



Rekomendacja nr 76/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 24 października 2011 r.

w sprawie zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „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 rasburicasum (Fasturtec®)”

Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu i poziomu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „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 rasburicasum (Fasturtec®)”, polegającą na stosowaniu 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 rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadną zmianę sposobu i poziomu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „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 rasburicasum (Fasturtec®)”. Stosowanie rasburykazy jest uzasadnione w profilaktyce i leczeniu zespołu rozpadu guza z podwyższeniem stężenia kwasu moczowego ponad 10 mg/dl, pomimo stosowania allopurinolu, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu.

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne obniżenie ceny produktu leczniczego rasburykaza 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”.



Dostępna terapia komparatywna allopurinolem zapobiega tworzeniu nowych cząstek kwasu moczowego nie wpływając na już wytworzone, stąd jej skuteczność w moderowaniu już istniejących zaburzeń metabolicznych jest ograniczona.

Rasburiyaza obniża stężenie kwasu moczowego we krwi poprzez katalizę enzymatycznego utleniania kwasu moczowego do łatwo rozpuszczalnej w wodzie i wydalanej przez nerki allantoiny i znajduje zastosowanie w terapii pacjentów z trudnymi do korekty zaburzeniami metabolizmu kwasu moczowego oraz przeciwwskazaniem do stosowania terapii komparatywnej, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny produktu leczniczego.

Niewielka dostępność publikowanych danych oraz niska jakość przedstawionych badań nakazują rozagę w stosowaniu przedmiotowego produktu leczniczego.

Problem zdrowotny

Istotą zespołu ostrego rozpadu guza (ATLS, *acute tumor lysis syndrome*) są zmiany metaboliczne (hiperurykemia, 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 (chłoniakami o wysokim stopniu złośliwości z zajęciem śródpiersia, z dużą masą guza oraz ostrymi białaczkami 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.

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. 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.²

Hiperurykemia to zwiększone kwasu moczowego we krwi. Górna granica normy wynosi: dla kobiet 6 mg/dL, dla mężczyzn 6,8 mg/dL. Niepowodzenie w profilaktyce lub leczeniu hiperurykemii w kontekście chemioterapii ostrych białaczek i chłoniaków może spowodować powikłania śmiertelne lub powikłania wymagające intensywnej terapii i dializoterapii.²

Skutki następstw choroby to przedwczesny zgon oraz obniżenie jakości życia. Zespół TLS, w tym ostra niewydolność nerek może prowadzić do zgonu pacjenta.²

Nie odnaleziono danych dotyczących zapadalności, chorobowości, umieralności lub śmiertelności.²

Wg ekspertów klinicznych² i zdaniem wielu autorów², częstość występowania hiperurykemii kwalifikującej się do leczenia rasburiyazą u pacjentów z nowotworowymi chorobami układu krwiotwórczego lub chłonnego (zagrożonych wystąpieniem ostrej niewydolności nerek, LTLS (laboratoryjnym TLS) i klinicznie jawnego TLS), jest niemożliwa do precyzyjnej oceny. Wynika to z wielości czynników decydujących o włączeniu chorych do poszczególnych grup ryzyka.²

W badaniu retrospektywnym z udziałem 102 dorosłych pacjentów chorych na chłoniaka niezłośliwego częstość występowania postaci laboratoryjnej zespołu rozpadu guza (LTLS) oceniono na 42%, a klinicznej postaci (TLS) na 6%. U dzieci częstość występowania LTLS szacuje się na poziomie 70%, a CTLS na 3%. W retrospektywnym badaniu 586 dzieci, przeprowadzonym w Polsce w latach 1992-2004, ostra niewydolność nerek wystąpiła u 29 chorych (4,9%).²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polska Unia Onkologii (2009): w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) uważa za wskazane w pierwszym kursie leczenia chorych z dużą masą nowotworu (ryzyko zespołu rozpadu nowotworu) 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 moczowa (rasburicase) 0,2 mg/kg i.v. (30 min) raz dziennie przed chemioterapią przez 5–7 dni. W chłoniaku Burkitta (BL, Burkitt's lymphoma) przed rozpoczęciem chemioterapii (także prefazy) 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 moczowa (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.²

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 ściśle monitorowanie parametrów laboratoryjnych co 4-6 godzin, odpowiednie nawodnienie i podawanie rasburykazy.²

Dostępne metody leczenia to allopurinol, rasburykaza, forsowana diureza, leczenie nerkozastępcze. 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 jako rekombinowany enzym oksydazy moczowej, katalizuje 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. Allopurinol hamuje przemianę kwasu moczowego poprzez blokowanie aktywności oksydazy ksantynowej, utleniającej hipoksantynę do ksantyny i następnie ksantynę do kwasu moczowego. Zmniejsza stężenie kwasu moczowego we krwi i w moczu. Zmniejsza ryzyko tworzenia złogów w nerkach i mięśniach przez zwiększenie wydalania z moczem hipoksantyny i ksantyny. Zapobiega również tworzeniu złogów szczawianowo-wapniowych w drogach moczowych. Blokuje purynogenezę.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Rasburykaza jest rekombinowanym enzymem oksydazy moczowej, produkowanym przez genetycznie zmodyfikowany szczep *Saccharomyces cerevisiae*. U ludzi, kwas moczowy jest końcowym etapem katabolicznej przemiany puryn. Nagłe zwiększenie poziomu kwasu moczowego w surowicy, wynikające z rozpadu dużej ilości komórek nowotworowych podczas cytoredukcyjnej chemioterapii, może prowadzić do zaburzenia czynności nerek i niewydolności nerek, która jest skutkiem wytrącania się kryształków kwasu moczowego w kanalikach nerkowych. Rasburykaza jest silnym środkiem

urykolitycznym, który katalizuje enzymatyczne utlenianie kwasu moczowego do alantoiny, produktu rozpuszczalnego w wodzie i łatwo wydalanego przez nerki z moczem.³

Wskazania zarejestrowane przez EMA (European Medicines Agency): 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.²

Wskazania zarejestrowane przez FDA (Food and Drug Administration): 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

Wskazania, których dotyczy wnioski: 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

Rasburykaza jest finansowana w zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia na podstawie umowy, w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, w katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej.²

Efektywność kliniczna

Celem przeprowadzonej analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania rasburykazy w profilaktyce i leczeniu ostrej hiperurykემii w celu zapobiegania ostrej niewydolności nerek u chorych na nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego leczonych chemioterapią w bezpośrednim porównaniu z allopurinolem. Uwagę zwraca niska jakość włączonych badań oraz niska liczebność populacji, co może być przyczyną braku osiągnięcia istotności statystycznej ocenianych punktów końcowych.²

Wybór komparatora był podyktowany wytycznymi prewencji i leczenia zespołu rozpadu guza oraz praktyką kliniczną.²

Na podstawie dwóch włączonych do analizy badań randomizowanych rasburykaza okazała się skuteczną opcją terapeutyczną w prewencji i leczeniu hiperurykემii w zespole rozpadu guza. Otrzymane wyniki w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa wskazują na większą skuteczność rasburykazy niż allopurinolu przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.²

Stężenie kwasu moczowego we krwi po 96 godzinach od podania leku było istotnie statystycznie mniejsze w grupie leczonych rasburykazą (wynik istotny statystycznie na korzyść rasburykazy uzyskano także w podgrupach chorych z chłoniakiem, białaczką, hiperurykemią, chłoniakiem Burkitta oraz bez hiperurykემii) niż w grupie leczonych allopurinolem. Wykazano przewagę leczenia rasburykazą nad allopurinolem w odniesieniu do spadku stężenia kwasu moczowego po 4 godz. oraz do odsetka chorych, którzy osiągnęli stężenie kwasu moczowego $\leq 7,5$ mg/dl (wszystkie wyniki zostały ocenione na podstawie danych z pojedynczych badań).²

Na podstawie włączonych badań, ocena profilu bezpieczeństwa sugeruje brak przewagi którejkolwiek interwencji w odniesieniu do częstości raportowania zgonów, działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zespołu rozpadu guza i niewydolności nerek.²

Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 2 włączonych randomizowanych badań klinicznych (badanie opublikowane Goldman 2001 oraz raport z nieopublikowanego badania EFC4978). Nie zidentyfikowano raportów i analiz FDA oraz EMA dotyczących bezpieczeństwa analizowanej terapii. Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu rasburykazy nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.²

W analizie oceniano następujące punkty końcowe: zgony, działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zespół rozpadu guza, niewydolność nerek.²

Autorzy badania Goldman 2001 raportują, że wśród częstych działań niepożądanych (DN) znalazły się gorączka, ból i wtórne zapalenie błony śluzowej spowodowane chemioterapią. W publikacji brak jest szczegółowych danych dotyczących tych działań niepożądanych.²

Podczas enzymatycznego rozkładu kwasu moczowego do alantoiny przez rasburykazę powstaje nadtlenek wodoru, co może być przyczyną niedokrwistości hemolitycznej lub methemoglobinemii w przypadku niedoboru G-6-PD.²

W badaniu EFC4978 brak jest różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania działań niepożądanych łącznie, ciężkich działań niepożądanych lub potencjalnych reakcji nadwrażliwości na lek oraz istotnej statystycznie różnicy w zgonach w analizowanych grupach. Najczęściej występujące działania niepożądane to zaburzenia krwi i układu limfatycznego (trombocytopenia, neutropenia, anemia), reakcje w miejscu wkłucia (gorączka, obrzęk), oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (mdłości, wymioty, biegunka). Do najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych w analizowanych grupach zaliczono infekcję neutropeniczną (4,3-8,8%), gorączkę neutropeniczną (3,3-5,5%) i sepsę neutropeniczną (1,1- 5,4%). Zespół rozpadu guza wystąpił u 5,5% chorych leczonych allopurinolem oraz 1,1% chorych w grupach leczonych rasburykazą. Niewydolność nerek raportowano u 4 pacjentów w grupie RAS (4,3%), 8 pacjentów w grupie RAS/ALL (8,7%) i 2 pacjentów w grupie ALL (2,2%).²

Uzupełnienie dotyczące bezpieczeństwa terapii z użyciem produktu leczniczego rasburykaza przygotowane w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania rasburykazy w populacji 246 dzieci 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 wykazują, że pacjenci powinni być ściśle monitorowani w celu zaobserwowania początku działań niepożądanych typu alergicznego, zwłaszcza ciężkich reakcji nadwrażliwości, włącznie z anafilaksją.²

Rasburykaza stosowana 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.²

Efektywność kosztowa

W analizie ekonomicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania rasburykazy i allopurinolu w profilaktyce i leczeniu ostrej hiperurykემii w celu zapobiegania ostrej niewydolności nerek u chorych na nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego leczonych chemioterapią. Przyjęcie takiej metody analitycznej podyktowane było głównie faktem braku bezpośrednich danych dotyczących wpływu rasburykazy i allopurinolu na klinicznie istotne punkty końcowe. W ocenianej analizie nie przyjęto horyzontu czasowego obejmującego czas do zgonu w sytuacji, gdy wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego. Takie założenie może mieć jednak istotny wpływ na wnioski płynące z analizy, gdyż leczenie powikłań związanych z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego może przyczynić się do zwiększenia kosztów leczenia pacjenta (konieczność prowadzenia dializoterapii).²

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Jako horyzont czasowy analizy przyjęto jako jeden kurs terapii rasburykazą, który według włączonych do przeglądu systematycznego badań wynosi 5 dni, natomiast zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego do 7 dni. Populację stanowili chorzy z nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego z zespołem rozpadu guza lub wysokim ryzykiem rozpadu guza przebiegającym z hiperurykemią, leczeni chemioterapią

Całkowity koszt nabycia rasburykazy oszacowano na ■■■ PLN (przy zużyciu 70 mg na terapię u dorosłych chorych) i ■■■ PLN (przy zużyciu 30 mg w terapii dzieci) w analizowanym 5-dniowym horyzoncie czasowym. Natomiast średni koszt terapii allopurinolem oszacowano na ■■■ PLN (dane wynikające ze średniej ceny DDD/PLN w badanym horyzoncie czasowym).²

Wpływ na budżet płatnika

W analizie wpływu na budżet szacowane koszty związane ze stosowaniem rasburykazy dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego wyniosą ok. ■■■ PLN w 2011 oraz ■■■ PLN w 2012 roku, co odpowiada 74 i 88 chorych leczonych rasburykazą.

W przypadku scenariusza minimalnego koszty nabycia rasburykazy wyniosą w latach 2011 i 2012 odpowiednio ok. ■■■ PLN i ok. ■■■ PLN, natomiast przewidywana liczba pacjentów to 66 i 79. W przypadku scenariusza maksymalnego koszty nabycia leku w latach 2011 i 2012 to ok. ■■■ PLN i ok. ■■■ PLN, co odpowiada stosowaniu leku u 83 i 98 chorych.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Według 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).²

Według 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.²

The National Comprehensive Cancer Network 2011 uważa, że w chłoniakach nieziarniczych najlepsze efekty przynosi leczenie rozpoczęte przed chemioterapią. Leczenie obejmuje: rygorystyczne nawadnianie, leczenie hiperurykemii, 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 ostrej białaczce szpikowej profilaktyka lizy guza obejmuje: nawadnianie, alkalizację moczu oraz allopurinol lub rasburykazę. Rasburykaza powinna być uwzględniona, jako wstępne postępowanie u pacjentów z gwałtownym wzrostem liczby blastów, wysokim poziomem kwasu moczowego lub upośledzonym funkcjonowaniem nerek.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Rasburykaza uzyskała refundację na poziomie 100% w ramach lecznictwa zamkniętego w Czechach, Danii, Estonii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Luksemburgu, Lichtensteinie, Łotwie, Malcie, Norwegii, Portugalii, Słowacji i Włoszech oraz bez ograniczeń w Holandii, Irlandii, Niemczech

i Wielkiej Brytanii, i na poziomie 85% w lecznictwie zamkniętym w Belgii. W Szwajcarii, Szwecji i na Węgrzech preparat nie jest refundowany.²

Haute Autorité de Santé pozytywnie rekomenduje wpisanie na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i innych ośrodkach lecznictwa publicznego zgodnie z dawkowaniem i wskazaniami zawartymi w ChPL.²

Prescrire w związku z brakiem badań klinicznych, wskazujących, że odmienne procesy produkcji rasbirykazy i oksydazy moczanowej mają wymierne korzyści kliniczne stwierdza, iż mogą być one stosowane wymiennie w leczeniu hiperurykemii. Rasbirykaza nie została porównana bezpośrednio z oksydazą moczanową w badaniu RCT. Producent przeprowadził jedynie niewielkie badanie porównawcze, które wykazało, że rasbirykaza jest skuteczniejsza od allopurinolu pod kątem zastępczych punktów końcowych.

U niektórych pacjentów włączonych do badania powstały przeciwciała przeciwko rasbirykazie, i nadal niejasne jest, czy rasbirykaza 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 rasbirykazy.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 stycznia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-193/GB/10), oraz pisma z dnia 25 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-8365-455/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie i zapobieganie ostrej hiperurykemii 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 rasburicasum (Fasturtece®)”, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 91/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie i zapobieganie ostrej hiperurykemii 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)”.

Piśmiennictwo

1. 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 hiperurykemii 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. Raport Nr: AOTM-OT-0327/2011. Fasturtec® (rasburicasum) w leczeniu i zapobieganiu ostrej hiperurykemii 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 w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.