
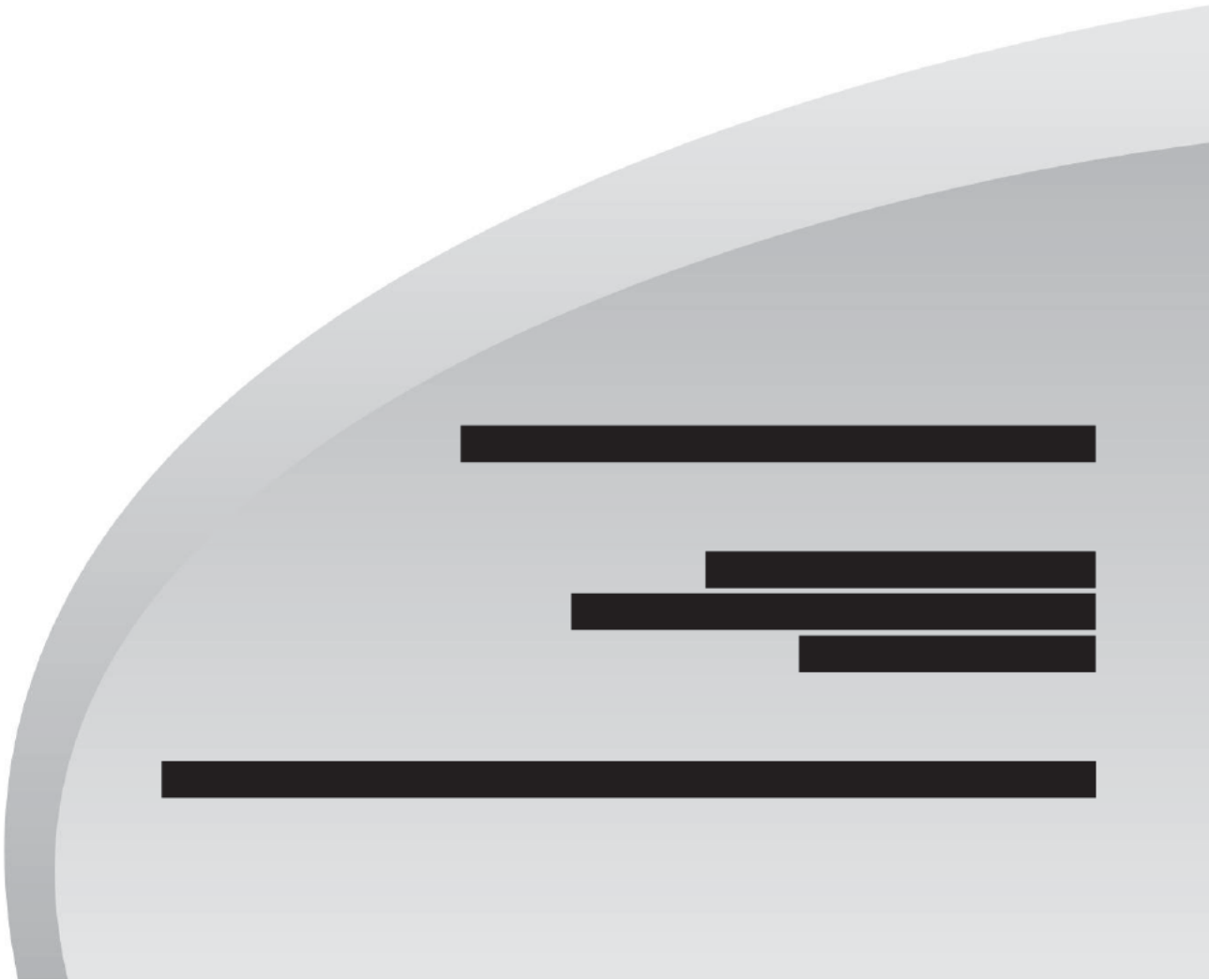


**Analiza problemu decyzyjnego deferydroksu  
(*Exjade*<sup>®</sup>) stosowanego u dzieci i młodzieży  
z nadmiernym obciążeniem żelazem  
w wyniku częstych transfuzji krwi  
w przebiegu różnych anemii**



Kraków 2012



## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>5</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>6</b>
<b>3. PROBLEM DECYZYJNY</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1.1. Populacja</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1.1.1. Problem zdrowotny</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1.1.2. Istniejąca praktyka kliniczna</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1.2. Interwencja oceniana</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1.2.1. Wskazania</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1.2.2. Dawkowanie [40]</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1.2.3. Przeciwwskazania</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego <i>Exjade</i><sup>®</sup></b> .....	<b>28</b>
<b>3.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1.2.6. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1.3. Interwencja alternatywna</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1.3.1. Deferoksamina (<i>Desferal</i><sup>®</sup>) [42]</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1.3.2. Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce</b> .....	<b>36</b>
<b>3.1.4. Efekty zdrowotne</b> .....	<b>36</b>
<b>3.1.5. Typ badania</b> .....	<b>38</b>
<b>4. ZAŁĄCZNIK</b> .....	<b>39</b>
<b>4.1. Podsumowanie</b> .....	<b>39</b>
<b>5. SPIS TABEL</b> .....	<b>40</b>
<b>6. PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>41</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]

Data zakończenia analizy: maj 2012 r.

Dane kontaktowe:

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

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>AA</b>	niedokrwistość aplastyczna (ang. <i>aplastic anemia</i> )
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AUC</b>	biodostępność (ang. <i>Area Under the Curve</i> )
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>COMP</b>	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
<b>DFO</b>	defroksamina
<b>DFP</b>	deferypron
<b>DSX</b>	deferazyroks
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>g</b>	gram
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>i.v.</b>	dożylnie
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>kg mc</b>	kilogram masy ciała
<b>kkcz</b>	koncentratu krwinek czerwonych
<b>LIC</b>	stężenie żelaza w wątrobie (ang. <i>liver iron concentration</i> )
<b>MDS</b>	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i> )
<b>mg</b>	miligram
<b>µg</b>	mikrogram

<b>ml</b>	miliitr
<b>ml/kg mc</b>	mililitr/kilogram masy ciała
<b>MRI</b>	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>ms</b>	milisekunda
<b>ng</b>	nanogram
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania
<b>p.o.</b>	doustnie
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>RA</b>	anemia oporna na leczenie (ang. <i>refractory anemia</i> )
<b>RARS</b>	niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>refractory anemia with ringed sideroblasts</i> )
<b>RBC</b>	czerwone krwinki krwi (ang. <i>red blood cells</i> )
<b>RCMD</b>	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i> )
<b>RCMD-RS</b>	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją i obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts</i> )
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>s.c.</b>	podskórnie
<b>SCD</b>	niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ang. <i>sickle cell disease</i> )
<b>SF</b>	stężenie ferrytyny w surowicy krwi (ang. <i>serum ferritin</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SQUID</b>	interferometr kwantowy (ang. <i>Superconducting Quantum Interference Device</i> )
<b>TIBC</b>	całkowita zdolność wiązania żelaza (ang. <i>Total Iron Binding Capacity</i> )
<b>TS</b>	stopień wysycenia transferrytyny

Analiza problemu decyzyjnego deferydroksu (*Exjade*<sup>®</sup>) stosowanego u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

---

<b>UIBC</b>	zdolność wiązania niewysyczonego żelaza (ang. <i>Unsaturated iron binding capacity</i> )
<b>WHO</b>	Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organisation)





### 3.1.1.1. Problem zdrowotny

#### **Definicja**

Nadmiar żelaza w organizmie to poważny zagrażający życiu stan, który polega na kumulacji tego pierwiastka w wyniku zaburzonej homeostazy i regulacji jego wchłaniania. Przewlekłe obciążenie organizmu żelazem może wystąpić z wielu powodów. Przyczyna powstawania takiego stanu w organizmie może mieć charakter pierwotny lub wtórny (podrozdział *Etologia i patogeneza*) [1, 2, 3].

Ocenia się, że ogólna ilość żelaza w organizmie zdrowego człowieka waha się między 3 a 4 g. Prawidłowe stężenie żelaza w organizmie wynosi od 40 do 50 mg/kg masy ciała. Trzy czwarte tego żelaza, około 30 mg/kg mc, znajduje się w krążących krwinkach czerwonych w postaci hemoglobiny. Około 5-6 mg/kg mc żelaza jest obecne w różnych związkach hemowych (mioglobina, cytochromy) i enzymach. Część, (5 mg/kg mc u kobiet, 10-12 mg/kg mc u mężczyzn) jest zmagazynowana w wątrobie, szpiku kostnym, śledzionie oraz mięśniach. Pozostałe żelazo znajduje się w bezustannym obiegu wewnętrznym. Biorą w nim udział makrofagi, które poprzez fagocytozę krwinek czerwonych na przemian kumulują i uwalniają ok. 20-30 mg żelaza na dobę. W warunkach prawidłowych codzienne wchłanianie żelaza w jelicie cienkim wynosi 1-2 mg [4, 5, 6]. Najważniejszym elementem ustrojowej homeostazy żelaza jest wchłanianie jelitowe. W płynach ustrojowych żelazo zostaje związane z transferyną i w postaci kompleksu transportowane jest do komórek. Transferyna syntetyzowana jest w wątrobie. Jej stężenie w głównej mierze zależy od stężenia żelaza w surowicy. Kompleks transferyna-żelazo przechodzi przez system wrotny wątroby, która jest głównym magazynem pierwiastka, i dalej do innych narządów i tkanek. Związane z transferyną żelazo łączy się z komórkami za pomocą znajdujących się na ich powierzchni receptorów transferyny. Komórkowe żelazo wykorzystywane jest do syntetyzowania hemu lub innych białek oraz może być magazynowane w postaci ferrytyny i hemosyderyny. Regulacja wchłaniania odbywa się przy udziale kilku hormonów. Za to jak dużo żelaza zostanie wchłonięte odpowiadają substancje, które sygnalizują stężenie tego pierwiastka w magazynach tkankowych lub zapotrzebowanie w czasie erytropoezy. Istotny wpływ na wielkość wchłaniania ma hepcydyna, białko, którego synteza odbywa się w hepatocytach pod wpływem wysokich stężeń osoczowych żelaza lub endotoksyn. Główną funkcją hepcydyny jest hamowanie uwalniania żelaza z enterocytów, makrofagów i hepatocytów poprzez wiązanie i degradację, ferroportyny, która jest jedynym białkiem usuwającym żelazo z komórek. Istnieje zatem odwrotna zależność między stężeniem hepcydyny a stężeniem żelaza we krwi [4].

Zarówno niedobór, jak i nadmiar żelaza są dla organizmu bardzo niekorzystne. Przetoczenie preparatów krwi pacjentom z ciężkimi niedokrwistościami jest postępowaniem ratującym im życie, przyczyniającym się jednak do zaburzenia metabolizmu żelazem przez dostarczenie dodatkowego żelaza do organizmu biorcy. W związku z tym iż ludzki organizm nie jest wyposażony w mechanizm pozwalający na aktywne wydalanie żelaza, wskutek wielokrotnego przetoczenia krwi, dochodzi do podwyższenia jego stężenia w osoczu. Nadmiar żelaza przyczynia się do powstawania wysoce reaktywnych form tlenu. Powstają toksyczne rodniki wodorotlenowe ( $\text{OH}^-$ ) i ponadtlenkowe ( $\text{O}_2$ ). Mają one zdolność łatwego reagowania z większością zawartych w komórkach cząstek.

Odpowiedzialne są za uszkodzenia błon komórkowych i denaturację białek, prowadząc w ten sposób do stresu oksydacyjnego. Powodują uszkodzenie DNA, upośledzają mechanizmy syntezy białek, lipidów, węglowodanów doprowadzając do śmierci komórki. Żelazo początkowo odkłada w układzie siateczkowo-śródbłonkowym a później różnych tkankach i narządach, takich jak wątroba, serce czy narządy wydzielania wewnętrznego (m.in. trzustka, przysadka, przytarczycy) [7, 8, 9, 5, 6, 10].

Zgodnie z definicją problemu zdrowotnego najczęstszą przyczyną przeciążenia żelazem są wielokrotne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). Regularne przetoczenia kkcz stosuje się w przypadkach ciężkiej postaci talasemii beta w celu wyrównania głębokiej niedokrwistości oraz supresji szpiku i przedłużenia życia chorych. U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zadaniem transfuzji kkcz jest zapobieganie powikłaniom wynikającym z niedokrwienia. U chorych z anemią Diamonda-Blackfana, transfuzje są nieodzowne szczególnie u źle odpowiadających na leczenie steroidami, a także w kryzysach hemolitycznych wrodzonych i nabytych niedokrwistości hemolitycznych czy pacjentów z zespołem mielodysplastycznym w celu ratowania życia [6, 11]. Do grona pacjentów narażonych na przeładowanie organizmu żelazem zaliczają się ponadto pacjenci leczeni onkologicznie, w tym także osoby po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [6].

Poprzetoczeniowe przeciążenie żelazem u chorych leczonych powtarzanymi transfuzjami krwinek czerwonych jest wynikiem wchłaniania żelaza w enterocytach. Stężenie żelaza w organizmie zależy od kilku czynników: wieku chorego, w którym rozpoczęto leczenie przetoczeniami, czasu trwania leczenia za pomocą podawania kkcz i włączenia leków chelatujących. Innymi czynnikami, które predysponują do odkładania w tkankach żelaza są: uwarunkowania genetyczne, nadużywanie alkoholu, współistniejące wirusowe zapalenie wątroby i stosowane leczenie [4].

W oparciu o wytyczne dotyczące częstości przeprowadzenia transfuzji zaleca się przeprowadzanie przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych co 2 co 5 tygodni w przypadku talasemii beta oraz co 3 lub 4 tygodnie u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową [13, 14, 15]. Zgodnie z publikacją prof. dr hab. n med. Michała Matysiaka, w Polsce w przebiegu chorób takich jak, anemia aplastyczna (w tym anemia Fanconiego, zespół Diamonda-Blackfana), talasemie  $\beta$ , anemia sierpowatokrwinkowa czy zespoły mielodysplastyczne, pacjenci wymagają transfuzji koncentratu krwinek czerwonych przeciętnie 1-2 razy w miesiącu. Uważa się, że do kumulacji nadmiaru żelaza w organizmie, a tym samym w narządach, dochodzi po przetoczeniu około 100 jednostek koncentratu krwinek czerwonych [10]. W populacji pediatrycznej w leczeniu talasemii  $\beta$  zaleca się podawanie 1-3 jednostek koncentratu krwinek czerwonych co 3-5 tygodni [16].

W oparciu o wytyczne japońskie transfuzjozależnymi pacjentami są chorzy, którym przetacza się powyżej 2 jednostek koncentratu czerwonych krwinek w miesiącu w czasie co najmniej 6 miesięcy [17].

Pojedyncza transfuzja jednostki koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) dostarcza organizmowi biorcy dodatkowo aż 200-250 mg żelaza ponad ilość wchłoniętą w jelitach. Ocenia się, że chory otrzymujący transfuzję 2 jednostek kkcz (około 200-300 ml/kg/masy ciała/rok) miesięcznie

po roku otrzyma dodatkowo 5-6 g żelaza. Pacjenci, u których przetacza się preparaty krwinek czerwonych w sposób przewlekły, otrzymują dziennie średnio 0,25-0,5 mg żelaza/kg masy ciała co daje wartość około 1 grama na miesiąc. Tym samym przeładowanie organizmu żelazem nastąpi w tej grupie chorych już po 10-20 transfuzjach zawierających po 2 jednostki kkc [2, 4, 6, 11, 18, 19].

Ilość żelaza całkowitego dostarczanego do ustroju w wyniku transfuzji koncentratu krwinek czerwonych można także dokładnie wyliczyć jako całkowitą objętość krwi w ml pomnożoną przez hematokryt przetaczanego koncentratu krwinek i podzieloną przez 100. Każdy mililitr krwinek czerwonych zawiera 1,08 mg żelaza. Zatem całkowita ilość dostarczanego żelaza ( $Kin$ ) podczas przetoczenia wynosi:

$$Kin = (\text{całkowita objętość przetoczonych krwinek czerwonych w ml}) \times 1,08 [4].$$

#### **Choroby wymagające częstych transfuzji krwi**

Do chorób wymagających przeprowadzania częstych transfuzji krwi zalicza się: ciężkie postaci talasemii, niedokrwistość sierpowatokrwinkową, niedokrwistość aplastyczną, niedokrwistości hemolityczne czy zespoły mielodysplastyczne.

**Talasemia** to wrodzona niedokrwistość hemolityczna wywołana nieprawidłową syntezą łańcuchów  $\alpha$  i  $\beta$  globiny w cząsteczce hemoglobiny (Hb). Przyczyną choroby są genetycznie uwarunkowane ilościowe zaburzenia syntezy łańcuchów globiny, częściej łańcucha  $\beta$  (talasemia  $\beta$ , zawsze synteza HbF), rzadziej łańcucha  $\alpha$  (talasemia  $\alpha$ ). Następstwem zaburzenia równowagi liczby obu typów łańcuchów są:

- erytrocyty – mikrocytowe i hipochromiczne (brak połączenia łańcuchów  $\alpha$  i  $\beta$  zmniejsza ilość Hb); transportują mało tlenu;
- toksyczne wtręty łańcuchów  $\alpha$  prowadzące do rozpadu erytroblastów (nieefektywna erytrooeza);
- agregacja niedobrych łańcuchów globiny prowadząca do rozpadu erytrocytów w szpiku lub śledzionie.

Talasemia  $\beta$  dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna. Wśród postaci talasemii  $\beta$  wyróżnia się dwie postaci: łagodniejszą heterozygotyczną (*thalassaemia  $\beta$  minor*) – często przebiega bezobjawowo, nie wymaga leczenia oraz postać ciężką homozygotyczną (*thalassaemia  $\beta$  major*, niedokrwistość Cooley'a) – objawy pojawiają się między 3. a 6. rokiem życia (żółtaczka, powiększenie wątroby i śledziony, owrzodzenia skóry kończyn dolnych, kamica żółciowa, upośledzenie wzrostu dziecka, zniekształcenia czaszki, ciężka niedokrwistość hemolityczna) [16, 20, 21, 22].

**Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa** (*sickle cell anemia*, SCD) jest niedokrwistością hemolityczną spowodowaną obecnością nieprawidłowych cząsteczek hemoglobiny HbS. Dziedziczy się jako cecha autosomalna dominująca. Najcięższy przebieg występuje u homozygot, u których ujawnia się już w okresie niemowlęcym. Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa objawia się w postaci:

- nawracającego silnego bólu rąk i stóp – objaw najczęstszy (u 40-50%) i najwcześniejszy (u dzieci <2. r.ż.);
- żółtaczkę;
- powiększenia wątroby i śledziony;
- owrzodzeń skóry w okolicy kostek;
- kamicy żółciowej;
- zatorów w narządach wewnętrznych które mogą doprowadzić do niewydolności wielonarządowej [16].

**Niedokrwistość aplastyczna** (*aplastic anaemia, AA*) to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii. Może wystąpić w każdym wieku (szczyt zachorowań około 30 r.ż.), nieznaczenie częściej u płci męskiej. Najczęstsza postać wrodzona to **niedokrwistość Fanconiego** dziedziczona autosomalnie recesywnie. Inną dziedziczną niedokrwistością jest **zespół Diamonda-Blackfana**. Jest to rzadkie schorzenie hematologiczne polegające na genetycznie uwarunkowanej hipoplazji układu czerwonerwinkowego. Zwykle pierwsze objawy, w postaci głębokiej niedokrwistości makrocytarnej ze skrajną retikulocytopenią, obecne są bezpośrednio po urodzeniu, choć nierzadko choroba ujawnić się może również po kilku lub kilkunastu miesiącach życia. U chorych z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej obserwuje się dużą śmiertelność w ciągu pierwszych 6-12 miesięcy bez leczenia [8, 16].

**Zespoły mielodysplastyczne** (*myelodysplastic syndrome, MDS*) są chorobami klonalnymi układu krwiotwórczego, które charakteryzuje nieefektywna hematopoeza i częsta transformacja w ostre białaczki. Rozwój MDS związany jest z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i przeżycia komórek hematopoezy. Szpik kostny w zespołach mielodysplastycznych jest normo komórkowy lub bogato komórkowy, a mimo to we krwi obwodowej stwierdza się cytopenie. Wynika to z apoptozy i występuje przede wszystkim we „wczesnych MDS”, tj. RA (*refractory anemia*), RARS (*refractory anemia with ringed sideroblasts*), RCMD (*refractory cytopenia with multilineage dysplasia*), RCMD-RS (*refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts*). Objawy charakterystyczne dla zespołów mielodysplastycznych to:

- niedokrwistość występująca u większości chorych;
- neutropenia – stanowiąca przyczynę rozwoju trudnych do wyleczenia zakażeń bakteryjnych i grzybiczych u 10% chorych;
- małopłytkowość – wybroczyny na skórze i błonach śluzowych, krwawienia (w tym mózgowe) [7, 16].

**Niedokrwistości hemolityczne** (*haemolytic anaemia*) to choroby o różnej etiologii, w których dochodzi do nieprawidłowego rozpadu erytrocytów i skrócenia czasu ich połowicznego rozpadu (<25 dni). Przyczyny niedokrwistości hemolitycznej mogą być:

- wrodzone (pierwotny defekt wewnątrzkrwinkowy):

- defekty błony komórkowej;
  - enzymopatie;
  - hemoglobinopatie;
  - talasemie;
- nabyte (pierwotne zaburzenia zewnątrzkrwinkowe). Hemoliza może zachodzić wewnątrznaczyniowo lub pozanaczyniowo (w śledzionie lub wątrobie):
- immunologiczne;
  - nieimmunologiczne lub urazowe.

Postacie wrodzone ujawniają się zwykle w młodszym wieku, postacie autoimmunologiczne występują częściej w wieku średnim i starszym. Objawami postaci ciężkich są: niedokrwistość, żółtaczka o różnym nasileniu oraz powiększenie śledziony i wątroby wskutek zwiększonego rozpadu erytrocytów i przeładowania żelazem [16].

### **Epidemiologia**

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

### ***Etiologia i patogeneza***

Należy wyróżnić dwa możliwe mechanizmy powstania przeładowania organizmu żelazem: wtórny i pierwotny. Pierwotny jest zdeterminowany przez uwarunkowania genetyczne, natomiast wtórny wynika z obecności innych jednostek chorobowych, w przebiegu których dochodzi do zwiększonego przyjmowania lub uwalniania żelaza. Najczęstszą przyczyną przeciążenia żelazem jest niedokrwistość wymagająca wielokrotnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych w przebiegu takich chorób jak: talasemia beta (wg klasyfikacji ICD-10: D56), niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (D57), zespoły mielodysplastyczne (D46), anemia aplastyczna (D61) w tym zespół Diamonda-Blackfana, anemia Fanconiego, inne rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte (D64) oraz niedokrwistości hemolityczne (D55) [2, 28].

Do przyczyn wystąpienia wtórnego przeładowania żelazem można zaliczyć: stosowanie preparatów żelaza oraz powtarzane lub bardzo obfite przetoczenia krwi. W procesie przetaczania krwi do organizmu jest dostarczane 250 mg żelaza (na jedną jednostkę przetoczanej krwi). Przy przetoczeniu  $\geq 20$  g tego pierwiastka, występuje znaczące prawdopodobieństwo odkładania się dużej ilości żelaza w tkankach. Przyczyną występowania przewlekłego obciążenia żelazem może być również występowanie stanów chorobowych w przebiegu, których dochodzi do upośledzenia procesu erytropoezy. Do tego typu chorób można zaliczyć talasemie, niedokrwistość syderoblastyczną, hemoglobinopatie lub defekty enzymatyczne krwinek czerwonych. Wyżej wymienione jednostki chorobowe można zwykle zdiagnozować na podstawie szczegółowo przeprowadzonego wywiadu rodzinnego.

Najistotniejsze znaczenie patogenne ma obciążenie żelazem tkanek takich jak: wątroba, tarczyca, przysadka, podwzgórze, serce, trzustka i stawy. Nadmiar żelaza zgromadzony w wątrobie może być przyczyną podwyższonego stężenia transaminaz (ALT i AST), włóknienia mostkowego lub marskości wątroby.

U wielu pacjentów we wczesnych stadiach zespołu mielodysplastycznego (MDS) pojawia się niedokrwistość, stan charakteryzujący się niskim poziomem hematokrytu będącego miernikiem liczby czerwonych krwinek w organizmie lub niskim poziomem hemoglobiny. Około 80% pacjentów chorych na MDS cierpi na niedokrwistość już w momencie rozpoznania choroby. Pacjenci z niedokrwistością, u których występują takie objawy, jak bladość skóry, zmęczenie i zadyszka, stają się kandydatami do regularnych lub okresowych transfuzji krwi. Według Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego należą do nich osoby chore na MDS z grupy niskiego ryzyka lub pierwszej grupy pośredniego ryzyka, z ciężką niedokrwistością i poziomem hematokrytu utrzymującym się stale poniżej 30% lub poziomem hemoglobiny poniżej 10 gramów na decylitr



krwi. Częstość transfuzji u pacjentów z niedokrwistością wymagającą terapii wspomagającej jest zróżnicowana i zależy od nasilenia objawów i poziomu hematokrytu lub stężenia hemoglobiny we krwi. Terapia wspomagająca w postaci transfuzji krwi jest pomocna w leczeniu niedokrwistości, jednak ma też wady. Otóż krwinki czerwone zawierają żelazo i wskutek często powtarzanych transfuzji zawartość tego pierwiastka we krwi i innych tkankach może zwiększyć się. Przeciętny pacjent chory na MDS i niedokrwistość wymagający transfuzji otrzymuje dwie jednostki krwi co 2-6 tygodni. Podczas stosowania tej terapii żelazo gromadzi się w tkankach i narządach ciała, a jego stężenie po około 20 transfuzjach może osiągnąć poziom toksyczny [29, 30].

### **Rozpoznanie, objawy kliniczne oraz monitoring leczenia**

Przeładowanie organizmu żelazem oraz odkładanie się tego pierwiastka w tkankach i narządach prowadzi bezpośrednio do ich licznych uszkodzeń oraz zaburzeń funkcji. Narządem najczęściej kumulującym żelazo jest wątroba. Manifestacja kliniczna przejawia się przede wszystkim powiększeniem wątroby, która staje się twarda, tkliwa, a jej powierzchnia jest nierówna, drobnoguzkowa. Zmiany te są przyczyną silnych dolegliwości bólowych w prawym podżebrzu. Charakterystycznym skutkiem przeładowania żelazem jest także umiarkowane podwyższenie aktywności aminotransferaz. Wszystkie te objawy są bezpośrednim efektem początkowo włóknienia, a następnie marskości wątroby. Odkładanie się nadmiaru żelaza w narządach wydzielania wewnętrznego u dzieci powoduje spowolnienie wzrostu i opóźnienie dojrzewania, ma to związek z uszkodzeniem przysadki, a także pojawiającą się osteopenią i artropatią. Uszkodzenie trzustki w postaci zaburzeń funkcjonowania komórek wysp trzustkowych klinicznie objawia się cukrzycą (6-10% pacjentów), często o chwiejnym przebiegu i z tendencją do kwasicy ketonowej oraz hipoglikemii. Zaburzenia endokrynologiczne obejmują także: niedoczynność tarczycy (9-11% pacjentów), przytarczyc (4%), zaburzenia dojrzewania płciowego, bezpłodność, hipogonadyzm hipogonadotropowy (35-55%) czy zanik owłosienia łonowego i pachowego (u dorosłych pacjentów). Do najgroźniejszych powikłań stanów przebiegających z nadmiarem żelaza należą zaburzenia kardiologiczne (33% pacjentów) [4, 6, 31]. Obserwujemy kumulację żelaza w mięśniu sercowym, która prowadzi do kardiomiopatii, zaburzeń rytmu pod postacią napadowego częstoskurczu nadkomorowego, ekstrasystolii nadkomorowych i komorowych, bloku przedsionkowo-komorowego, niewydolności krążenia oraz wzrostu ryzyka nagłego zgonu sercowego. Poza tym stwierdza się bóle i zmiany zwyrodnieniowe stawów międzypaliczkowych, ogólne osłabienie. Podczas badania przedmiotowego chorych przeładowanych żelazem można także zaobserwować zaniki naskórka, mieszków włosowych i gruczołów łojowych. Cechą charakterystyczną tych zmian jest powstawanie ciemnego zabarwienia skóry, z obecnością przebarwień typu *diabetes bronze*, występujących głównie na twarzy, przedramionach i grzbiecie rąk, co ma związek z nagromadzeniem melaniny w warstwie podstawnej naskórka i narażeniem tych okolic na działanie promieni słonecznych. Podobne zmiany obserwuje się także wokół brodawek sutkowych, dołów pachowych czy narządów płciowych. Niejednokrotnie przebarwienia te występują także na błonach śluzowych i spojówkach. Warto podkreślić, że przebieg procesu uszkodzenia poszczególnych narządów jest przewlekły i rozłożony na lata. Zawsze jednak prowadzi do narastającego upośledzenia czynności narządów kumulujących nadmiar żelaza w organizmie, co

w konsekwencji doprowadza do ich niewydolności lub też do niewydolności wielonarządowej [4, 6, 10].

U chorych, którzy rozpoczynają przewlekłe leczenie krwią w dzieciństwie, najwcześniej objawy przeciążenia żelazem występują ze strony narządów endokrynych. Najczęściej manifestacją tych objawów jest niski wzrost, opóźnienie dojrzewania i niepłodność. W wieku dojrzałym u mężczyzn objawami uszkodzenia gonad są impotencja z obniżonym stężeniem testosteronu w osoczu oraz atrofia jąder. Z kolei u kobiet występuje przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników [4].

Uszkodzenie narządów w wyniku przeładowania organizmu żelazem jest zazwyczaj poprzedzone zmianą niektórych parametrów laboratoryjnych [6].

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, parametrami wykorzystywanymi w diagnostyce oraz w monitorowaniu poziomu żelaza w organizmie są: ferrytyna w surowicy, biopsja wątroby i ocena ilości żelaza w tym organie, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wątroby i serca a także testy funkcjonowania narządów szczególnie narażonych na uszkodzenie w przeciążeniu żelazem (echokardiografia, ocena funkcji endokrynych) [9, 13, 26, 32, 33, 34, 35].

Najczęściej używaną metodą oceny stopnia przeładowania żelazem jest badanie **poziomu ferrytyny w surowicy**. Wskaźnik ten skorelowany jest ze zwiększoną częstością zaburzeń krążenia oraz śmiertelnością. Obserwacje kliniczne wskazują na znamiennej korelację między stężeniem tego białka w surowicy a stężeniem żelaza w wątrobie oznaczonym w materiale biopsyjnym u chorych z talasemią i anemią sierpowatokrwinkową. U chorych z przeciążeniem żelazem stężenie ferrytyny jest na ogół podwyższone. Jest ono mało specyficznym markerem, ponieważ wzrost stężenia stwierdza się w zakażeniach i przewlekłych stanach zapalnych, chorobach nowotworowych, niektórych zaburzeniach metabolicznych, np. choroba Gauchera oraz w przypadku hemoliz. Wpływ na poziom ferrytyny w surowicy mogą mieć również czynniki zakłócające, takie jak infekcje, stany zapalne oraz uszkodzenie wątroby szczególnie w stanach ostrych. Jednak w związku ze ścisłym związkiem pomiędzy stężeniem ferrytyny w surowicy a przeżywalnością pacjentów oraz względną prostotą jego pomiaru tego wskaźnika, uznaje się go za wysoce praktyczny parametr wykorzystywany do okresowego badania oceny efektywności leków chelatujących [4, 9, 12].

Docelowym poziomem ferrytyny w surowicy jest 500 µg/L. Wytyczne Australijskie rekomendują przerwanie leczenia chelatującego poniżej tego poziomu ferrytyny [9].

**Biopsję wątroby** uznawano wcześniej jako złoty standard oceny **stężenia żelaza w wątrobie** (LIC, *liver iron concentration*). Jest to procedura inwazyjna, której przeprowadzenie wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań. Biopsję wątroby wykorzystuje się nadal w monitoringu leczenia przeciążenia żelazem a także w ocenie diagnostycznej zwłóknienia i marskości wątroby oraz raka wątroby, które stanowią prawdopodobne powikłanie u wszystkich pacjentów przeładowanych żelazem, szczególnie u osób z współistniejącym zapaleniem wątroby typu C [9, 31, 32].

**Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego** wykorzystywane jest do pomiaru poziomu żelaza w wątrobie oraz sercu. Metoda ta jest wysoce skorelowana ze stężeniem żelaza w wątrobie mierzonym za pomocą biopsji [6, 9]. Wykazano również związek pomiędzy mierzonym

przy użyciu MRI wskaźnikiem cardiac T2\* a przeładowaniem serca żelazem. Ponadto badanie to przydatne jest w profilaktyce zaburzeń układu krążenia u pacjentów obciążonych żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi [9].

W tabeli poniżej przedstawiono poziomy obciążenia wątroby żelazem oszacowane na podstawie badania MRI oraz związane z nimi powikłania.

**Tabela 1.**  
**Poziomy obciążenia wątroby żelazem [9]**

Żelazo w wątrobie (mg/g suchej tkanki)	Stopień zaawansowania	Powikłania
<1-2	norma	brak
3-7	łagodny	poziom optymalny
7-15	umiarkowany	wzrost ryzyka wystąpienia powikłań
>15	ciężki	wzrost ryzyka chorób serca i wczesnych zgonów

Ocena przeładowania żelazem przy użyciu obrazowania metodą rezonansu magnetycznego dla wątroby powinno przeprowadzać się raz w roku. U pacjentów z prawidłową wartością LIC lub niższą badanie to przeprowadza się raz na 2 lata. Natomiast u pacjentów podwyższonego ryzyka (powyżej 15 mg żelaza/1 g suchej tkanki wątroby) poziom żelaza w wątrobie monitoruje się co 6 miesięcy [4].

Metodą atomowej spektrometrii absorpcyjnej określa się stężenie żelaza w suchej tkance wątroby (mg żelaza w 1 g suchej masy tkanki) oraz współczynnik wątrobowy żelaza (iloraz stężenia żelaza w  $\mu\text{mol}$  w 1 g suchej masy tkanki wątroby i wieku chorego). W poprzetoczeniowym przeciążeniu żelazem stężenie Fe w wątrobie może wynosić nawet do 40 mg/g, a współczynnik wątrobowy żelaza przekracza 1,9  $\mu\text{mol/g/wiek}$  [4].

Praktyka kliniczna sugeruje twierdzenie, że stężenie żelaza w wątrobie > 7 mg/g suchej masy związane jest z ryzykiem włóknienia narządu, cukrzycy i innych powikłań związanych z poprzetoczeniowym przeciążeniem żelazem. Utrzymywanie stężenia żelaza w wątrobie na poziomie 3-7 mg/g suchej masy przy regularnych przetoczeniach koncentratu krwinek czerwonych i stosowaniu leczenia chelatującego minimalizuje odkładanie żelaza w tkankach i zapobiega jego toksyczności. Korelacja między stężeniem w wątrobie a stężeniem w mięśniu sercowym nie jest satysfakcjonująca, dlatego konieczne jest przeprowadzenie osobnych badań potwierdzających tę zależność [4].

Z reguły biopsję wątroby, jako badania inwazyjnego, obarczonego osobnymi powikłaniami nie wykonuje się u chorych poniżej 40 r.ż., u których stężenie ferrytyny nie przekracza 1000  $\mu\text{g/ml}$ , ponieważ nadmiar żelaza w tym wieku z reguły nie przekracza 20 g i nie zagraża integralności hepatocytów. Istnieje korelacja między stężeniem żelaza w wątrobie a stopniem osłabienia emisji sygnału T2 w rezonansie magnetycznym. Stopień zmniejszenia sygnału zależy od ilości zdeponowanego żelaza, dlatego też badanie rezonansem magnetycznym może służyć

do nieinwazyjnego pomiaru stężenia żelaza nie tylko w wątrobie, ale i mięśniu sercowym. Stężenie żelaza w mięśniu sercowym jest dużo niższe niż w wątrobie i inne w różnych częściach serca. [4].

W tabeli poniżej przedstawiono poziomy obciążenia serca żelazem oszacowane na podstawie badania MRI oraz stopień ich zaawansowania.

**Tabela 2.**  
**Poziomy obciążenia serca żelazem [9]**

Poziom żelaza w sercu T2* (ms)	Stopień zaawansowania
>20	norma
10-20	od łagodnego do ciężkiego
>10	ciężki

Zgodnie z Australijskimi wytycznymi ocenę przeładowania żelazem przy użyciu obrazowania metodą rezonansu magnetycznego dla serca przeprowadza się raz w roku. U pacjentów z prawidłową wartością *cardiac iron* (T2\* >20 ms) badanie to przeprowadza się raz na 2 lata. Natomiast u pacjentów wysokiego ryzyka z pogorszonym funkcjonowaniem serca (T2\* <20 ms) poziom żelaza w wątrobie monitoruje się co 6 miesięcy [9].

Zalecenia diagnostyki przeciążenia żelazem, kryteria predysponujące do rozpoczęcia terapii chelatującej oraz docelowy poziom ferrytyny w oparciu o odnalezione wytyczne kliniczne zebrano w tabeli poniżej [17, 36].

**Tabela 3.**  
**Rozpoznanie przeciążenia żelazem, kryteria rozpoczęcia leczenia chelatującego oraz docelowy poziom ferrytyny**

Parametr	Opis
<b>Diagnoza</b>	Całkowita liczba przetoczonych koncentratów RBC >20 jednostek (u pacjentów pediatrycznych RBCs >50 mL/kg masy ciała) <b>i</b>
	Ferrytyna w surowicy >500 ng/mL
<b>Rozpoczęcie leczenia</b>	Całkowita liczba przetoczonych koncentratów RBC >40 jednostek (u pacjentów pediatrycznych RBCs >100 mL/kg masy ciała) <b>i/lub</b>
	Ferrytyna w surowicy >1000 ng/mL
<b>Docelowy poziom ferrytyny</b>	500-1000 ng/mL

**Stopień wysycenia transferrynty (TS%)** jest badaniem laboratoryjnym o najwyższej czułości w diagnostyce przeciążenia żelazem. Jest on ilorazem stężenia żelaza w surowicy i całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC) [4]:

$$TS\% = \frac{\text{Fe w surowicy}}{\text{TIBC}} \times 100\%$$

Inna metoda określająca stopień wysycenia transferryny wykorzystuje wartość zdolności wiązania niewysyczonego żelaza (UIBC) [4]:

$$TS\% = \frac{\text{Fe w surowicy}}{(\text{Fe w surowicy} + \text{UIBC})} \times 100\%$$

U kobiet stopień wysycenia transferryny powyżej 50%, a u mężczyzn powyżej 60% jest czułym i swoistym parametrem nadmiaru żelaza u chorych, u których nie obserwuje się objawów klinicznych [4].

Szczególnie wysoką czułość w określaniu depozytów żelaza w wątrobie wykazuje **interferometr kwantowy (SQUID)** (*Superconducting Quantum Interference Device* – SQUID). W próbach klinicznych stwierdzono znamiennej liniową korelację między stężeniem żelaza w wątrobie a wynikami badań SQUID. Interferometr kwantowy jest szeroko stosowany w ocenie stężenia żelaza w tkankach i kwalifikacji chorych do leczenia chelatującego. Jednak metoda ma pewne ograniczenia, do których należy dyskwalifikacja do badań chorych z otyłością lub o niskiej masie ciała i posiadających wszczepione metalowe implanty. Ponadto, SQUID nie znajduje, poza wątrobą, zastosowania do oceny stężenia żelaza w innych narządach, np. mięśniu sercowym, trzustce i gonadach. Nie mniej ważnym ograniczeniem jest koszt badań i dostęp do odpowiedniej aparatury [4].

### **Rokowanie**

Odkładanie się nadmiaru żelaza w organizmie zdeponowanego w wyniku częstych transfuzji krwi prowadzi nieuchronnie do wtórnych czynnościowych i strukturalnych zaburzeń funkcjonowania narządów, co przyczynia do pogorszenia stanu zdrowia. U chorych dotkniętych różnego typu niedokrwistościami, u których diagnozuje się przeładowanie żelazem stwierdza się m.in. podwyższoną częstość występowania kardiomiopatii, zwłóknienia i marskości wątroby. Marskość wątroby prowadzi stopniowo do jej niewydolności i rozwoju nadciśnienia wrotnego, żylaków przełyku i związanych z tym krwawień. Należy wspomnieć, iż ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*carcinoma hepatocellulare*) u pacjentów z przeładowaniem żelazem wzrasta około 200-krotnie. Odkładanie złogów żelaza w obrębie przysadki mózgowej prowadzi do jej niewydolności i niedoboru wielu hormonów stymulujących. Stwierdza się endokrynopatię łącznie zaburzeniami wzrostu, nieprawidłowego rozwoju płciowego i bezpłodności, niedoczynności tarczycy i cukrzycy. Niekorzystne rokowanie u takich pacjentów sprowadza się także do pogorszenia jakości życia oraz przede wszystkim do przedwczesnej śmierci pacjenta, nawet we wczesnych stadiach choroby podstawowej, której przebieg wymagał transfuzji krwi [5, 6, 10, 30]. Nielezione przeciążenie organizmu żelazem prowadzi nieuchronnie do śmierci w drugiej bądź trzeciej dekadzie życia. W większości przypadków, przyczyną śmierci są powikłania obejmujące układ krążenia, np. kardiomiopatie, arytmie serca, zawał mięśnia sercowego [30, 37]. Uszkodzenie narządów z powodu przeładowania żelazem stanowi główną przyczynę zgonów u chorych na talasemię, u których wykonywane są regularne przetoczenia krwi bez właściwego leczenia chelatującego [10].

### 3.1.1.2. Istniejąca praktyka kliniczna

Celem leczenia chelatującego jest wiązanie i usunięcie nadmiernej ilości żelaza z organizmu, które nagromadziło się w wyniku częstych transfuzji krwi, ale także zapewnienie stałej ochrony przed szkodliwymi skutkami podwyższonego poziomu żelaza w ustroju (ograniczenie liczby, czasu wystąpienia i ciężkości powikłań) poprzez zapobieganie dalszej akumulacji tego pierwiastka. W celu osiągnięcia zrównoważonego bilansu żelaza w organizmie pacjenta podaje się chelatory, których działania ukierunkowane jest na wiązanie żelaza występującego głównie w wątrobie oraz czerwonych komórkach krwi w całym organizmie [2, 10, 38, 39].

Pacjenci otrzymujący ze wskazań życiowych liczne transfuzje krwi wymagają usuwania gromadzonego w nadmiarze żelaza za pomocą preparatów chelatujących. Leczenie chelatujące może być prowadzone parenteralnie (deferoksamina), które ze względu na sposób podawania wymaga hospitalizacji, lub doustnie (deferazyroks). Z uwagi na dogodny, doustny sposób podawania leku, terapia deferazyroksem znacznie poprawia rezultaty leczenia. Obecnie jedyną możliwością uniknięcia ciężkich powikłań narządowych, związanych z toksycznym działaniem w nadmiarze zdeponowanego w organizmie żelaza, jest odpowiednio wcześnie wdrożona i prawidłowo prowadzona wyżej wymieniona terapia chelatująca. Leczenie preparatami chelatującymi powinno być stosowane u pacjentów, w szczególności u dzieci, wymagających częstych transfuzji krwi lub masy erytrocytarnej ze wskazań życiowych. Prawidłowo prowadzona terapia chelatująca wpływa wydatnie na przedłużenie życia pacjentów oraz ograniczenie liczby i ciężkości powikłań. Dotyczy to zwłaszcza dzieci [8, 10].

Poprzetoczeniowemu przeciążeniu żelazem można zapobiegać przez stałe podawanie leków chelatujących. Są one związkami mającymi wysokie powinowactwo i swoistość do żelaza. Do obecnie stosowanych leków chelatujących zalicza się: deferazyroks, deferoksaminę oraz deferypron [33, 40].

**Deferazyroks (DSX)** jest lekiem o wysoce selektywnym działaniu w odniesieniu do żelaza trójwartościowego i małym powinowactwie do cynku i miedzi, z tych względów nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy. Jest trójwartościowym ligandem wiążącym żelazo w stosunku 2:1. Kluczowym elementem w terapii chelatującej jest stosowanie się do wskazówek lekarza dotyczących dawkowania i sposobu podania leku. Deferazyroks stosowany jest doustnie w warunkach domowych, co znacznie poprawia przestrzeganie reżimu podawania leku. Ponadto dzięki długiemu okresowi półtrwania substancji aktywnej jest dobrze wchłaniany [4, 6, 33].

**Deferoksamina (DFO)** jest naturalnie otrzymywanym kwasem trihydroksamowym produkowanym przez *Streptomyces pilosus*. Tworzy kompleks z żelazem w stosunku 1:1, który eliminowany jest przez nerki i wątrobę. Jediną skuteczną i obecnie dostępną metodą podawania jest droga pozajelitowa. Lek może spowodować działania niepożądane w postaci bólu i rumienia w miejscu podania oraz zaburzenia wzrokowe i słuchowe. Niedogodnością stosowania deferoksaminy u pacjentów pediatrycznych jest także sposób podania leku. Deferoksaminę charakteryzuje krótki okres półtrwania i mała biodostępność po doustnym podaniu, dlatego musi być podawana w wielogodzinym wlewie podskórnym przez 8-12 godzin dziennie, przez 5-7 dni

w tygodniu. Sposób podawania deferoksaminy jest także trudny do zaakceptowania dla chorych z obniżoną liczbą płytek krwi [4, 6, 33].

**Deferypron (DFP)** jest syntetycznym związkiem tworzącym kompleks z żelazem w stosunku 3:1. Jest lekiem doustnym, ale o bardzo krótkim okresie półtrwania wynoszącym poniżej 2 godzin i eliminowany jest z moczem. Wśród działań niepożądanych leczenia deferypronem zalicza się: neutropenię, agranulocytozę, artropatię i zaburzenia neurologiczne, w postaci spowolnienia psychomotorycznego [4, 6, 33].

W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki leków chelatujących.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka leków chelatujących [2, 9, 33]**

Cecha	Deferoksamina	Deferypron	Deferazyroks
Dawkowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sposób podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas półtrwania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydalanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Główne działania niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efektywność wiązania żelaza (lek : żelazo)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Selektywność względem żelaza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Racjonalną podstawą rozpoczęcia leczenia chelatującego w przypadku poprzetoczeniowego przeciążenia żelazem jest skuteczne zapobieganie możliwym powikłaniom. Większość autorów zaleca zastosowanie leczenia, jeżeli całkowita objętość przetoczonych krwinek czerwonych wynosi 150-180 ml/kg lub stężenie żelaza w wątrobie wynosi 4-5 mg/g suchej masy. Doustne leki chelatujące, takie jak deferazyroks, zalecane były do tej pory w przypadku nietolerancji terapii z użyciem leków w formie wlewu [6]. Do niedawna, od ponad 40 lat, standardem w leczeniu chelatującym było bowiem podawanie deferoksaminy. W wielu badaniach wykazano długoterminową skuteczność tego leczenia – prowadziło ono do zmniejszenia uszkodzenia narządów oraz ograniczenia przedwczesnych zgonów chorych. Skuteczność leczenia deferoksaminą jest jednak ograniczona ze względu na niezwykle wymagający i niedogodny sposób podawania leku, polegający na wielogodzinnym wlewie podskórnym (około 8-12 godzin dziennie) przez 5-7 dni

w tygodniu. Konieczność częstych, wielogodzinnych wlewów leku powoduje, iż wielu chorych, szczególnie dzieci i młodych dorosłych, nie przestrzegało tego schematu leczenia. Brak zachowania regularnych wlewów jednoznacznie negatywnie wpływał na efekt końcowy terapii. Z tego też względu, doustna terapia chelatująca prowadzona za pomocą deferyazyroksu, nie tylko korzystnie wpływa na współpracę z pacjentem i jego rodziną, ale przede wszystkim przyczynia się do poprawy jakości życia chorych. Doustna droga podania leku jest szczególnie dogodna dla dzieci i sprawia, że poprzez lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich, poprawiają się rezultaty leczenia, ogranicza się tempo narastania powikłań u tych chorych i w konsekwencji wpływa to na długość ich życia. Każdy program doustnej terapii chelatującej powinien obejmować także monitorowanie leczenia w celu zagwarantowania pacjentom możliwie najlepszej opieki i uniknięcia skutków działań niepożądanych związanych z podawaniem leków [10].

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania leczenia chelatującego w poprzetoczeniowym przeciążeniu żelazem [4, 6, 26, 32].

**Tabela 5.**  
**Zalecenia dotyczące stosowania leczenia chelatującego w obciążeniu żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi**

Rodzaj leczenia	Wskazania
Rozpoczęcie leczenia	Stężenie żelaza w wątrobie 3-7 mg/g suchej masy lub całkowita objętość przetoczonych krwinek czerwonych 150-180 ml/kg masy ciała lub dwie jednostki RBC/miesiąc w ciągu ostatniego roku
	Stężenie ferrytyny w surowicy 1000 µg/L
Intensyfikacja leczenia	Stężenie żelaza w wątrobie 8-15 mg/g suchej masy lub badanie T2 wskazujące na depozyty żelaza bez klinicznych objawów ze strony mięśnia sercowego
	Stężenie żelaza w wątrobie > 15 mg/g suchej masy, badanie T2 nieznamienne, ale występują objawy uszkodzenia mięśnia sercowego

Terapia chelatująca przyczynia się do ograniczenia liczby i ciężkości powikłań, co przekłada się bezpośrednio na przedłużenie życia chorych. Prawidłowe prowadzenie terapii chelatującej jest szczególnie istotne u dzieci [6].

Według odnalezionych wytycznych *National Institutes of Health, United Kingdom Thalassaemia Society, Anemia Institute for Research & Education and the Thalassemia Foundation of Canada, Italian Society of Hematology, The Thalassemia International Federation Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia* oraz *National Comprehensive Cancer Network Guidelines* rozpoczęcie leczenia chelatującego rekomenduje się u pacjentów, u których przetoczono 10-20 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (RBC, *red blood cells*), kiedy poziom ferrytyny w surowicy przekracza 1000 µg/L lub znajduje się w zakresie 1000-2500 µg/L. Zwykle taki stan ma miejsce po około zwykle pojawia się po 12-18 miesiącach transfuzji preparatami krwi i po 2 latach życia [7, 9, 13, 14, 15, 32, 33].

Obecnie terapią pierwszego rzutu jest leczenie z wykorzystaniem deferyazyroksu. Dzieci 4-6 letnie można zacząć leczyć deferoksaminą, w sytuacji kiedy taka terapia nie przynosi wymiernych



efektów należy zmienić lek na deferyzyroks [9, 33]. W Wielkiej Brytanii deferyzyroks stosowany jest w pierwszej linii leczenia u dzieci powyżej 6. roku życia. Deferypron nie stosuje się u pacjentów poniżej 5. roku życia [37].

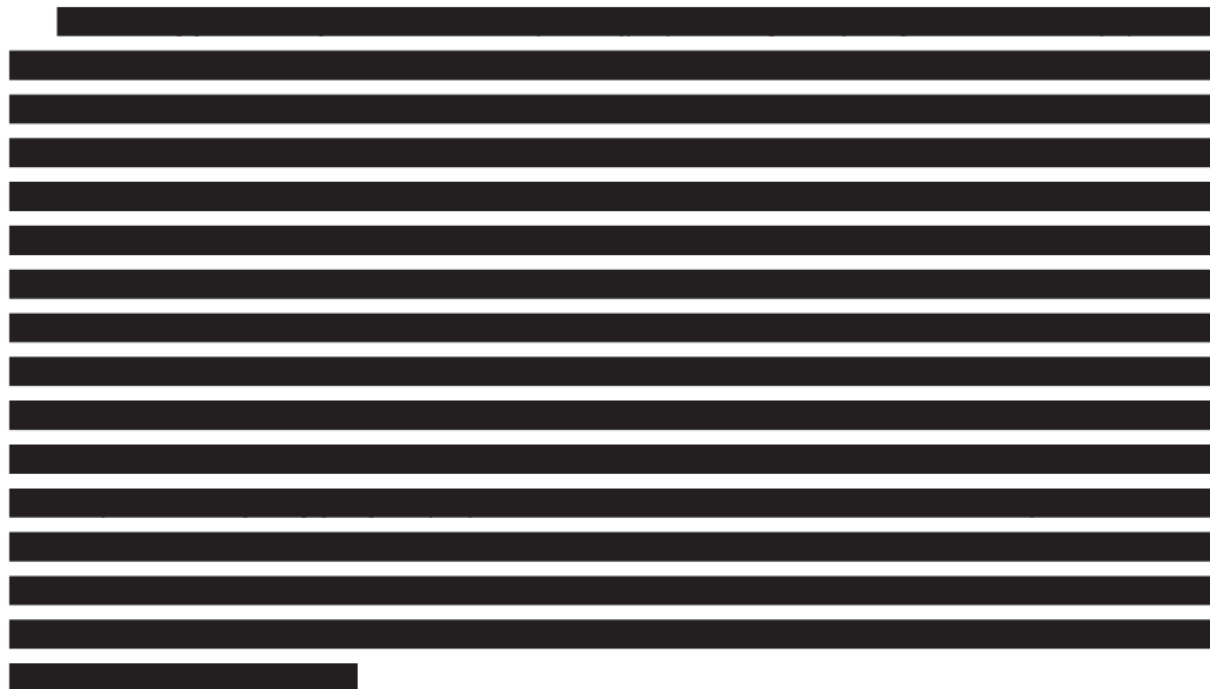
Niejednokrotnie zastosowanie terapii chelatującej nie przyczynia się do obniżenia poziomu ferrytyny w surowicy, pozwala natomiast na utrzymanie wartości tego wskaźnika obciążenia organizmu żelazem na stałym poziomie, co uznać należy za sukces terapeutyczny. Obniżenie poziomu SF przy użyciu dostępnych metod do poziomu poniżej stężenia 1000 µg/L często jest niemożliwe. Przyjmuje się wówczas, iż celem leczenia jest utrzymanie wartości tego wskaźnika na poziomie 1000-1500 µg/L [9].

U pacjentów z ciężką postacią przeciążenia organizmu żelazem (poziom stężenia ferrytyny w surowicy ponad 3000 ng/mL utrzymujący się co najmniej 3 miesiące, wartość LIC powyżej 15 mg/g suchej masy tkanki lub sercowe T2\* > 12 ms, lub jawna powiązana z nadmiarem żelaza kardiomiopatia) powinno stosować się intensywne leczenie chelatujące lub terapię opartą o kombinację chelatorów (np. deferypron + deferoksamina) [32, 33]. Zgodnie z danymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz odnalezionymi wytycznymi klinicznymi nie należy stosować preparatu *Exjade*<sup>®</sup> w skojarzeniu z innymi lekami chelatującymi [33, 41].

Deferoksamina, jak wspomniano powyżej, była do niedawna jedyną opcją terapeutyczną u pacjentów pediatrycznych z różnego typu niedokrwistościami, przeładowanych żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi. Mimo skuteczności klinicznej deferoksamina ze względu na pozajelitową formę podawania charakteryzuje się niższym poziomem przestrzegania zaleceń medycznych przez pacjentów (obniżony *compliance* i *adherence*). Część pacjentów objętych terapią chelatującą decydują się na drodze konsultacji z lekarzem prowadzącym na zmianę chelatora, z deferoksaminy na doustny deferyzyroks. U pacjentów podatnych na skutki uboczne stosowania doustnych leków chelatujących, w przypadku leczenia deferyzyrokssem, zmienia się interwencję na deferypron. W przypadku braku tolerancji na deferypron wówczas jedyną alternatywą jest stosowana w formie wlewu deferoksamina. Deferyzyroks preferowany jest przez pacjentów ze względu na nieuciążliwy sposób dawkowania i podawania (jeden raz dziennie w formie doustnej). Głównymi argumentami za zmianą chelatora i/lub jego dawkowania są: zmiany stopnia obciążenia żelazem, brak tolerancji pierwszej linii leczenia, preferencje pacjenta i niesatysfakcjonujące *compliance* oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowych i związanego z nim podwyższenia ryzyka zgonu [9].

Poza terapią chelatującą pacjenci przeciążeni żelazem w wyniku wielokrotnych transfuzji powinni w codziennym życiu stosować określone zasady mające na celu zmniejszenie spożycia tego pierwiastka. Zmniejszeniu wchłaniania żelaza sprzyjają produkty mleczne, pokarmy o dużej zawartości błonnika oraz herbata. Nie należy spożywać surowych skorupiaków, które mogą zawierać bakterie zdolne nawet do spowodowania śmierci osób cierpiących na przeciążenie żelazem. Ponadto unikanie picia alkoholu i palenia tytoniu może pomóc zapobiec dalszemu wzrostowi stężenia żelaza [30].

### 3.1.2. Interwencja oceniana



### 3.1.2.1. Wskazania

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego *Exjade*<sup>®</sup>, deferazyroks wskazany jest w leczeniu:

- przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych;
- przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoxaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:
  - u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat;
  - u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi ( $< 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych;
  - u pacjentów z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych [41].

Przedmiotem analizy jest ocena efektywności preparatu *Exjade*<sup>®</sup> stosowanego doustnie u pacjentów pediatrycznych, z potwierdzonym przewlekłym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi, z talasemią beta, niedokrwistością sierpowato krwinkową, niedokrwistością aplastyczną (w tym zespół Diamonda – Blackfana, anemia Fanconiego), inną bardzo rzadką niedokrwistością wrodzoną, nabytą niedokrwistością hemolityczną lub zespołem mielodysplastycznym. Populacja ta jest zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego

programu lekowego, do których zaliczono: dzieci powyżej 2 roku życia i młodzież poniżej 18 roku życia, u których w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) doszło do przewlekłego obciążenia żelazem, a także u innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie, u których prowadzona jest terapia chelatująca rozpoczęta poniżej 18 roku życia oraz przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoxaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie [46]. W oparciu o opinię eksperta medycznego zastosowanie leczenia deferyazyrokssem w populacji pediatrycznej w ww. wskazaniach oparte jest o informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego *Exjade*<sup>®</sup> i uzasadnione gdy terapia chelatująca z wykorzystaniem deferoxaminy jest nieodpowiednia bądź przeciwwskazana [24].

### 3.1.2.2. Dawkowanie [41]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego *Exjade*<sup>®</sup> zaleca się, aby leczenie deferyazyrokssem rozpocząć po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg m.c.) koncentratu krwinek czerwonych lub, gdy istnieją dowody z obserwacji klinicznej potwierdzające występowanie przewlekłego obciążenia żelazem (np. stężenie ferrytyny w surowicy  $>1000$   $\mu\text{g/l}$ ). Dawki (w mg/kg m.c.) należy obliczyć, a następnie zaokrąglić do najbliższej wartości takiej, którą można podać w całych tabletkach.

Zalecana dawka początkowa preparatu *Exjade*<sup>®</sup> wynosi 20 mg/kg m.c. na dobę. U pacjentów, którzy wymagają zmniejszenia wysokiego stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują również ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg m.c. na miesiąc (w przybliżeniu  $>4$  jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów) można rozważyć podanie dawki początkowej 30 mg/kg m.c. na dobę. Natomiast u pacjentów, którzy otrzymują mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg m.c. na miesiąc (w przybliżeniu  $<2$  jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów) dawka początkowa może wynosić 10 mg/kg m.c. na dobę.

W przypadku pacjentów wcześniej skutecznie leczonych deferoxaminą, można rozważyć podanie preparatu *Exjade*<sup>®</sup> w dawce początkowej odpowiadającej połowie dawki deferoxaminy (np. u pacjenta otrzymującego deferoxaminę w dawce 40 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu - lub dawkę równoważną - można zmienić dawkę początkową produktu leczniczego *Exjade*<sup>®</sup> na 20 mg/kg mc. na dobę). Jeśli to spowoduje, że dawka dobową będzie mniejsza niż 20 mg/kg mc., odpowiedź pacjentów musi być monitorowana, a jeśli nie uzyskano wystarczającej skuteczności leczenia powinno być rozważone zwiększenie dawki.

Wielkość dawki podtrzymującej zależy od wyników okresowej kontroli stężenia ferrytyny w surowicy. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzać stopniowo, zmieniając jednorazowo o 5-10 mg/kg m.c., w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych. U pacjentów bez satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu dawek 30 mg/kg m.c. (np. ze stężeniami ferrytyny w surowicy stale utrzymującymi się powyżej 2500  $\mu\text{g/l}$  i nie wykazującymi tendencji spadkowej w miarę upływu czasu), można rozważyć podanie dawek do 40 mg/kg m.c. Nie zaleca się podawania wyższych dawek. U pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnęło wartości docelowe (zazwyczaj pomiędzy 500 a 1000  $\mu\text{g/l}$ ) należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 5 do 10 mg/kg m.c. pozwalające utrzymać stężenie

ferrytyny w surowicy w zakresie wartości docelowych. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia.

### **Dawkowanie u dzieci i młodzieży**

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 do 17 lat są takie same jak dla pacjentów dorosłych. Przy obliczaniu dawki uwzględniać należy zmiany masy ciała dzieci w czasie leczenia. U dzieci w wieku między 2 a 5 lat, ekspozycja na lek jest mniejsza niż u dorosłych. W tej grupie wiekowej mogą być konieczne większe dawki niż u dorosłych. Jednakże dawka początkowa powinna być taka sama jak u dorosłych, dostosowana do indywidualnych potrzeb. Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego *Exjade*<sup>®</sup> u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy.

Preparat *Exjade*<sup>®</sup> podaje się doustnie jeden raz na dobę na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Tabletki rozpuszcza się w wodzie lub soku (100 do 200 ml), aż do uzyskania jednolitej zawiesiny. Tabletek nie należy żuć ani połykać w całości.

#### **3.1.2.3. Przeciwwskazania**

Stosowanie preparatu *Exjade*<sup>®</sup> jest przeciwwskazane przy nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. laktoza jednowodna, krospowidon typu A, celuloza mikrokryształiczna, powidon, laurylosiarczan sodu, krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu). Przeciwwskazane jest stosowanie deferyazyroksu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirensu kreatyniny na poziomie <60 ml/min) oraz jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo, ponieważ bezpieczeństwo takiego leczenia skojarzonego nie zostało ustalone. Nie zaleca się stosowania preparatu *Exjade*<sup>®</sup> u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) [41].

Deferyazyroksu nie należy stosować także u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub ciężkim niedoborem laktazy. Podczas terapii chelatującej za pomocą deferyazyroksu nie powinno się jednocześnie stosować leków zobojętniających, zawierających glin [6].

#### **3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego *Exjade*<sup>®</sup>**

**Tabela 6**  
**Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat *Exjade*<sup>®</sup> [41]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Exjade
Postać farmaceutyczna	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej
Wygląd tabletek	Białawe, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i J 125 po drugiej stronie tabletki)
Zawartość opakowania	Blistry PVC/PE/PVD/A1 po 28, 84 lub 252 tabletek
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenia nr: EU/1/06/356/001, EU/1/06/356/002, EU/1/06/356/007
Kod ATC	V03AC03

28 sierpnia 2006 roku *Exjade*<sup>®</sup> otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w krajach Unii Europejskiej. Przedłużenie pozwolenia wydano 28 sierpnia 2011 roku [41].

W dniu 2 listopada 2005 r. preparat *Exjade*<sup>®</sup> (deferyroks) został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia przewlekłego przeciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych oraz pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 2 roku życia [44].

13 marca 2002 roku opublikowano decyzję COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) o uznaniu leku *Exjade*<sup>®</sup> za lek sierocy w terapii przewlekłego przeciążenia żelazem wymagającego leczenia chelatującego. Zgodnie z danymi producenta na terenie Unii Europejskiej liczba pacjentów nadmiernie obciążonych żelazem, kwalifikujących się do terapii chelatującej sięga 102 000 przypadków [45].

Lek zarejestrowany jest jako preparat o nazwie handlowej *Exjade*<sup>®</sup>. Podmiotem odpowiedzialnym za produkcję leku jest *Novartis Europharm Limited*.

### 3.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – deferyroksu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [54], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [55], *The All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [56], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [57], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [58], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [59], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [60] i *Haute Autorité de Santé* (HAS) [61].

Na stronie internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych odnaleziono dwa dokumenty dotyczące deferyroksu (sierocy produkt leczniczy *Exjade*<sup>®</sup>): pozytywną rekomendację Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadmiaru żelaza

w organizmie u dzieci przy wykorzystaniu produktu leczniczego deferyroks (*Exjade*<sup>®</sup>) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego w grupie pacjentów pomiędzy 2 a 18 rokiem życia (rekomendacja nr 2/2010 z dnia 18 stycznia 2010r.) [52] oraz stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM potwierdzające zasadność powyższej rekomendacji, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny produktu (stanowisko nr 5/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010r.) [53]. Uzasadnienie rekomendacji oparto o stwierdzenie, iż deferyroks charakteryzuje się podobną efektywnością kliniczną i profilem bezpieczeństwa do innych stosowanych w tym wskazaniu preparatów lecz jest podawany drogą doustną, co ma znaczenie przede wszystkim w populacji pediatrycznej.

Odnaleziono osiem rekomendacji leku *Exjade*<sup>®</sup> w leczeniu przewlekłego przeciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi u pacjentów z różnymi typami niedokrwistości. W siedmiu krajach wydano pozytywną rekomendację: w Polsce (AOTM), Szkocji (SMC), Walii (AWMSG), Francji (HAS), Kanady (CADTH) oraz Australii (PBAC) i Nowej Zelandii (PTAC). W Wielkiej Brytanii (NICE) decyzja odnośnie rekomendacji ma status zawieszony.

Odnalezione rekomendacje zagraniczne dotyczące deferyroksu (preparat *Exjade*<sup>®</sup>) w leczeniu pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi, zostały zebrane i krótko uzasadnione w poniższej tabeli.

Analiza problemu decyzyjnego deferyazyroksu (*Exjade*<sup>®</sup>) stosowanego u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

**Tabela 7.** Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące deferyazyroksu (preparat *Exjade*<sup>®</sup>) w leczeniu pacjentów przewlekłym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>The Scottish Medicines Consortium (SMC) [58]</b>	Szkocja/ 12 styczeń 2007	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem wynikającego z leczenia rzadkich nabytych lub dziedzicznych niedokrwistości wymagających powtarzających się transfuzji krwi	Pozytywna	Potwierdzona badaniami klinicznym skuteczność deferyazyroksu w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego przeładowania żelazem u pacjentów otrzymujących częste transfuzje krwi. Przeprowadzona analiza efektywności kosztowej wykazała opłacalność leczenia deferyazyroksem w porównaniu z deferoksaminą u pacjentów z talasemią $\beta$ i anemią sierpowato krwinkową.
<b>The Scottish Medicines Consortium (SMC) [58]</b>	Szkocja/ 12 styczeń 2007	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem wynikającego z terapii zespołów mielodysplastycznych w postaci częstych transfuzji krwi	Negatywna	Negatywna rekomendacja na podstawie tego, iż pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi, w których przebiegu pojawiająca się niedokrwistość wymaga częstych transfuzji krwi, stanowili niewielką grupę w populacji prób klinicznych oraz brak analiz ekonomiczne dla tej grupy pacjentów.
<b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [55]</b>	Wielka Brytania/ 14 kwiecień 2011	Leczenie przewlekłego przeciążenia żelazem z powodu częstych transfuzji krwi u pacjentów z major talasemią $\beta$ ( $>7\text{ml/kg/miesiąc}$ z krwinek czerwonych) $\geq 6$ roku życia oraz u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni deferoksaminą z innym typem anemii, w wieku 2-5 lat lub z major talasemią $\beta$ ( $<7\text{ml/kg/miesiąc}$ z krwinek czerwonych)	Pozytywna	Badania kliniczne wykazały iż skuteczność i bezpieczeństwo deferyazyroksu w populacji pacjentów zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem są nie gorsze niż deferoksaminy. Analiza kosztowa wykazała efektywność kosztową deferyazyroksu w porównaniu z deferoksaminą.
<b>Haute Autorité de Santé (HAS) [61]</b>	Francja/ 20 wrzesień 2006	Leczenie wtórnego przewlekłego przeciążenia żelazem z powodu częstych transfuzji krwi u pacjentów z major talasemią $\beta$ ( $>7\text{ml/kg/miesiąc}$ z krwinek czerwonych) $\geq 6$ roku życia oraz u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni deferoksaminą z innym typem anemii, w wieku 2-5 lat lub z major talasemią $\beta$ ( $<7\text{ml/kg/miesiąc}$ z krwinek czerwonych)	Pozytywna	W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano skuteczność w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem. Zaobserwowano również wysoce efektywny współczynnik skuteczności leczenia/bezpieczeństwo.

Analiza problemu decyzyjnego deferyazyroksu (*Exjade*<sup>®</sup>) stosowanego u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b> [60]	Kanada/ 19 kwiecień 2007	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem u pacjentów z transfuzjozależną niedokrwistością wieku $\geq 6$ roku życia oraz pacjentów z transfuzjozależną niedokrwistością wieku 2-5 lat, u których stosowanie deferoksaminy jest nieadekwatne lub przeciwwskazane	Pozytywna	Potwierdzona skuteczność obniżania poziomu żelaza u pacjentów z populacji docelowej. Mimo gorszego profilu bezpieczeństwa w porównaniu z deferoksaminą, deferyazyroks stanowi efektywną opcję terapeutyczną, min. z powodu wyższego compliance. Analiza efektywności kosztowej wykazała opłacalność leczenia deferyazyroksem.
<b>The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b> [56]	Walia/ 13 czerwiec 2008	Leczenie wtórnego przewlekłego przeciążenia żelazem z powodu częstych transfuzji krwi u pacjentów z major talasemią $\beta > (> 7\text{ml/kg/miesiąc z krwinek czerwonych}) \geq 6$ roku życia oraz u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni deferoksaminą z innym typem anemii, w wieku 2-5 lat lub z major talasemią $\beta (< 7\text{ml/kg/miesiąc z krwinek czerwonych})$	Pozytywna	Potwierdzona badaniami klinicznym skuteczność deferyazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem. Na podstawie przeprowadzonej analiza efektywności kosztowej stwierdzono opłacalność stosowania interwencji ocenianej.
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</b> [59]	Australia/ czerwiec 2006	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem u dorosłych, młodzieży i dzieci $\geq 6$ roku życia wynikającego z zaburzeniami erytropoezy oraz u dzieci w wieku 2-5 lat z zaburzeniami u których stosowanie deferoksaminy było nieefektywne lub jest przeciwwskazane	Pozytywna	Badania kliniczne wykazały iż skuteczność i bezpieczeństwo deferyazyroksu w populacji pacjentów zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem są nie gorsze niż deferoksaminy. Analiza kosztowa wykazała efektywność kosztową deferyazyroksu w porównaniu z deferoksaminą.
<b>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</b> [57]	Nowa Zelandia/ lipiec 2011	Leczenie potransfuzyjnego przewlekłego wtórnego przeciążenia żelazem u pacjentów z wrodzonymi lub nabytymi niedokrwistościami	Pozytywna	Efektywność kliniczną deferyazyroksu stwierdzono na podstawie prób klinicznych. Analiza ekonomiczna wykazała korzystny wpływ leczenia deferyazyroksem na budżet płatnika publicznego. Deferyazyroks jest efektywnym kosztowo lekiem chelatującym.



### 3.1.2.6. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.1.3. Interwencja alternatywna

Zgodnie z Wytycznymi AOTM [51], odnośnie oceny technologii medycznych (HTA), analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję odnośnie wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

Obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów przeładowanych żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi wykorzystuje się terapię chelatującą, której prowadzenie ma na celu obniżenie poziomu żelaza w organizmie zapobiegając i/lub zmniejszając toksyczne skutki podwyższonego stężenia tego pierwiastka w płynach ustrojowych i narządach [10].

[REDACTED]



- w diagnostyce – rozpoznanie nadmiernego gromadzenia żelaza lub glinu w organizmie.

### 3.1.3.1.1 Dawkowanie [43]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego *Desferal*<sup>®</sup> zaleca się, aby leczenie deferoxaminą rozpoczynać po pierwszych 10 do 20 transfuzjach lub, gdy stężenie ferrytyny w surowicy osiągnęło wartość 1000 ng/ml. Jeśli leczenie chelatujące rozpoczyna się przed ukończeniem 3 roku życia rozwój dziecka musi być dokładnie kontrolowany, a średnia dzienna dawka nie powinna przekraczać 40 mg/kg. Dawkowanie i sposób podania zaleca się ustalać indywidualnie i dostosowywać w czasie leczenia do nadmiaru żelaza w organizmie. Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę. W celu oceny odpowiedzi na leczenie chelatujące, początkowo można oznaczać codziennie dobowe wydalanie żelaza z moczem i oceniać reakcję na zwiększanie dawek leku *Desferal*<sup>®</sup>. Po ustaleniu odpowiedniej dawki leku, współczynnik wydalania żelaza z moczem może być określany w odstępach kilkutygodniowych. Alternatywnie, średnia dzienna dawka może być dostosowywana na podstawie wartości stężenia ferrytyny, tak aby utrzymywać wskaźnik terapeutyczny poniżej wartości 0,025 (np. średnia dobowa dawka mg/kg) preparatu *Desferal*<sup>®</sup> podzielona przez poziom ferrytyny w surowicy (mikrogramy/l). Zwykle przeciętna dobowo dawka wynosi od 20 do 60 mg/kg.

Pacjenci, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 2 000 ng/ml, powinni otrzymywać dawkę około 25 mg/kg/dobę. Pacjenci, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi od 2 000 do 3 000 ng/ml, powinni otrzymywać dawkę około 35 mg/kg/dobę. Pacjenci z większym stężeniem ferrytyny w surowicy mogą wymagać podania dawki do 55 mg/kg/dobę. Nie zaleca się częstego przekraczania średniej dawki dobowej 50 mg/kg z wyjątkiem przypadków, gdy istnieje konieczność bardzo intensywnego leczenia chelatującego u pacjentów, u których zakończył się wzrost. Toksyczność preparatu *Desferal*<sup>®</sup> zwiększa się gdy stężenie ferrytyny zmaleje poniżej 1 000 ng/ml. Pacjenci ci powinni podlegać szczególnie wnikliwej obserwacji i nie należy wykluczyć możliwości obniżenia całkowitej dawki tygodniowej. Podane dawki są średnimi dawkami dobowymi. Ponieważ większość pacjentów nie przyjmuje leku każdego dnia tygodnia, faktyczna wielkość dawki w danej infuzji różni się od średniej dawki dobowej, np. przy średniej dawce 40 mg/kg m.c./dobę ustalonej dla pacjenta otrzymującego infuzje 5 razy w tygodniu, dawka leku podczas każdej infuzji powinna wynosić 56 mg/kg m.c.

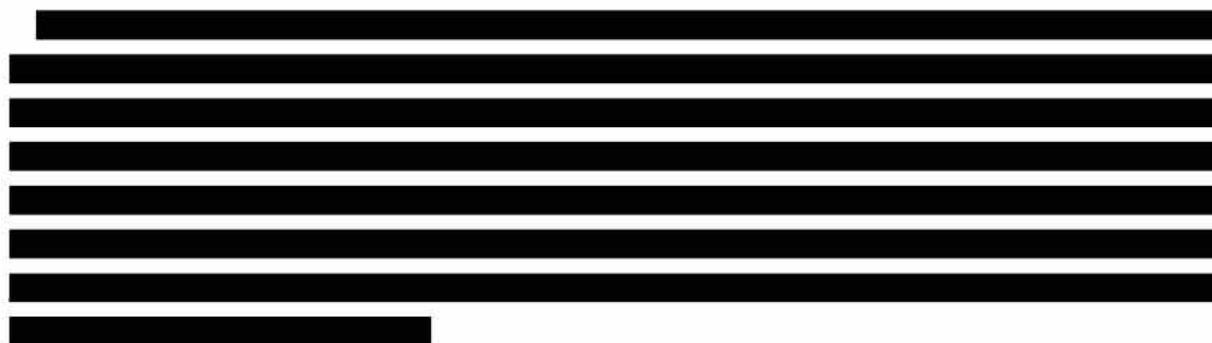
Nie należy podawać preparatu *Desferal*<sup>®</sup> w postaci szybkiego wstrzyknięcia podskórnego. Powolne podskórne podanie leku przy pomocy pompki infuzyjnej przez 8-12 godzin uważane jest za skuteczne i przede wszystkim wygodne dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie. U pacjentów źle znoszących infuzje podskórne można podać deferoxaminę w formie infuzji dożylniej w czasie transfuzji krwi. Roztworu zawierającego *Desferal*<sup>®</sup> nie należy wprowadzać bezpośrednio do worka z krwią lecz za pomocą łącznika umieszczonego poblizu wkłucia do żyły. W intensywnym leczeniu chelatującym można zastosować specjalny, implantowany dożylnie system. Infuzja dożylna jest wskazana u pacjentów, u których nie jest możliwa ciągła, infuzja podskórna oraz u pacjentów ze schorzeniami serca na skutek nadmiaru żelaza.

### 3.1.3.1.2 Przeciwwskazania [43]

Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu *Desferal*<sup>®</sup> jest stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną, z wyjątkiem, gdy możliwe jest odczulanie pacjenta.

### 3.1.3.2. Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [47] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.



W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe informacje o technologiach opcjonalnych oraz sposoby i ich finansowania (deferoksamina, defrypron) zaczerpnięte z „Bazy Informacji o lekach”.

**Tabela 8.**  
**Podstawowe informacje odnośnie technologii opcjonalnych (deferoksamina, defrypron) zaczerpnięte z „Informatora o lekach” z internetowej strony Ministerstwa Zdrowia (dane z dnia 10.05.2012 r. [62])**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i wielkość opakowania	Wysokość płatności świadczeniobiorcy
Desferoxamini mesilas	Desferal, proszek do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 0,5 g, 10 fiol.s.subs.	pełnopłatny
Deferipronum	Ferriprox, tabletki powlekane , 0,5 g, 100 tabl.	pełnopłatny

### 3.1.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [51] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądanym przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne

aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Ze względu na fakt, iż analizowane w niniejszym raporcie podstawowe punkty końcowe (stężenie żelaza w wątrobie, stężenie ferrytyny w surowicy krwi) są surogatami, przeszukano bazy informacji medycznej w celu odnalezienia badań potwierdzających ich związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono dowodów naukowych, które pozwoliłyby wykazać związek pomiędzy w/w surogatami a głównymi (twardymi) punktami końcowymi.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, parametrami wykorzystywanymi w monitorowaniu poziomu żelaza w organizmie w terapii chelatującej u pacjentów poddawanych częstym transfuzjom krwi z powodu takich chorób jak: talasemia beta, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistość aplastyczna (w tym zespół Diamonda – Blackfana, anemia Fanconiego), inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone, nabyta niedokrwistość hemolityczna lub zespoły mielodysplastyczne, są: ferrytyna w surowicy, biopsja wątroby i ocena ilości żelaza w tym organie, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wątroby i serca a także testy funkcjonowania narządów szczególnie narażonych na uszkodzenie w przeciążeniu żelazem (echokardiografia, ocena funkcji endokrynnych) [9, 13, 26 32, 33, 34, 35].

Z publikacji ██████████ zacytowano informacje, iż ocenę odpowiedzi pacjenta na leczenie chelatujące opiera się na monitorowaniu stężenia ferrytyny w surowicy krwi co 1 miesiąc. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stałemu zmniejszeniu poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia. Poza prowadzeniem dokumentacji i regularną oceną tendencji w wynikach badań stężenia ferrytyny w surowicy, należy w sposób ciągły monitorować ilości przetaczanego koncentratu krwinek czerwonych. Ponadto należy ocenić: czynność nerek – ocenić 2-krotnie przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia, parametry czynności wątroby – oceniać co miesiąc w trakcie leczenia a także badanie wzroku i słuchu – przed rozpoczęciem leczenia i co rok w trakcie leczenia [10].

W próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy głównej oceniano następujące typy punktów końcowych i surogatów:

- Stężenie żelaza w wątrobie (LIC);
- Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF);
- Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: *compliance*;
- *Satisfaction* i *convenience*;
- *Attendance*, *performance* i czas stracony na leczenie;
- dojrzałość fizyczna (wzrost i waga) i płciowa;
- rezygnacja z badania (w tym z powodu działań niepożądanych);
- działania niepożądane (ogółem i poważne);

- nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (stężenie kreatyniny w surowicy krwi >ULN, poziom ALT 5 x ULN);
- Ocena histologiczna wątroby w skali Ishaka;
- Ocena funkcji serca;
- Zgony.

Decyzję o uznaniu wyżej wymienionych parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

### **3.1.5. Typ badania**

Do analizy włączono badania z randomizacją (typ RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną oraz badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej i badanie retrospektywne.

Dane odnośnie bezpieczeństwa w tym dodatkowego bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej przedstawiono w oparciu o wyniki badań innych niż RCT np. wyniki badań postmarketingowych czy badań obserwacyjnych.

## 4. ZAŁĄCZNIK

### 4.1. Podsumowanie

**Tabela 9.**  
**Podsumowanie - schemat PICOS**

<b>Populacja</b>	Dzieci z przewlekłym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi, w przebiegu takich jednostek chorobowych jak: talasemia beta, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistość aplastyczna, inna bardzo rzadka niedokrwistość wrodzona, nabyta niedokrwistość hemolityczna lub zespół mielodysplastyczny.
<b>Interwencje</b>	Deferazyroks (Exjade®).
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deferoksamina</li> </ul>
<b>Efekty zdrowotne</b>	<b>Skuteczność</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stężenie żelaza w wątrobie (LIC);</li> <li>▪ stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF);</li> <li>▪ ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance</i>;</li> <li>▪ zadowolenie z leczenia (<i>satisfaction</i>) i wygoda/łatwość w stosowaniu (<i>convenience</i>);</li> <li>▪ frekwencję dzieci w szkole (<i>attendance</i>) i ich osiągnięcia (<i>performance</i>) oraz czas stracony na leczenie</li> </ul>
	<b>Bezpieczeństwo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dojrzałość fizyczna (wzrost i waga) i pociowa;</li> <li>▪ rezygnacja z badania (w tym z powodu działań niepożądanych);</li> <li>▪ działania niepożądane (ogółem i poważne);</li> <li>▪ nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (stężenie kreatyniny w surowicy krwi &gt;ULN, poziom ALT 5 x ULN);</li> <li>▪ ocena histologiczna wątroby w skali Ishaka;</li> <li>▪ ocena funkcji serca;</li> <li>▪ zgony</li> </ul>
<b>Typ badania</b>	Randomizowane badania kliniczne z aktywnym komparatorem oraz badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej i badanie retrospektywne

## 5. SPIS TABEL

<b>Tabela 1. Poziomy obciążenia wątroby żelazem [9] .....</b>	<b>19</b>
<b>Tabela 2. Poziomy obciążenia serca żelazem [9] .....</b>	<b>20</b>
<b>Tabela 3. Rozpoznanie przeciążenia żelazem, kryteria rozpoczęcia leczenia chelatującego oraz docelowy poziom ferrytyny.....</b>	<b>20</b>
<b>Tabela 4. Charakterystyka leków chelatujących [2, 9, 33] .....</b>	<b>23</b>
<b>Tabela 5. Zalecenia dotyczące stosowania leczenia chelatującego w obciążeniu żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi.....</b>	<b>24</b>
<b>Tabela 6 Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat <i>Exjade</i><sup>®</sup> [41] .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 7. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące deferazyroksu (preparat <i>Exjade</i><sup>®</sup>) w leczeniu pacjentów przewlekłym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi .....</b>	<b>31</b>
<b>Tabela 8. Podstawowe informacje odnośnie technologii opcjonalnych (deferoksamina, defrypron) zaczerpnięte z „Informatora o lekach” z internetowej strony Ministerstwa Zdrowia (dane z dnia 10.05.2012 r. [62]) .....</b>	<b>36</b>
<b>Tabela 9. Podsumowanie - schemat PICOS.....</b>	<b>39</b>



## 6. PIŚMIENNICTWO

1. Raghupathy R., Manwani D., Little J., Iron Overload in Sickle Cell Disease, *Advances in Hematology*, vol 2010;1-9.
2. Agarwal M.B., Deferasirox: oral, once daily iron chelator – an expert opinion, *Indian Journal of Pediatrics*, 2010, vol 77-February; 185-191.
3. VanOrden H., Hagemann T., Deferasirox – An Oral Agent for Chronic Iron Overload, *The Annals of Pharmacotherapy*, 2006, June, vol 40; 1110-1117.
4. Korsak J., Poprzetoczeniowe przeciążenie żelazem, *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2011, tom XXX, nr 177, 177-180.
5. Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T. i wsp. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int. J. Hematol.* 2008; 88: 7-17.
6. Matysiak M., Deferyzyroks (*Exjade*<sup>®</sup>) w terapii chelatującej u dzieci, *Hematologia* 2011, tom 2., nr 1, 83-87
7. Greenberg P.T. et al., Myelodysplastic Syndromes – Clinical Practice Guidelines In Oncology, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2011; 9:30-56.
8. Romiszewski M., Gołębiowska-Staroszczyk S., Adamowicz-Salach A., Siwicka A., Matysiak M., Zastosowanie leczenia chelatującego w terapii przeładowania żelazem u dziewczynki z niedokrwistością *Diamonda-Blackfana* – opis przypadku, *Borgis - Nowa Pediatria* 4/2011, s. 90-94.
9. Ho P.J., Tay L., Lindeman R., Catley L., Bowden D.K., Australian Guidelines for the assessment of iron overload and iron chelation in transfusion-dependent thalassaemia major, sickle cell disease and other congenital anaemias, *Internal Medicine Journal* 2011, 41, 516-524.
10. Matysiak M., Kowalczyk J.R., Postępowanie w stanach nadmiaru żelaza w organizmie, rozdział II *Onkohematologia dziecięca – co nowego?*, Kowalczyk J.R., Cornetis, Wrocław 2009, wydanie 2. <http://cornetis.pl/pliki/fragmenty/onkohematologia.pdf>
11. List A.F. Iron overload in myelodysplastic syndromes; diagnosis and management. *Cancer Control*. 2010; 17: (supl.): 2-8.
12. Nielsen P., Gunther U., Durken M., Serum ferritin in iron overload and liver damage: Correlation to body iron stores and diagnostic relevance, *J Lab Clin Med* 2000, 135: 413-418.
13. Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. *The Thalassemia International Federation Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia 2nd Revised Edition*. 2008.
14. Anemia Institute for Research & Education and the Thalassemia Foundation of Canada. *Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada*. 2009.
15. National Institutes of Health National Heart Lung and Blood Institute. *The Management of Sickle Cell Disease*. 2002, <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/100/basics/epidemiology.html>.
16. Szczeklik A. red., *Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna* 2011.
17. Suzuki T., et al., Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes, *International Journal of Hematology*, 2008; 88: 30-35.

18. International Association of Sickle Cell Nurses and Physician Assistance, Nursing Practice Guidelines: Care of the Patients with Sickle Cell Disease and Iron Overload, 2008.
19. Pfeilstocker M., Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: evidence-based rationale and comparison of guidelines, Magazine of European Medical Oncology, 2010, vol.3:11-15.
20. Zdebska E., Krawcewicz A., Burzyńska B., Sychalska J., Kościelak J., Pierwszy przypadek homozygotycznej postaci  $\beta$ -talasemii w Polsce, Acta Haematologica Polonica 2006, 37, nr 1, 99-106.
21. Albrecht-Stanisławska K., Adamowicz-Salach A., Zdebska E., Matysiak M., Talasemie – dotąd mało znana przyczyna niedokrwistości u dzieci w Polsce, Pediatr Pol 2006; 81 (11): 828-833.
22. Kaczorowska-Hać B., Balcerska A., Zdebska E., Wlazłowska M., Talasemia beta u dzieci z województwa pomorskiego, Medycyna Wieku Rozwojowego, 2007, XI, 1, 69-72.
23. [Redacted]
24. [Redacted]
25. Zdebska E., Krawcewicz A., Adamowicz-Salach A., Jackowska T., Tejza B., Strojny W., Kuliszkiwicz-Janus M., Mokras U., Kościelak J.:  $\beta$  -Talasemia w Polsce. I. Mutacje śródziemnomorskie, Polski, polski merkurusz lekarski, 2006, XX, 115, 53-56.
26. Gattermann N., Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transusional iron overload, International Journal of Hematology, 2008, 88:24-29.
27. New Medicine Report – Deferasirox, Post Suffolk D&TC, NHS, <http://www.suffolkextranet.nhs.uk/Home/MedicinesManagement/DrugsandTherapeuticsCommittee/NewDrugReports/tabid/966/ItemId/83/Default.aspx>.
28. Klasyfikacja chorób ICD-10 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>.
29. <http://www.irondisorders.org/Websites/idi/files/Content/854286/iron.infuse.inject.pdf>.
30. The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc., Nadmierne obciążenie żelazem wskutek wielokrotnych transfuzji krwi u osób z zespołem mielodysplastycznym. Podręcznik dla pacjentów, wydanie II, 2007 <http://www.mds-foundation.org/pdf/iron-polish.pdf>.
31. Galanello R., Origa R., Beta-thalassemia, Orphanet Journal of Rare Disease 2010, 5:11.
32. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, *et al.* Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica*. 2008; 93: 741-52.
33. United Kingdom Thalassaemia Society. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 2008.
34. Anemia Institute for Research & Education and the Thalassaemia Foundation of Canada. Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassaemia in Canada. 2009.
35. Greenberg P.T. *et al.*, Myelodysplastic Syndromes – Clinical Practice Guidelines In Oncology, Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2011; 9:30-56.
36. Louw VJ., *et al.*, Guidelines for the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS) in South Africa, South Africa Med. Journal 2011; 101:900-906.
37. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia In the UK, rozdz.7. Iron Load – monitoring and Treatment, 2008, str. 27-37.



57. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
58. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>.
59. <http://www.health.gov.au>
60. <http://www.cadth.ca>
61. <http://www.has-sante.fr>
62. <http://www.bil.aptek.pl>
63. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
64. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
65. <http://www.medicijnkosten.nl/>
66. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
67. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
68. [http://asiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication?kieli=en](http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en)
69. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
70. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
71. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
72. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
73. [http://recherche-search.gc.ca/s\\_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S\\_08D4T.1ct57n=form](http://recherche-search.gc.ca/s_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S_08D4T.1ct57n=form)

■ Dane odnośnie refundacji preparatu *Exjade*<sup>®</sup> udostępnione przez producenta Firmę ■