0	0
2004	184	14	19	106	0	0
2005	187	16	18	76	0	0
2006	245	6	10	100	3	3
2007	243	10	13	73	1	1
2008	280	33	35	81	1	1
2009	260	10	12	74	0	1
2010	273	12	16	83	0	1
2011	294	13	15	91	1	1
2012	331	15	17	93	0	0
2013	223	22	25	91	0	0
Średnio	229	13	16	88	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

Leukokoria (pojawienie się białego refleksu źrenicznego w momencie oświetlenia źrenicy za pomocą retinoskopu) i zez to najczęstsze objawy kliniczne siatkóweka. Leukokoria początkowo jest niestała, widoczna tylko przy pewnych kątach i w pewnych warunkach oświetleniowych. Znak ten może być dostrzegany na fotografiach zrobionych z lampą błyskową. Zez, jeśli jest obecny, staje się szybko stały, odzwierciedlając upośledzenie widzenia. Znaki te są nadal zbyt często pomijane, a uzasadniają okulistyczne konsultacje z badaniem dna oka. Inne spotykane w siatkóweku objawy to rubeoza tęczówki (rozplenie się naczyń włosowatych w tęczęwce oka), wysięk ropny w przedniej komorze oka (rzekomy ropostek – *pseudohypopyon*) albo wylew krwi do przedniej komory oka (krwistek – *hyphaema*), woloocze (*buphthalmia*),

zapalenie tkanki łącznej oczodołu i wytrzeszcz (*exophthalmus*). Niektóre dzieci dotknięte siatkówczakiem mogą nie mieć objawów [3]. Leczenie siatkówczaka jest złożone i polega na równowadze pomiędzy zachowaniem życia pacjentów, oka i potencjału wizualnego, przy minimalizacji działań niepożądanych związanych z terapią. Leczenie siatkówczaka może obejmować:

- leczenie małych guzów (średnica do 3 mm i grubość do 2 mm): fotokoagulacja, krioterapia, chemioterapia;
- leczenie guzów o średniej wielkości (średnica do 12 mm i grubość do 6 mm): brachyterapia, pierwotna chemioterapia (dożylnie skojarzenie: karboplatyny, etopozynu i winkrystyny lub monoterapia karboplatyną), radioterapia zewnętrzna (teleradioterapia);
- leczenie dużych guzów: chemioterapia, enukleacja (usunięcie gałki ocznej);
- leczenie nacieku pozagałkowego: chemioterapia wspomagająca po enukleacji (podawanie CEV: karboplatyny, etopozynu i winkrystyny), radioterapia zewnętrzna.

Pierwotna chemoredukcja poprzez chemioterapię dożylną ma na celu redukcję masy guza przed zastosowaniem terapii ogniskowej. W ciągu ostatnich lat pojawiły się także alternatywne drogi podawania chemioterapii, tj.: dotętniczo, w okolicy oka (*periocular*) czy doszkliskowo jako obiecujące opcje leczenia zaawansowanego lub opornego siatkówczaka [4].

Nieleczony siatkówczak rozwija się bardzo szybko. W ciągu kilku tygodni dochodzi do całkowitego zniszczenia siatkówki i szybkiego rozprzestrzeniania się guza wewnątrz gałki ocznej i poza nią, głównie przez nerw wzrokowy i naczyniówkę. Rozprzestrzenianie się nowotworu wewnątrz gałki ocznej może się odbywać przez odrywanie się komórek z głównej masy i rozrastanie wokół niej w postaci satelitarnych ognisk. Jeżeli rozrost taki nastąpi wewnątrz ciała szklistego może być mylony z procesem zapalnym. Rzadko może wystąpić rozsiew do przedniej komory i do tęczęwki. Ogniska rozwijające się endofitycznie mogą naciekać warstwę pigmentową siatkówki, a następnie naczyniówkę. Wraz z zajęciem naczyniówki dalsze szerzenie się nowotworu staje się znacznie łatwiejsze. W każdym przypadku nowotworu istnieje silna tendencja do naciekania nerwu wzrokowego. Naciekanie nerwu wzrokowego, a następnie struktur wewnątrzczaszkowych odbywa się przez ciągłość wzduż neurytów komórek zwojowych siatkówki lub przez płyn mózgowo-rdzeniowy. Komórki nowotworowe dostają się do płynu mózgowo-rdzeniowego po przerwaniu pochewki opony miękkiej mózgowia i przejściu do przestrzeni podpajęczynówkowej. Ponadto siatkówczak, w miejscu wejścia centralnej tętnicy siatkówki (ok. 15 mm w odległości od gałki ocznej), może się szerzyć z nerwu wzrokowego do oczodołu. Zajęcie przez nowotwór naczyniówki przyspiesza jego rozprzestrzenianie się wewnątrzgałkowe i zwiększa ryzyko wystąpienia odległych przerzutów (do szpiku, kości i mózgu). Rzadziej występują przerzuty do węzłów chłonnych przedusznych i podusznych. Ma to miejsce w przypadku naciekania przez nowotwór spojówki [5]. Siatkówczak nie leczony prowadzi do przerzutów i do śmierci dziecka. Współczesne metody leczenia pozwalają jednak w 90% przypadków na uratowanie życia chorego dziecka i w wielu przypadkach na zachowanie użytecznego widzenia przynajmniej w jednym oku [6]. Poniżej podano najnowszą klasyfikację ICIR (*The International Classification for Intraocular Retinoblastoma*), która dzieli siatkówczaka na 5 grup na podstawie szans ocalenia oka przy użyciu aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.

Tabela 2. Klasyfikacja ICIR

Grupa	Opis
A	małe guzy < 3 mm średnicy) ograniczone do siatkówki i oddalone od takich struktur jak: tarcza nerwu wzrokowego lub dołek środkowy siatkówki (<i>foveola</i>)
B	wszystkie pozostałe guzy (zarówno > 3 mm albo małe, ale blisko umiejscowione od tarczy nerwu wzrokowego lub dołka środkowego siatkówki) ograniczone do siatkówki
C	dobrze zdefiniowane guzy z niewielką ilością nagromadzonego płynu poniżej siatkówki (rozsiew podsiatkówkowy) lub rozsiewem do ciała szklistego
D	duże albo słabo zdefiniowane guzy z rozrostem (rozlane nagromadzenie podsiatkówkowego płynu a bo rozsiew nowotworu); siatkówka może oddzielić się od tylnej części oka
E	bardzo duże guzy, rozciągające się w przedniej części oka, obecne krwawienie lub jaskra (podwyższone ciśnienie wewnątrz oka) albo inne cechy wskazujące na nikłe szanse uratowania oka

Zródło: <http://www.cancer.org/cancer/retinoblastoma/detailedguide/retinoblastoma-staging>

2.1.2. Opis procedury

Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem nowotworu złośliwego siatkówki, zakwalifikowani do dotętniczego podania melphalanu muszą być przygotowani do zabiegu poprzez wykonanie badań laboratoryjnych i wykonanie dopplerowskiego badania ultrasonograficznego oceniającego drożność naczyń, które będą kaniulowane w trakcie zabiegu. W trakcie przeprowadzenia zabiegu wszystkie dzieci wymagają znieczulenia ogólnego¹. Konieczne jest zabezpieczenie odpowiednich cewników. Cewnik prowadzący jest wprowadzany przez tętnicę udową i umieszczany w tętnicy szyjnej wspólnej, tak aby jego koniec znajdował się kilka centymetrów poniżej opuszki tętnicy szyjnej. Z tej pozycji cewnika wykonuje się angiografię w celu oceny proksymalnego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej. Następnie cewnik zostaje przesunięty do pozaczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej. Przez cewnik wprowadza się prowadnik, a po nim mikrocewnik, w ten sposób, aby jego koniec osiągnął początkowy odcinek tętnicy ocznej. Rodzaj zastosowanego cewnika zależy od warunków anatomicznych przebiegu naczyń. Typowo u każdego pacjenta do leczenia jednego oka muszą być zastosowane 2 cewniki: Magic 1.5 F balb i cewnik Vasco + 35D oraz prowadnik Hybrid 007Dbalt. W przypadku niepowodzenia powyższej metody, tj. u ok. 20%² pacjentów stosuje się cewnik balonowy hyperform ev3. Po implantacji cewnika podaje się kontrast iomeron z oceną położenia cewnika (25 ml) (skopia rentgenowska) przed podażą leku precyzyjnie do tętnicy ocznej. U każdego pacjenta zabieg jest na ogół powtarzany od 3 do 6 razy³.

Według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, melfalan do wstrzyknięcia w ocenianym wskazaniu podawany jest:

- najczęściej w dawce 2,5-7,5 mg do jednego oka, w zależności od wieku dziecka. „Dawki są różne w zależności od doświadczenia ośrodka leczącego. Powyższe dawki melphalanu są skuteczne i dobrze tolerowane i mogą być powtarzane w odstępach kilkutygodniowych w przypadku uzyskania dobrej odpowiedzi-regresji guza/guzów, w przypadku postaci obuocznych do każdej z gałek ocznych osobno.” Melphalan najczęściej stosowany jest w podaniu dotętnicznym. Może być podawany w monoterapii (najwięcej doświadczeń) bądź skojarzeniu z karboplatiną i topotekaniem (prof. Bożena Dembowska-Bagińska),
- średnio 2,5-7,5 mg na jedno oko, zazwyczaj w 3-4 cyklach leczenia, dotętniczo w monoterapii (prof. Jerzy Kowalczyk),
- przeciętnie 5 mg leku dotętniczo do jednego oka w 3 cyklach leczenia. „W zależności od stopnia zaawansowania procesu nowotworowego może być monoterapia, a może być także skojarzona z innymi metodami stosowanymi w onkologii” (prof. Wanda Romaniuk).

Tabela 3. Opis substancji czynnej

Substancja czynna	Melfalan
Zarejestrowane dawki i postać	50 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do iniekcji lub infuzji
Wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu szpiczaka mnogiego i raka jajnika, w konwencjonalnych dawkach we wstrzyknięciu, • z lub bez transplantacji komórek macierzystych w leczeniu szpiczaka mnogiego i nerwiaka zarodkowego, w wysokich dawkach we wstrzyknięciu, • w leczeniu zlokalizowanego czerniaka złośliwego kończyn i zlokalizowanego mięsaka tkanek miękkich kończyn, poprzez regionalną perfuzję tętniczą we wstrzyknięciu. <p>W powyższych wskazaniach, Melphalan może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Melphalan we wstrzyknięciu jest stosowany dożylnie lub do regionalnych perfuzji dotętnicznych. Nie powinien być podawany w dawkach powyżej 140 mg/m² bez przeszczepienia komórek macierzystych. Wysokie dawki Melphalanu z/bez przeszczepienia komórek macierzystych zaleca się podać za pośrednictwem centralnej żyły. Dla regionalnej dotętnicznej perfuzji szczególnie metodologiczne należy zaczerpnąć z literatury. Dawkowanie jest uzależnione od wskazania. Przykładowo dla zaawansowanej neuroblastomy wynosi między 100 a 240 mg/m² powierzchni ciała (czasem równo podzielone przez 3 kolejne dni) razem z przeszczepieniem komórek macierzystych, może być stosowany zarówno w monoterapii lub w skojarzeniu z radioterapią i/lub innymi lekami cytotoksycznymi. Melphalan w konwencjonalnych dawkach jest rzadko stosowany u dzieci i nie można dla nich sformułować wytycznych dotyczących dawkowania. W tej grupie pacjentów może być użyta wysoka dawka melfalanu w iniekcji w połączeniu z przeszczepieniem komórek macierzystych (dawkowanie zgodne z wytycznymi oparte na powierzchni ciała, jak dla dorosłych).</p>

¹ Ekspert prof. dr hab. n. med. B. Dembowska-Bagińska.

² Informacja z IPCZD

³ Ekspert prof. dr hab. n. med. B. Dembowska-Bagińska.

<p>specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Melfalan jest lekiem cytotoksycznym, który należy do ogólnej klasy środków alkilujących. Powinien on być przepisywany jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby nowotworowej takimi środkami. Jak w przypadku wszystkich wysokodawkowych chemioterapii, powinny być podjęte środki ostrożności, aby zapobiec zespołowi lizy guza.</p> <p>Szczepienie za pomocą żywej szczepionki może wywoływać infekcje z powodu obniżenia odporności, dlatego w tej grupie pacjentów nie są one zalecane.</p> <p>Melfalan może powodować mielosupresję w związku z czym podczas jego stosowania ważna jest częsta morfologia krwi, a dawkowanie powinno być wówczas opóźnione lub dopasowane, jeżeli istnieje taka potrzeba.</p> <p>Roztwór iniekcyjny melfalanu może powodować miejscowe uszkodzenie tkanki, wynaczymienia, a co za tym idzie, nie należy go podawać przez bezpośrednie wstrzyknięcie do żyły obwodowej. Zaleca się, aby podawać go podawać powoli do szybkobieżnej infuzji dożylnnej za pomocą dożylnego portu (<i>swabbed injection port</i>) lub za pośrednictwem centralnej żyły.</p> <p>W związku z tymi zagrożeniami i poziomem opieki podtrzymującej, podawanie dużych dawek melfalanu we wstrzyknięcia powinno być ograniczone do specjalistycznych ośrodków, z odpowiednimi urządzeniami i prowadzone tylko przez doświadczonych lekarzy.</p> <p>U pacjentów otrzymujących wysokie dawki melfalanu w iniekcji, należy wziąć pod uwagę profilaktyczne podawanie środków przeciwniebakteryjnych i produktów krwiopochodnych w miarę potrzeb.</p> <p>Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, odpowiednie środki antykoncepcyjne powinny być podawane, gdy którykolwiek z partnerów otrzymuje melfalan.</p> <p><u>Monitorowanie</u></p> <p>Ze względu na to, że melfalan jest silnym środkiem hamującym czynność szpiku, należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie morfologii krwi, aby uniknąć nadmiernego zahamowania czynności szpiku i ryzyka nieodwracalnej aplazji szpiku kostnego. Liczba krwinek może spaść po zaprzestaniu leczenia, dlatego przy pierwszych objawach nadmiernego zmniejszenia się liczby leukocytów i płytek krwi, leczenie należy chwilowo przerwać. Melfalan należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy przeszli niedawno radioterapię lub chemioterapię w świetle zwiększonej toksyczności szpiku kostnego.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Klirens melfalanu może być zmniejszony u pacjentów z niewydolnością nerek, którzy mogą mieć również supresję mocznicowo szpikową, w związku z tym może być konieczne zmniejszenie dawki.</p> <p><u>Mutageność</u></p> <p>Melfalan jest mutageniczny u zwierząt i aberracje chromosomowe były obserwowane u pacjentów leczonych tym lekiem.</p> <p><u>Działanie rakotwórcze</u></p> <p>Melfalan, jak inne leki alkilujące, został zgłoszony jako powodujący białaczkę. Istnieją doniesienia na temat ostrej białaczki występującej po leczeniu melfalanem dla chorób takich jak: amyloid, czerniak złośliwy, szpiczak mnogi, makroglobulinemia, zespół zimnych aglutynin i rak jajnika.</p> <p>Porównanie pacjentów z rakiem jajnika, którzy otrzymali środki alkilujące z tymi, którzy ich nie otrzymali wykazały, że w przypadku zastosowania środków alkilujących, w tym melfalanu, znacznie wzrosła częstość występowania ostrej białaczki.</p> <p>Ryzyko wystąpienia białaczki musi być zrównoważone do potencjalnych korzyści terapeutycznych przy rozważeniu użycia melfalanu.</p> <p><u>Działanie na płodność</u></p> <p>Melfalan powoduje zahamowanie funkcji jajników u kobiet przed menopauzą powodujące brak miesiączki u znacznej liczby pacjentów.</p> <p>Istnieją dowody z niektórych badań na zwierzętach, że melfalan może mieć niekorzystny wpływ na spermatogenezę. W związku z tym, możliwe jest, że melfalan może spowodować czasową lub trwałą niepłodność u mężczyzn.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Melfalan nie powinien być podawany pacjentom, którzy wcześniej ucierpieli z powodu nadwrażliwości na niego.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami</p>	<p>Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje nie są zalecane u osób z obniżoną odpornością. Kwas naliodyksowy wraz z wysokimi dawkami melfalanu dożylnie spowodował śmierć u dzieci z powodu krwotocznego zapalenia jelit (<i>enterocolitis</i>).</p> <p>Zaburzenia czynności nerek opisano u pacjentów z transplantacją szpiku kostnego, którzy otrzymali wysokie dawki melfalanu dożylnie, a następnie cyklosporynę, aby zapobiec chorobie przeszczepu przeciw gospodarzowi.</p>

Źródło: ChPL Melfalan UK.

2.1.3. Wytyczne kliniczne/standardy postępowania

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych zostało przeprowadzone w Agencji w dniu: 21.05.2015 r.:

- w bazach bibliograficznych: MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez platformę Ovid), The Cochrane Library;
- na stronach baz wytycznych: TRIP Database (www.tripdatabase.com), National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) oraz Guidelines International Network (www.g-i-n.net);
- zasobach internetowych towarzystw medycznych;
- wyszukiwarce Google.

Zastosowano słowa kluczowe: retinoblastoma, eye cancer.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne zagranicznych organizacji dotyczące leczenia siatkówczaka. Aktualizacja wyszukiwania w dniu 21 stycznia 2016 r. nie dała dodatkowych wyników.

Wszystkie rekomendacje jako opcje terapeutyczne wskazały: enukleację, chemioterapię oraz radioterapię. Amerykańska rekomendacja jako jedyna podała jako możliwość również leczenie miejscowe (krioterapia, laseroterapia), chemioterapię dotętniczną, doszklistkową oraz podspojówkową.

Rekomendacje National Cancer Institute wskazują, iż melfalan jest najpowszechniej stosowanym środkiem chemioterapeutycznym stosowanym dotętniczo. Inne środki, takie jak topotekan i karboplatyna są również przedmiotem testowania i podawane są pojedynczo lub w skojarzeniu. Metoda ta nadal przechodzi badania w specjalistycznych ośrodkach leczenia siatkówczaka, ale dane wskazują, że terapia ta osiąga przeszło 80% skuteczność w ratowniczym leczeniu oczu jako terapia I linii u pacjentów z wewnątrzgałkowym, jednoogniskowym siatkówczakiem, jednakże wyniki u pacjentów u których wcześniejsze konserwatywne podejście zawiodło mogą być niższe. Małe rozmiary ciała i oka mogą stanowić ograniczenia techniczne do korzystania z tej terapii u bardzo młodych pacjentów. Chemioterapia dożylna z jednym lub kilkoma cyklami podawania karboplatyny jest stosowana w celu opóźnienia rozpoczęcia chemioterapii dotętnicznej u noworodków i małych dzieci do osiągnięcia wieku 3 miesięcy i wagi 6 kilogramów. Dane sugerują również, że łączna częstość występowania nowych nowotworów u chorych na dziedzicznego siatkówczaka jest niższa po chemioterapii dotętnicznej niż po innych zabiegach ratowniczych oka. Zabieg ten nie jest wolny od powikłań; waskulopatia siatkówki i naczyńiówki może występować u 10% do 20% pacjentów. Utrata wzroku oraz uszkodzenie naczyń spowodowane cewnikowaniem lub zbyt wysoką dawką melfalanu było odnotowywane, jednakże utrzymywano dobre widzenie.

Tabela 4. Zestawienie opcji terapeutycznych w leczeniu siatkówczaka na podstawie światowych wytycznych klinicznych

Region	Organizacja, rok	Opis
USA	NCI (<i>National Cancer Institute</i>), 2015	<p>Należy rozważyć dostosowane do ryzyka, rozsądne połączenie następujących opcji terapeutycznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enukleację (usunięcie gałki ocznej) – wskazana w przypadku dużych guzów wypełniających ciało szkliste, dla których prawdopodobieństwo przywrócenia wzroku jest niewielkie lub nie występuje i w przypadku rozszerzenia do komory przedniej oraz w przypadku występowania wysiękowej postaci jaskry. Enukleacja jest również stosowana w leczeniu ratowniczym w przypadku progresji lub nawrotu choroby. 2. Radioterapia – stosowana jest w przypadkach progresji po zastosowaniu konserwatywnego podejścia u pacjentów z rozszerzeniem poza oczodół oraz przy leczeniu pacjentów z chorobą przerzutową. EBRT (teleterapia) u niemowląt powoduje zaburzenia wzrostu kości oczodołu, co skutkuje deformacją kosmetyczną. Zwiększa również ryzyko późniejszych nowotworów u dzieci z siatkówczakiem uwarunkowanym genetycznie. Brachyterapia z płytkami promieniotwórczymi jest bardzo skuteczna w leczeniu lokalnym siatkówczaka, który nie jest podatny na inne metody terapii miejscowej. 3. Leczenie miejscowe – dla pacjentów poddawanych ratowniczemu leczeniu oczu wymagana jest agresywna terapia miejscowa: <ul style="list-style-type: none"> • krioterapia – stosowana w leczeniu pierwotnym lub chemioterapii guzów mniejszych niż 4 średnice dysku (<i>disc diameters</i>) w przedniej części siatkówki, • laseroterapia – może być stosowana w leczeniu pierwotnym małych guzów lub w połączeniu z chemioterapią w leczeniu dużych guzów. Tradycyjna fotokoagulacja (laser argonowy), w którym laser był laser stosowano wokół guza ustąpiła miejsca termoterapii (laser diodowy). Termoterapia jest dostarczana bezpośrednio na powierzchnię guza przez światło podczerwone. 4. Chemioterapia systemowa – odgrywa rolę w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> • terapia uzupełniająca u pacjentów z wysokim ryzykiem patologii, • leczenie pacjentów z rozszerzeniem poza oczodół oraz chorobą przerzutową, • jako leczenie chemioredukcyjne w połączeniu z agresywnym leczeniem miejscowym dla pacjentów poddawanych ratowniczemu leczeniu oczu. 5. Chemioterapia dotętnicza – Melfalan jest najpowszechniej stosowanym środkiem chemioterapeutycznym. Inne środki tj.: topotekan i karboplatyna są również przedmiotem testowania i podawane są pojedynczo lub w skojarzeniu. Metoda ta nadal przechodzi badania w specjalistycznych ośrodkach leczenia siatkówczaka, ale dane wskazują, że terapia ta osiąga przeszło 80% skuteczność w ratowniczym leczeniu oczu jako terapia I linii u pacjentów z wewnątrzgałkowym, jednoogniskowym siatkówczakiem, jednakże wyniki u pacjentów u których wcześniejsze konserwatywne podejście zawiodło mogą być niższe. Małe rozmiary ciała i oka mogą stanowić ograniczenia techniczne do korzystania z tej terapii u bardzo młodych pacjentów. Chemioterapia dożylna z jednym lub kilkoma cyklami podawania karboplatyny jest stosowana w celu opóźnienia rozpoczęcia chemioterapii dotętnicznej u noworodków i małych dzieci do osiągnięcia wieku 3 miesięcy i wagi 6 kilogramów. Dane sugerują również, że łączna częstość występowania nowych nowotworów u chorych na dziedzicznego siatkówczaka jest niższa po chemioterapii dotętnicznej niż po innych zabiegach ratowniczych oka. Zabieg ten nie jest bez powikłań. Waskulopatia siatkówki i naczyńiówki może występować u 10% do 20% pacjentów. Utrata wzroku oraz uszkodzenie naczyń spowodowane cewnikowaniem lub z wysoką dawką melfalanu było odnotowywane, jednakże utrzymywano dobre widzenie. 6. Doszklistkowa chemioterapia – badania pilotowe wskazują, że bezpośrednie wstrzyknięcie do ciała szklanego melfalanu może być skuteczne w kontrolowaniu aktywnego rozsiewu do ciała szklanego (<i>active vitreous seeds</i>). Choć obawy o możliwość rozpowszechniania się nowotworu ogranicza jej zastosowanie, ostatnie przeglądy wskazują, że odsetek pacjentów z pozagałkowym rozszerzeniem nowotworu w wyniku wstrzyknięcia do ciała szklanego, jest znikome. Metaanaliza wskazuje na to, że znaczące skutki uboczne są

Region	Organizacja, rok	Opis
		<p>rzadkie.</p> <p>7. Podspojówkowa chemioterapia – okołococzne dostarczanie karboplatyny skutkuje wysokim stężeniem agenta wewnątrz gałki, a leczenie jest często stosowane w ratowniczym leczeniu oka, szczególnie, gdy istnieje duże obciążenie ciała szklistego guzem. Karboplatyna jest podawana przez okulistę do przestrzeni podspojówkowej i jest zwykle używana w połączeniu z chemioterapią i leczeniem miejscowym u pacjentów z chorobą ciała szklistego. Odpowiedzi można również zauważyć, z podawanym podspojówkowo topotekaniem.</p>
Kenia	MOH (<i>Ministry of Health</i>), 2014	<p>Terapia oczu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enukleacja jest rekomendowana dla grup D i E oczu wg klasyfikacji IRIC, kiedy drugie oko jest normalne lub w grupie A. • Rekomenduje się enukleację oka przy jednostronnym siatkówczaku, jeśli oka dotknięte siatkówczakiem nie jest w grupie A. • Rekomendowane jest rozważenie enukleacji dotkniętego oka, kiedy optymalna terapia ratownicza i obserwacja nie są możliwe. • Enukleacja bez wcześniejszej chemioterapii jest rekomendowana dla oczu w grupie E, w których występuje ryzyko trudnych do wyleczenia przerzutów. Chemioterapia przedenukleacyjna jest niebezpieczna, ponieważ może maskować cechy rozrastania nowotworu poza oczodół, powodując niewłaściwą ocenę stadium i niewłaściwe leczenie choroby układowej. • Enukleacja jest rekomendowana w przypadku nawracających guzów, kiedy wszystkie inne sposoby leczenia (w tym EBRT) zawiodły, aby uchronić rozszerzenie guza poza oko lub kiedy komplikacje uniemożliwiają ewaluację i leczenie postępującej choroby. <p>Chemioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemowa chemioterapia z terapią ogniskową jest rekomendowana jako podstawowe leczenie obustronnego siatkówczaka oczu grupy B, C lub D wg klasyfikacji IRIC, lecz nie grupy A. Jeśli lepsze oko jest w grupie A, B lub C rekomendujemy enukleację oczu grupy D. Jeśli oboje oczu jest z grupy D rekomendowana jest terapia chemioredukcyjna oraz ogniskowa dla obu oczu w celu próby ochrony widzenia w maksymalnym możliwym stopniu. <p>Radioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia rekomendowana jest jedynie jako terapia ratunkowa dla jedyne pozostałego oka po niepowodzeniu kontroli guza przez chemioterapię oraz terapię ogniskową.
Kanada	CJO (<i>Canadian Journal of Ophthalmology</i>), 2009	<p>Terapia oczu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enukleacja jest rekomendowana dla grup D i E oczu wg klasyfikacji IRIC, kiedy drugie oko jest normalne lub w grupie A. • Rekomendowane jest aby terapia mająca na celu ochronę dotkniętego oka z wyjątkiem oczu grup C i D, kiedy drugie oko jest normalne lub w grupie A. • Enukleacja bez wcześniejszej chemioterapii jest rekomendowana dla oczu w grupie E, w których występuje ryzyko trudnych do wyleczenia przerzutów. Chemioterapia przedenukleacyjna jest niebezpieczna, ponieważ może maskować cechy rozszerzenia nowotworu poza oczodół, powodując niewłaściwą ocenę stadium i niewłaściwe leczenie choroby układowej. • Enukleacja jest rekomendowana w przypadku nawracających guzów, kiedy wszystkie inne sposoby leczenia (w tym EBRT) zawiodły, aby uchronić rozszerzenie guza poza oko lub kiedy komplikacje uniemożliwiają ewaluację i leczenie postępującej choroby. • Rekomendowana jest krioterapia w leczeniu małego obwodowego siatkówczaka lub terapia laserowa w przypadku małych tylnych siatkówczakach, głównie w przypadku oczu z grup A, B i C lub dla nawracających guzów po innej terapii. • Krioterapia poprzez nacięcie spojówek może być użyta w przypadku tylnego siatkówczaka opornego na ogniskową terapię laserową. • Rekomendowana jest krioterapia poprzedzająca o 24-72 godziny chemioterapię, aby zwiększyć penetrację leku do oka, szczególnie w przypadku rozsiewu do ciała szklistego, lecz nie w przypadku odwarstwienia. <p>Chemioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowana jest aby skonsolidowana przez terapię ogniskową chemioterapia zastąpiła EBRT. • Systemowa chemioterapia jest rekomendowana dla terapii I linii obustronnego siatkówczaka grup B, C i D i jako ograniczona terapia jednostronnego siatkówczaka grup B i C z dobrym potencjałem widzenia. <p>Radioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia rekomendowana jest jedynie jako terapia ratunkowa dla jedyne pozostałego oka po niepowodzeniu kontroli guza przez chemioterapię oraz terapię ogniskową.

Źródło: opracowanie własne Agencji

2.2. Sposób oraz poziom finansowania w Polsce

Według danych NFZ za 2014 r. i 6 miesięcy 2015 r. rozpoznanie siatkówczaka sprawozdawano najczęściej w powiązaniu z dwiema grupami JGP: B98 Leczenie zachowawcze okulistyczne (68% sprawozdanych świadczeń w 2014 i 67% w 2015 r.) oraz P28 Guzy lite narządów, tkanek i innych układów (10% sprawozdanych świadczeń w 2014 i 16% w 2015 r.).

Tabela 5. Charakterystyka Grup JGP: B98 i P28

Lp.	Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktowa - hospitalizacja planowa	Wartość punktowa - "leczenie jednego dnia"	Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa hospitalizacji < 2 dni - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hospitalizacja
1.	B98	Leczenie zachowawcze okulistyczne	42	40	5	13	5	5
2.	P28	Guzy łite narządów, tkanek i innych układów	58	-	-	6	12	15

Źródło: opracowanie własne Agencji na podstawie danych NFZ

W 2014 r. zrealizowano 363 hospitalizacji z rozpoznaniem C69.2 rozliczonych grupą B98 i 54 hospitalizacji rozliczonych grupą P28; w 2015 r., odpowiednio: 202 i 49. Należy przy tym pamiętać, że na jednego pacjenta może przypadać kilka epizodów hospitalizacji.

Tabela 6. Dane z realizacji grup JGP B98 i P28 w rozpoznaniu C69.2 w latach 2014 i pierwsze 6 mcy 2015 r.

Produkt rozliczeniowy	Liczba zrealizowanych produktów	Wartość zrealizowanych produktów	Liczba zrealizowanych produktów	Wartość zrealizowanych produktów
	2014		2015 (6 mcy)	
B98 LECZENIE ZACHOWAWCZE OKULISTYCZNE	363	657 748	202	375 752
P28 GUZY ŁITE NARZĄDÓW, TKANEK I INNYCH UKŁADÓW	54	127 625	49	225 183

Źródło: opracowanie własne Agencji na podstawie danych NFZ

W ramach powyższych produktów, w analizowanym okresie, najczęściej wykazywano w sprawozdawczości procedury diagnostyczne, opiekę lekarską i pielęgniarstwa.

Tabela 7. Najczęściej sprawozdawane procedury (>5%) w grupach JGP B98 i P28 w rozpoznaniu siatkówczaka

kod	Nazwa procedury	N	% wszystkich sprawozdawanych procedur
B98			
95.04	Badanie okulistyczne w znieczuleniu ogólnym	545	18%
100.10	Znieczulenie całkowite dożylnie (do 30 minut)	463	15%
95.033	Badanie okulistyczne w kierunku chorób siatkówki	418	14%
95.02	Obszerne badanie oka	401	13%
89.00	Porada lekarska, konsultacja, asysta	398	13%
89.04	Opieka pielęgniarki lub położnej	351	12%
P28			
89.00	Porada lekarska, konsultacja, asysta	553	30%
89.04	Opieka pielęgniarki lub położnej	535	29%
99.25	Wstrzyknięcie lub wlew chemioterapeutyku przeciwnowotworowego	116	6%

Źródło: opracowanie własne Agencji na podstawie danych NFZ

Produkt leczniczy zawierający melphalan w formie iniekcyjnej nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP. Według informacji Ministerstwa Zdrowia, dla produktu leczniczego Alkeran (melfalan) 50 mg (Ewopharma/Pro Concepta) wydano 304 zgody dla 266 unikalnych PESEL w 2012 r. (5 403 fiołki), 253 zgody dla 208 unikalnych PESEL w 2013 r. (5 878 fiołek), 208 zgód dla 173 unikalnych PESEL w 2014 r. (3 397 fiołek) i 64 zgód dla 54 unikalnych PESEL do maja 2015 r. (2 414 fiołek). Natomiast

dla produktu leczniczego Megval 50 mg (Emcure) wydano 1 zgodę w 2014 r. (200 fiolek) i 5 zgód do maja 2015 r. (184 fiolek). Łączna kwota zgód na refundację w poszczególnych latach wyniosła 0 zł. Złożone wnioski dotyczyły wskazania: szpiczak mnogi i kondycjonowanie do auto-PBSCT. Ponadto NFZ poinformował, że w swoich systemach sprawozdawczych nie ma informacji o świadczeniach z rozpoznaniem C69.2. rozliczanych w ramach chemioterapii niestandardowej⁴.

W wyniku pozytywnej Rekomendacji Prezesa AOTMiT z 8 czerwca 2015 r., siatkówczak został 19 sierpnia 2015 r. dodany do katalogu rozpoznań przy substancji czynnej melphalanum w załączniku nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego [7], stanowiącym wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne z rozpoznaniem według ICD-10.

Tabela 8. Świadczenie podania melphalanu w siatkówczaku w ujęciu Rozporządzenia Ministra Zdrowia

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy – droga podania lub dawka	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
2174	MELPHALANUM inj	C69.2	nowotwór złośliwy oka (siatkówka) – w przypadku siatkówczaka (retinoblastoma)

Źródło: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2015 poz. 1301)

Produkty rozliczeniowe dla tego świadczenia określone są w katalogach stanowiących załączniki nr 1e i 1t do zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [10]. W poniższych tabelach przedstawiono fragmenty katalogów świadczeń podstawowych i dodatkowych odnoszących się do chemioterapii substancją czynną melphalanum.

Tabela 9. Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP) w odniesieniu do substancji czynnej melphalanum

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	wartość punktowa	Warunki udzielania świadczeń		
			Tryb ambulatoryjny	Tryb jednodniowy	Hospitalizacja
5.08.05.0000034	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Melphalanum) inj. – 100 mg	5,7820	x	x	x

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dn. 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Tabela 10. Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia

kod świadczenia	Nazwa świadczenia	wartość punktowa [dzień]				Specjalności medyczne (specjalności zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 17 maja 2012 r.)		Warunki udzielania świadczeń
		1	2	3	4 i kolejny	Onkologia i hematologia dziecięca	pediatria	hospitalizacja
5.08.05.0000174	Hospitalizacja hematologiczna u dzieci/ zakwaterowanie	16	16	16	15	x	x	x

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dn. 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Ze względu jednak na wysokie koszty wyrobów medycznych stosowanych w procedurze podania melphalanu do tętnicy ocznej, przekraczające istotnie wysokość refundacji przewidzianej na podanie

⁴ Melphalanum inj...., s. 19.

chemioterapeutyku czy też grup JGP B98 lub P28, zaistniała konieczność rozliczenia przedmiotowego świadczenia produktem „Rozliczenie za zgodą płatnika”.

2.3. Sposób oraz poziom finansowania w innych krajach

W dniu 21.01.2016 r. przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w celu m.in. odnalezienia informacji o sposobach finansowania i kosztach stosowania melfalanu inj. we wskazaniu: nowotwór złośliwy oka (siatkówka) ICD-10: C69.2. Przegląd wykonano w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library. Strategię wyszukiwania oparto o słowa kluczowych dotyczących populacji i interwencji (Załącznik nr 1). Nie stosowano ograniczeń czasowych ani filtrów.

Dodatkowo poszukiwano informacji w serwisach internetowych instytucji odpowiedzialnych za opiekę zdrowotną w innych krajach.

W ramach przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono m.in. 2 badania: 1 odnoszące się do rozpowszechnienia stosowania procedury na świecie, drugie dotyczące kosztów realizacji procedury.

W badaniu ankietowym *Grigorovski 2014 [8]*, w którym wzięło udział 63 centra kliniczne z 35 krajów, stwierdzono, że 31 centrów z 19 krajów stosuje w praktyce klinicznej melphalan dotętniczny jako terapię siatkówczaka. W 24 ośrodkach procedurę wykonuje neuroradiolog interwencyjny, w 4 – radiolog interwencyjny.

W badaniu *Aziz 2012 [9]*, na podstawie danych 115 pacjentów leczonych z powodu siatkówczaka w 2 amerykańskich szpitalach w stanie Floryda, obliczono średnie koszty (bezpośrednie medyczne) epizodów leczenia dla różnych metod zastosowanego leczenia: enukleacji, chemioterapii (9 cykli), chemioterapii z następową enukleacją, ogniskowej laseroterapii, dotętnicznego podania melphalanu (w 1, 3 lub 6 cyklach, dla 1 lub 2 oczu). Najtańszą opcją terapeutyczną okazała się enukleacja (48 tys. \$), następnie: ogniskowa laseroterapia (100,25 tys. \$), chemioterapia (253 tys. \$), chemioterapia z następową enukleacją (281 tys. \$) oraz dotętniczne podanie melphalanu (160 tys. \$ za 3 cykle, 310 tys. \$ za 6 cykli w przypadku jednego oka; dla obojga oczu, odpowiednio: 220 tys. \$ i 430 tys. \$). Koszty jednego cyklu podania melphalanu do tętnicy ocznej oceniono na 40 tys. \$ w przypadku jednego oka i 60 tys. \$ w przypadku obojga oczu. Dodatkowo do każdej procedury dolicza się koszty badania oka pod znieczuleniem w wysokości 10 tys. \$ (w liczbie o 1 większej niż liczba cykli podania melphalanu).

Dodatkowo, z danych NFZ wynika, że w latach 2009 – 2015 pozytywne decyzje w sprawie zwrotu kosztów leczenia pacjentów z siatkówczakiem (ICD-10: C69.2) poprzez dotętniczne podawanie melphalanu za granicą wydano dla 4 pacjentów.

Średni koszt leczenia pacjentów z siatkówczakiem w Wielkiej Brytanii, na podstawie oszacowań ośrodków, wyniósł 74 411 PLN za 1 cykl (od 41 918 do 88 603 PLN). Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 11. Finansowanie zagranicznego leczenia pacjentów z siatkówczakiem (ICD-10: C69.2) poprzez dotętnicze podawanie melphalanu, w latach 2009 - 2015

L.p. pacjenta	Kraj realizacji świadczenia	Nazwa placówki opieki medycznej	Rok wydania decyzji	Zakres świadczenia	Liczba zabiegów zrealizowanych	Koszty świadczeń w zł (oszacowany przez ośrodek zagraniczny)	Koszty transportu w zł	OW	Forma rozliczenia: E112/faktura	Rzeczywiste koszty świadczeń w zł
1	Wielka Brytania	*	2009	przeprowadzenie trzeciej kuracji melphalanem	brak informacji	73 966,50	nie dotyczy	Lubelski	faktura	brak danych
		* i **	2011	badanie gałki ocznej w znieczuleniu ogólnym oraz podanie dotętniczo melphalanu	brak informacji	79 915,67	nie dotyczy		faktura	brak danych
		*	2012	dotętnicze podanie melphalanu - 2 cykle	brak informacji	145 071,44	nie dotyczy		faktura	142 126,07
		*	2012	dotętnicze podanie melphalanu - 1 cykl	brak informacji	82 570,80	nie dotyczy		faktura	85 465,92
2	Wielka Brytania	* i **	2011	badanie okulistyczne w znieczuleniu ogólnym, kwalifikacja do podania melphalanu oraz podanie melphalanu do tętnicy ocznej (3 sesje)	brak informacji	265 808,10	nie dotyczy	Mazowiecki	faktura	74 365,71
3	Wielka Brytania	**	2011	dotętnicze podanie melphalanu do oka lewego (3 cykle)	brak informacji	257 206,80	960	Mazowiecki	faktura	223 490,88
4	Wielka Brytania	*	2011	przeprowadzenie drugiej kuracji dotętniczego podania melphalanu wraz z przeprowadzeniem specjalistycznej konsultacji	brak informacji	70 044,00	nie dotyczy	Dolnośląski	faktura	145 454,00
	Wielka Brytania	*	2011	przeprowadzenie trzeciej kuracji dotętniczego podania melphalanu wraz z przeprowadzeniem specjalistycznej konsultacji	brak informacji	41 917,73	nie dotyczy		faktura	brak danych

* Hospital For Children NHS Trust, Great Ormond Street, WC1N 3JH London

** Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust, 162 City Road London

Źródło: dane NFZ

3. Cenniki komercyjne

Nie odnaleziono informacji o komercyjnym wykonywaniu procedury dotętniczego podawania melphalanu w przypadku leczenia pacjentów z siatkówczakiem w Polsce. Nie udało się również odszukać takich informacji za granicą.

Z doniesień medialnych o społecznych zbiórkach na leczenie siatkówczaka u dzieci wynika, iż cała terapia w USA kosztuje 1-1,5 mln PLN.

4. Taryfa

4.1. Pozyskanie danych

W związku z faktem, iż jedynym w Polsce świadczeniodawcą realizującym świadczenie selektywnego dotętniczego podaniu leku zawierającego substancję czynną Melphalanum jest Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, odstąpiono od przeprowadzenia postępowania mającego na celu wyłonienie podmiotów, z którymi zawierane są umowy dotyczące przygotowania i przekazywania Agencji danych niezbędnych do ustalenia taryfy świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

W procesie analitycznym wykorzystano karty kosztorysowe (n=15) przygotowane przez IP CZD na potrzeby rozliczenia udzielonych świadczeń w ramach produktu „rozliczenie za zgodą płatnika”.

Dodatkowo wystąpiono do: Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka i Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie o przedstawienie kosztów cewników i przewodników, stosowanych do selektywnego dotętniczego podania leku zawierającego substancję czynną Melphalanum, które stanowią największy udział w kosztach. Zapytania o: wyszczególnienie posiadanych w ofercie typów i modeli wyrobów medycznych stosowanych w selektywnym dotętnicznym podaniu leku zawierającego substancję czynną Melphalanum; cen i wolumenu sprzedaży ww. produktów na rynku polskim oraz na rynkach zagranicznych w latach 2014-2015 skierowano także do producentów i dystrybutorów wyrobów medycznych. Odpowiedzi udzieliła firma Balton Sp. z o.o.

Tabela 12. Kosztochłonne wyroby medyczne stosowane w przebiegu procedury podawania dotętniczego melphalanu

Lp.	Nazwa	Ceny brutto w PLN IPCZD	Cena brutto Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	Cena średnia brutto
1.	Cewnik 4F MAN	54,00	75,82	■
2.	Przewodnik teflonowy: prosty, zagięty	155,52	64,15	■
3.	Cewnik przewodzący Vasco 35D	1 458,00	1 749,60	■
4.	Cewnik typu Magic 1,2F/1,5F/1,8F	2 916,00	1 516,32	■
5.	Przewodnik HYBRID .010"/.008"/.007"	1 458,00	1 516,32	■
6.	Cewnik balonowy Hyper Form + przewodnik 4x15 mm 2,8F/M krocewnik Copernic	3 078,00 x 20% = 615,6*	3 615,84 x 20% = 723,17*	■
Razem		6 657,12	5 645,38	■

*stosuje się w 20% przypadków

4.2. Ustalenie taryfy

W celu ustalenia kosztu świadczeń opieki zdrowotnej, w odniesieniu do każdego z nich wyodrębniono następujące elementy:

- baza – podstawowy koszt świadczenia lub koszt pobytu na danym oddziale szpitalnym; koszt ten uwzględnia zaangażowanie wszystkich zasobów, jakie są wykorzystywane w momencie, kiedy pacjent znajduje się w oddziale bądź też ma udzielane dane świadczenie; w przypadku każdego świadczenia koszt bazowy podzielono dodatkowo na składowe wskazujące na najważniejsze zasoby: lekarze, pielęgniarki, pozostały personel medyczny, infrastruktura; w przypadku świadczeń zabiegowych te same elementy określone zostały dla zabiegu operacyjnego;
- leki i wyroby medyczne;
- procedury medyczne, w tym w szczególności badania laboratoryjne, obrazowe oraz konsultacje zewnętrzne.

Koszt powyższych elementów obliczony został w oparciu o dane przekazane przez świadczeniodawcę, z wykorzystaniem metod opisanych w Załączniku nr 2. Odstępstwa wynikające z małej próby danych oraz faktu, że tylko jeden podmiot udziela przedmiotowych świadczeń, były następujące:

- w przypadku ustalania kosztów osobodnia (infrastruktury oraz zaangażowania i wynagrodzeń personelu) nie korzystano z ogólnej bazy danych finansowo-księgowych, ale z danych przekazanych przez świadczeniodawcę;
- nie dokonywano odcięć wartości odstających w poszczególnych kategoriach kosztowych ze względu na bardzo małą próbę danych.

Jednocześnie, dokonano weryfikacji zasadności ujęcia niektórych pozycji kosztowych:

- uwzględniono 3 osobodni na oddziale okulistycznym (jako przeciętny czas hospitalizacji wskazany przez eksperta); pominięto koszty pobytu w oddziale onkologicznym, związanego z procesem diagnostycznym;
- oprócz kosztów badań kwalifikujących do leczenia melphalanem i badań kontrolnych; uwzględniono dodatkowo koszty badania ERG, wykonywanego 1 raz na 3 zabiegi (33%), jako istotny dodatkowy element kosztochłonny wskazany przez eksperta.

Efekt analizy danych w odniesieniu do głównych składowych świadczenia przedstawiony został w poniższej tabeli. Szczegółowe zestawienie elementów kosztowych znajduje się w Załączniku nr 3.

Tabela 13. Wyniki analizy kosztów

Nazwa świadczenia	Średnia długość hospitalizacji	Koszty stałe	Koszty zmienne			Wynik analizy kosztów
			Procedury*	Wyroby medyczne	Leki	
Leczenie melphalanem siatkówczaka oka	3,00	4 911,27	902,77	7 879,90	371,92	14 065,85

* - badania i konsultacje

W porozumieniu z Ministrem Zdrowia, biorąc pod uwagę aspekty związane z popytem i podażą, podjęta została decyzja o zaproponowaniu dla przedmiotowego świadczenia taryfy istotnie wyższej niż to wynika z analizy przedstawionych kosztów, tj. o ponad 10 tys. PLN. IPCZD jest jedynym w Polsce i jednym z nielicznych w Europie ośrodkiem, który realizuje procedurę podania melphalanu do tętnicy ocznej. Wiodące ośrodki, do których dotychczas kierowano na leczenie melphalanem dzieci z siatkówczakiem, znajdują się w Wielkiej Brytanii i USA, koszty leczenia są tam jednak wielokrotnie wyższe (rzędu kilkudziesięciu tysięcy złotych w Wielkiej Brytanii i kilkuset tysięcy złotych w USA, za 1 podanie). Istnieje zatem realna potrzeba wspierania rozwoju działalności IP CZD w tym zakresie, co byłoby korzystne dla polskich pacjentów. Jednocześnie, dysponując środkami na szkolenie kolejnych lekarzy, a także promowanie działalności w tym zakresie, świadczeniodawca mógłby zdobywać dalsze fundusze pochodzące z leczenia pacjentów zagranicznych w trybie przewidzianym w Dyrektywie Transgranicznej.

Propozycja taryfy została przeliczona względem średniej wartości punktu określonej przez Narodowy Fundusz Zdrowia dla rodzaju *leczenie szpitalne*, tj. 52 PLN.

Tabela 14. Projekt taryfy świadczenia „Leczenie melphalanem siatkówczaka oka”

Nazwa świadczenia	Projekt taryfy (PLN)	Projekt taryfy (punkty)	Uwagi
Leczenie melphalanem siatkówczaka oka	25 000	480,77	Rekomenduje się utworzenie nowego produktu rozliczeniowego w katalogu świadczeń odrębnych (1b) Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.

Należy rozważyć możliwość finansowania przedmiotowego świadczenia poprzez wyodrębnienie produktu rozliczeniowego w katalogu 1b (katalog świadczeń odrębnych, w rodzaju leczenie szpitalne), obejmującego pojedyncze podanie leku, niezbędne badania diagnostyczne oraz hospitalizację.

5. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

5.1. Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet płatnika została przeprowadzona w oparciu o proponowany projekt taryfy oraz przewidywaną przez IP CZD roczną liczbę pacjentów i zabiegów (podań leku).

Za opinią eksperta przyjęto, iż roczna liczba zabiegów realizowanych przez świadczeniodawcę, uwzględniająca zarówno nowych pacjentów, jak i tych ze wznową, osiągnie docelowo poziom 200 procedur.

Przy takim założeniu i projekcie taryfy w wysokości 25 tys. PLN, roczne skutki finansowe dla płatnika publicznego będą się wiązały z dodatkowymi nakładami w wysokości 5 mln PLN. Należy jednak mieć na względzie że jednocześnie, z uwagi na możliwość realizacji świadczenia w kraju, uniknąć można wydatków na finansowanie leczenia za granicą.

Należy mieć na uwadze, iż wnioskowanie na podstawie powyższych wyników ma pewne ograniczenia. Przede wszystkim, w ciągu najbliższych kilku lat liczba pacjentów objętych przedmiotowym leczeniem może się szybko zwiększać, a wraz z nią także wydatki płatnika publicznego. Rozszerzanie działalności może mieć miejsce z uwagi na:

- zachętę finansową dla ośrodka (świadczenie będzie wysoko opłacalne);
- nabywanie doświadczenia i obiecujące wyniki (rozszerzanie zakresu wskazań o wcześniejsze stadia i chorobę obuoczną);
- przyrastanie liczby pacjentów ze wznową po wcześniejszym leczeniu melphalanem lub leczeniu innymi metodami.

6. Kluczowe informacje i wnioski

Siatkówczak złośliwy (*retinoblastoma*) jest najczęściej spotykanym nowotworem wewnątrzgałkowym, cechującym się bardzo wysokim stopniem złośliwości. Występuje u niemowląt oraz małych dzieci i najczęściej jest rozpoznawany w okresie od pierwszego do trzeciego roku życia. Siatkówczak nie leczony szybko prowadzi do przerzutów i do śmierci dziecka. Współczesne metody leczenia pozwalają jednak w większości przypadków na uratowanie życia chorego dziecka i w wielu przypadkach na zachowanie użytecznego widzenia przynajmniej w jednym oku.

Według zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego leczenie siatkówczaka jest dostosowywane w zależności od obszaru zajętego przez nowotwór, rozwoju guza, stanu linii terminalnej genu RB1 oraz potencjału do zachowania wzroku. Zaleca się łączenie różnych metod leczenia: wyłuszczenia (przy dużych guzach, po progresji lub nawrocie choroby), radioterapii (szczególnie po progresji lub nawrocie choroby), krioterapii lub laseroterapii (jako leczenie początkowe lub w połączeniu z chemioterapią dla małych i średnich guzów), chemioterapii (jako leczenie początkowe lub przy rozroście choroby czy przerzutach). Rekomendacje National Cancer Institute jako jedyne podają jako możliwość chemioterapii dotętniczą, doszkliskową oraz podspojówkową. Najpowszechniej stosowanym środkiem chemioterapeutycznym stosowanym dotętniczo jest melphalan, poza tym topotekan i karboplatyna w monoterapii lub w skojarzeniu. Zgodnie z wytycznymi National Cancer Institute z 2015 r. terapia melphalanem osiąga przeszło 80% skuteczność w ratowniczym leczeniu oczu jako terapia I linii u pacjentów z wewnątrzgałkowym, jednoogniskowym siatkówczakiem. Wyniki u pacjentów, u których wcześniejsze konserwatywne podejście zawiodło, mogą być niższe.

Zabieg dotętniczego podania melphalanu wykonywany jest w warunkach znieczulenia ogólnego. Z dostępu przez tętnicę udową chemioterapeutyk podawany jest wprost do tętnicy ocznej. Melfalan stosuje się najczęściej w dawce 2,5-7,5 mg na jedno oko, zazwyczaj w 3-4 cyklach leczenia, w monoterapii bądź skojarzeniu z karboplatiną i topotekaniem.

Według danych NFZ za 2014 r. i 6 miesięcy 2015 r., rozpoznanie siatkówczaka sprawozdawano najczęściej w powiązaniu z dwiema grupami JGP: B98 (Leczenie zachowawcze okulistyczne) oraz P28 (Guzy lite narządów, tkanek i innych układów). W 2014 r. zrealizowano 363 hospitalizacji z rozpoznaniem C69.2 rozliczonych grupą B98 i 54 hospitalizacji rozliczonych grupą P28; w 2015 r, odpowiednio: 202 i 49.

W wyniku pozytywnej Rekomendacji Prezesa AOTMiT z 8 czerwca 2015 r., siatkówczak został 19 sierpnia 2015 r. dodany do katalogu rozpoznań przy substancji czynnej melphalanum w załączniku nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, stanowiącym wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne z rozpoznaniem według ICD-10. Ze względu jednak na wysokie koszty wyrobów medycznych stosowanych w procedurze podania melphalanu do tętnicy ocznej, przekraczające istotnie wysokość refundacji przewidzianej na podanie chemioterapeutyku czy też grup JGP B98 lub P28, zaistniała konieczność rozliczania przedmiotowego świadczenia produktem „Rozliczenie za zgodą płatnika”.

W procesie analitycznym ustalania taryfy wykorzystano karty kosztorysowe (n=15) przygotowane przez IP CZD w celu rozliczenia z NFZ udzielonych świadczeń „za zgodą płatnika”. W wyniku analizy uzyskano koszt świadczenia (pojedynczego podania) na poziomie 14 065,85 PLN.

W porozumieniu z Ministrem Zdrowia, biorąc pod uwagę aspekty popytowo-podażowe, zdecydowano o zaproponowaniu dla przedmiotowego świadczenia taryfy istotnie wyższej niż to wynika z analizy przedstawionych kosztów, tj. w wysokości 25 tys. PLN. IPCZD jest jedynym w Polsce i jednym z nielicznych w Europie ośrodkiem, który realizuje procedurę podania melphalanu do tętnicy ocznej. Wiodące ośrodki, do których dotychczas kierowano na leczenie melphalanem dzieci z siatkówczakiem, znajdują się w Wielkiej Brytanii i USA, koszty leczenia są tam jednak wielokrotnie wyższe (rzędu kilkudziesięciu tysięcy złotych w Wielkiej Brytanii i kilkuset tysięcy złotych w USA, za 1 podanie). Istnieje zatem realna potrzeba wspierania rozwoju działalności IP CZD w tym zakresie, co byłoby korzystne dla polskich pacjentów. Jednocześnie, dysponując środkami na szkolenie kolejnych lekarzy, a także promowanie działalności, świadczeniodawca

mógłby zdobywać dalsze fundusze pochodzące z leczenia pacjentów zagranicznych w trybie przewidzianym w Dyrektywie Transgranicznej.

Przy założeniu 200 procedur rocznie i projekcie taryfy w wysokości 25 tys. PLN, roczne skutki finansowe dla płatnika publicznego będą się wiązały z dodatkowymi nakładami w wysokości 5 mln PLN. Należy jednak mieć na względzie, że jednocześnie, z uwagi na możliwość realizacji świadczenia w kraju, uniknąć można wydatków na finansowanie leczenia za granicą.

W opinii Agencji należy rozważyć możliwość finansowania przedmiotowego świadczenia poprzez wyodrębnienie produktu rozliczeniowego w katalogu 1b (katalog świadczeń odrębnych, w rodzaju leczenie szpitalne), obejmującego pojedyncze podanie leku, niezbędne badania diagnostyczne oraz hospitalizację.

7. Źródła

[1]	Kanski J.J, Bowling B., <i>Okulistyka Kliniczna</i> , Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013.
[2]	Wilson O. Akhiwu and Alex P. Igbe (2012). <i>Epidemiology of Retinoblastoma</i> , <i>Retinoblastoma: An Update on Clinical, Genetic Counseling, Epidemiology and Molecular Tumor Biology</i> , Prof. Govindasamy Kumaramanickavel (Ed.), ISBN: 978-953-51-0435-3, InTech, http://www.intechopen.com/books/retinoblastoma-an-update-on-clinical-genetic-counseling-epidemiology-andmolecular-tumor-biology/epidemiology-of-retinoblastoma , Aerts I., Lumbroso-Le Rouic L., Gauthier-Villars M., Brisse H., Doz F., Desjardins L., <i>Retinoblastoma</i> , <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2006 Aug 25;1:31.
[3]	Aerts I., Lumbroso-Le Rouic L., Gauthier-Villars M., Brisse H., Doz F., Desjardins L., <i>Retinoblastoma</i> , <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2006 Aug 25;1:31.
[4]	Chung C.Y., Medina C.A., Aziz H.A., Singh A.D. <i>Retinoblastoma: Evidence for stage-based chemotherapy</i> . <i>International Ophthalmology Clinics</i> . 55 (1) (pp 63-75), 2015. Date of Publication: 12 Dec 2015, Kanski J.J, Bowling B., <i>Okulistyka Kliniczna</i> , Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013.
[5]	Perek D. <i>Siatkówczak W: Onkologia i hematologia dziecięca</i> , pod red. A.Chybickiej i K.Sawicz-Birkowskiej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008 wyd.
[6]	Melphalanum inj.we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C69.2 Nowotwór złośliwy oka. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej, AOTMiT, Warszawa 2015.
[7]	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2013 poz. 1520 z późn. zm.).
[8]	Grigorovski N, Lucena E, Mattosinho C, Parareda A, Ferman S, Catala J, Chantada G: Use of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: results of a survey. <i>Int J Ophthalmol</i> 2014, 7:726-730.
[9]	H. A. Aziz, C. E. LaSenna, M. Vigoda et al., "Retinoblastoma treatment burden and economic cost: impact of age at diagnosis and selection of primary therapy," <i>Clinical Ophthalmology</i> , vol. 6, no. 1, pp. 1601–1606, 2012.
[10]	Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dn. 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

8. Załączniki

- Zal. 1. Strategia wyszukiwania badań kosztowych
- Zal. 2. Zasady analizy danych kosztowych
- Zal. 3. Zestawienie elementów składowych taryfy