



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny
urzędowej zbytu leku Exjade (deferazyroks)
250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021
500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045
we wskazaniu: leczenie doustne stanów
nadmiaru żelaza w organizmie**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-7/2012

Data ukończenia: wrzesień 2012

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names of authors]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted]	TAK – 20.07.2012	NIE	TAK
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	TAK – 26.07.2012	NIE	TAK
[Redacted]	TAK – 30.07.2012	NIE	TAK
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	NIE	-	-

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

[Redacted names of other persons/entities]

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. alanine aminotransferase)
ANC	bezwzględna liczba białych krwinek (ang. absolute neutrophil count)
AST	aminotransferaza asparaginowa (ang. aspartate aminotransferase)
AUC	pole pod krzywą (ang. area under the curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. – <i>Confidence Interval</i>)
CRD	Center for Reviews and Dissemination
DBA	niedokrwistość Diamonda – Blackfana (ang. Diamond-Blackfan anemia)
DFO	deferoksamina (ang. deferoxamine)
DSX	deferazyroks (ang. deferasirox)
dw	sucha masa (ang. dry weight)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT	intention-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System
Jadad	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LIC	stężenie żelaza w wątrobie (ang. liver iron concentration)
MD	średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe) (ang. – <i>Mean Difference</i>)
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndrome)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCHTA	The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
NHS	National Health Service
NNH	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 korzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NOS	kwestionariusz do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych (ang. The Newcastle-Ottawa Scale)
p.o	doustnie (ang. <i>per os</i>)
PP-1	primary efficacy population
PP-2	secondary efficacy population
pts	pacjenci
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*)

SAEs poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

SBU Statens beredning för medicinsk utvärdering

SF poziom ferrytyny w surowicy krwi (ang. serum ferritin level)

SOC System Organ Class

SQUID magnetyczny susceptometr (ang. Superconducting Quantum Interference Device)

Technologia technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

ULN górna granica normy (ang. upper limit of normal)

Ustawa o refundacji Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

WZW wirusowe zapalenie wątroby

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	16
Lek został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu przez FDA:	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	22
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	22
Cytaty z AKL Wnioskodawcy:.....	22
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	34
3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności.....	39
3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	42
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	43
4. Ocena analizy ekonomicznej	45
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	45
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	47
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	51
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	52
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	54
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	55

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	55
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	60
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	60
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	64
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	65
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	66
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	66
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	69
9.1. Rekomendacje kliniczne	69
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	75
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	77
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	79
11. Opinie ekspertów.....	80
12. Kluczowe informacje i wnioski	81
13. Źródła.....	87
14. Załączniki	93

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:
Novartis Poland Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road Horsham West Sussex,
RH12 5AB Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:
Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Deferoksamina (Desferal) – Novartis Pharma GmbH, Niemcy
2. Deferypron (Ferriprox®) – Apotex Europe Limited, Irlandia

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 04.06.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30.05.2012 r., pismo znak MZ-PLA-460-12525-180/KKU/12, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Exjade (deferazyroks):

- tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabletek, EAN: 5909990613021
- tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabletek, EAN: 5909990613045, w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie”.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o objęcie refundacją dwóch z sześciu zarejestrowanych produktów (kodów EAN). Dla wskazanych wyżej dawek (250 mg i 500 mg) nie objęto wnioskiem opakowań 84 tabletki, ponadto wniosek nie obejmuje dawki 125 mg – 28 tabletek i 84 tabletki.

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

[Redacted content]

W dniu 10.07.2012 r. pismem znak AOTM-OT-4351-7(7)/AKP_TI/2012 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388). W dniu 10.07.2012 r. Ministerstwo Zdrowia wezwało firmę Novartis Poland Sp. z o.o. pismem znak MZ-PLR-460-15616-2/BR/12 do uzupełnienia przedłożonych analiz i poinformowało o zawieszeniu biegu terminu na rozpatrzenie wniosku. W dniu 03.08.2012 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało pismem znak MZ-PLA-460-16088-5/KKU/12 uzupełnienie przesłane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. do wniosku o objęcie refundacją leku Exjade:

[Redacted content]

W dniu 08.08.2012 r. pismem znak AOTM-OT-4351-7(23)/TI/2012 poinformowano Ministra Zdrowia o dalszym występowaniu niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań określonych w

rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, w związku z czym w dniu 09.08.2012 r. Ministerstwo Zdrowia ponownie wezwało firmę Novartis Poland Sp. z o.o. pismem znak MZ-PLR-460-15615-2/BR/12 do uzupełnienia przedłożonych analiz i poinformowało o ponownym zawieszeniu biegu terminu na rozpatrzenie wniosku. W piśmie MZ zawarto następującą informację:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 20.08.2012 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało pismem znak MZ-PLA-460-16088-8/KKU/12 kolejne uzupełnienie przesłane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. do wniosku o objęcie refundacją leku Exjade:

[Redacted text block]

W piśmie przewodnim firmy Novartis Poland Sp. z o.o., którym firma przekazała MZ uzupełnienie analiz, podmiot odpowiedzialny zamieścił następujące wyjaśnienia:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Niniejsza analiza weryfikacyjna nie obejmuje wskazania Z94.8 „transplantacja innego narządu lub tkanki” ze względu na nieumieszczenie go przez podmiot odpowiedzialny we wniosku refundacyjnym i w przedłożonych raportach HTA.

W dniu 05.07.2012 r. pismem znak AOTM-OT-4351-7(6)/TI/2012 zwrócono się z prośbą do Narodowego Funduszu Zdrowia o przekazanie danych dotyczących rozpoznania E83.1 i rozpoznań współistniejących według wykazu zamieszczonego w projekcie programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie”. Fundusz przekazał do Agencji powyższe dane w dniu 27.07.2012 r. pismem znak NFZ/CF/DSOZ/2012/076/0757/W/19056/RBT z dnia 24.07.2012 r.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK Nr 5/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 2/2010 z dnia 18 stycznia 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci przy wykorzystaniu produktu leczniczego deferazyroks (EXJADE) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, w grupie pacjentów pomiędzy 2 i 18 rokiem życia, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny produktu.*</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Deferazyroks charakteryzuje się podobną efektywnością kliniczną i profilem bezpieczeństwa do innych stosowanych w tym wskazaniu preparatów, ale jest stosowany doustnie, co ma znaczenie przede wszystkim w populacji pediatrycznej. Nie uzasadnia to jednak zdecydowanie wyższej od komparatorów ceny preparatu. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada przychyliła się do wniosku o utworzenia programu zdrowotnego w populacji dzieci, ale pod warunkiem znacznego obniżenia ceny deferazyroksu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci przy wykorzystaniu produktu leczniczego deferazyroks (Exjade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego, w grupie pacjentów pomiędzy 2 a 18 rokiem życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Deferazyroks charakteryzuje się podobną efektywnością kliniczną i profilem bezpieczeństwa do innych stosowanych w tym wskazaniu preparatów lecz jest podawany drogą doustną. Proponowana terapia chelatująca żelazo poprawi jakość życia pacjentów, u których codzienne iniekcje nie są możliwe do zrealizowania przez długi okres czasu. Droga podania produktu leczniczego w proponowanym schemacie leczenia nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci stanowi istotny czynnik dający przewagę terapii defereazyroksem nad standardową terapią chelatującą. Poprzez mniej uciążliwy sposób podania leku zwiększa się prawdopodobieństwo stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, co wpływa na efektywność terapii. Poprawie ulegną rezultaty stosowania terapii. Terapia ograniczy tempo narastania powłok u chorych i w konsekwencji wpłynie na ich długość życia. Oprócz poprawy jakości życia, terapia ograniczy tempo narastania nadmiaru żelaza w organizmie, spowalniając tym samym występowanie konsekwencji przeładowania ustroju pacjenta żelazem, polegających na upośledzeniu okresu rozwojowego organizmu i prowadzących do kalectwa i przedwczesnej śmierci. Szczególne znaczenie terapia chelatująca ma dla pacjentów w okresie rozwojowym, gdyż od jej prawidłowego prowadzenia zależy czas wystąpienia objawów ubocznych związanych z nadmiarem żelaza w organizmie oraz ich zasięg i ciężkość, co bezpośrednio przekłada się na długość życia chorych. Ograniczenie częstości występowania i nasilenia powłok przewlekłego obciążenia żelazem wpłynie na zmniejszenie ogólnych kosztów leczenia tych chorych. Realizacja wnioskowanej terapii w ramach programu zdrowotnego umożliwi skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Agencja Oceny Technologii Medycznych **nie wypowiedała** się dotychczas w sprawie technologii alternatywnych (deferoksaminy i deferypronu).

2.4. Problem zdrowotny

Według analizy Wnioskodawcy [REDACTED]

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

„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 [Raghupathy 2010, Agarwal 2010, VanOrden 2006]. 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. (...) [Korsak 2011, Kohgo 2008, Matysiak 2011]. (...) Przetoczenie preparatów krwi pacjentom z ciężkimi niedokrwistościami jest postępowaniem ratującym im życie, przyczyniającym się jednak do zachwiania metabolizmu żelazem przez dostarczenie dodatkowego żelaza do organizmu biorcy. (...) Zgodnie z definicją problemu zdrowotnego najczęstszą przyczyną przeciążenia żelazem są wielokrotne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) (...). Do chorób wymagających przeprowadzania częstych transfuzji krwi zalicza się: ciężkie postaci talasemii, niedokrwistość sierpowatokrwinkową, niedokrwistość aplastyczną, niedokrwistości hemolityczne czy zespoły mielodysplastyczne.”

Epidemiologia

Tabela 2. Epidemiologia wg stanowisk eksperckich i publikacji zamieszczonych w analizach wnioskodawcy

Jednostka chorobowa	Polska			Świat
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Talasemia beta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niedokrwistość aplastyczna			[REDACTED]	[REDACTED]
Anemia Fanconiego				[REDACTED]
Zespół Diamonda-Blackfana				[REDACTED]
Niedokrwistość mikrosfrecytarna			[REDACTED]	
enzymopatia			[REDACTED]	
Przewlekła niedokrwistość (choroby nowotworowe)			[REDACTED]	
Niedokrwistość hemolityczna				
Zespół mielodysplastyczny		[REDACTED]		[REDACTED]

Tabela 3. Populacja docelowa programu lekowego wg opinii eksperckich

Ekspert	Populacja docelowa objęta programem lekowym (wersja programu załączona do wniosku refundacyjnego preparatu Exjade)	Populacja docelowa objęta programem lekowym (wersja zaakceptowana przez MZ z dnia 03.05.2012)*
Eksperci poproszeni przez AOTM o opinie		
[REDAKTOWANE]	-	150 – 240
[REDAKTOWANE]	-	100 – 130 (W tym 50 pacjentów wymagających leczenia stanów nadmiaru żelaza w okresie około przeszczepowym)
[REDAKTOWANE]	70 - 80 **	-
Ekspert współpracujący z podmiotem odpowiedzialnym przy szacowaniu populacji docelowej		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* program rozszerzono o rozpoznanie Z94.8 w porównaniu do wersji programu załączonej do wniosku refundacyjnego preparatu Exjade
** z treści opinii wynika, że ekspert nie uwzględnił pacjentów z rozpoznaniem Z94.8

Tabela 4. Liczba sprawozdanych świadczeń dla rozpoznania E83.1.

Grupa wiekowa	Liczba sprawozdawanych świadczeń dla rozpoznania głównego ICD-10 E83.1 w podziale na rozpoznania współistniejące ICD-10 (D46.*, D55.*, D56.*, D56.1, D57*, D61*, D64*, Z94.8)	Liczba sprawozdawanych świadczeń dla rozpoznania głównego ICD-10 E83.1 w podziale na inne rozpoznania współistniejące
Rok 2010		
> 2 rż. ≤ 18 rż.	0	26
> 18 rż.	3	299
Rok 2011		
> 2 rż. ≤ 18 rż.	2	25
> 18 rż.	4	252

Dane na podstawie pisma NFZ z dnia 24.07.2012;

Tabela 5. Liczba sprawozdanych świadczeń w 2010 i 2011 dla rozpoznań głównych ICD-10.

Grupa wiekowa	D46* zespoły mielodysplastyczne	D55* niedokrwistość spowodowana zaburzeniami enzymatycznymi	D56* talasemia	D56.1 talasemia beta	D57* zaburzenia połączone z sierpowato-krwinkowością	D61* inne niedokrwistości aplastyczne	D64* inne niedokrwistości	Z94.8 transplantacja innego narządu lub tkanki
Rok 2010								
> 2 rż. ≤ 18 rż.	47	43	71	15	7	425	1 434	90
> 18 rż.	3 417	117	19	3	36	1 318	43 922	334
Rok 2011								
> 2 rż. ≤ 18 rż.	22	17	87	16	5	252	311	53
> 18 rż.	2 200	122	18	6	34	1 049	44 222	329

Dane na podstawie pisma NFZ z dnia 24.07.2012;

W oparciu o dane nadesłane przez NFZ pismem z dnia 24.07.2012, dotyczącym liczby sprawozdanych świadczeń w 2010 i 2011 dla rozpoznań głównych ICD-10: (D46.*, D55.*, D56.*, D57.*, D61.*, D64.*) oraz E83.1 i rozpoznań współistniejących, (ze względu na brak informacji o liczbie pacjentów z powyższym rozpoznaniem kwalifikujących się do leczenia chelatującego), weryfikacja poprawności oszacowanej w bia populacji docelowej wydaje się niemożliwa.

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) [Agarwal 2010, ICD-10]. Do przyczyn wystąpienia wtórnego przeładowania żelazem można zaliczyć: stosowanie preparatów żelaza oraz powtarzane lub bardzo obfite przetoczenia krwi. (...) 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 (...) 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 bledność 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. (...) 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 [IRON, MSF 2007].”

Obraz kliniczny

„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). (...) 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) [Korsak 2011, Matysiak 2011, Galanello 2010]. 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. (...) 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 [Korsak 2011, Matysiak 2011, Matysiak 2009]. U chorych, którzy rozpoczynają przewlekłe leczenie krwią w dzieciństwie, najwcześniejsze 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 [Korsak 2011]. Uszkodzenie narządów w wyniku przeładowania organizmu żelazem jest zazwyczaj poprzedzone zmianą niektórych parametrów laboratoryjnych [Matysiak 2011].”

Diagnostyka

„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) [Ho 2011, Nielsen 2000, Gattermann 2008, UKTS 2008, AIRETFC 2009, Greenberg 2011].”

Leczenie i cele leczenia

„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 [Agarwal 2010, Matysiak 2009, Porter 2009, Capellini 2008].”

Przebieg naturalny i rokowanie

„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 przelyku 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 włącznie 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 [Kohgo 2008, Matysiak 2011, Matysiak 2009, MSF 2007]. 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 [MSF 2007, SCCCAT 2008]. 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 [Matysiak 2009].”

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	EXJADE 250 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej; białawe, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i J 250 po drugiej stronie tabletki); 28 tabletek w blistrach, EAN 5909990613021 EXJADE 500 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej; białawe, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i J 500 po drugiej stronie tabletki); 28 tabletek w blistrach, EAN 5909990613045
Substancja czynna	deferazyroks
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi, i nie powoduje stałego zmniejszenia stężeń tych metali w surowicy.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	<i>centralna</i>
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	28.08.2006
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	28.08.2006
Wnioskowane wskazanie	Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Dawka początkowa Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego EXJADE to 20 mg/kg mc. na dobę. Można rozważyć podanie dawki początkowej 30 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy wymagają zmniejszenia zwiększonego stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują również ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu >4 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów). Można rozważyć podanie dawki początkowej 10 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy nie wymagają zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują także mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu <2 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów).</p> <p>Dawka podtrzymująca Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki produktu leczniczego EXJADE co 3 do 6 miesięcy w zależności od tendencji w stężeniu ferrytyny w surowicy. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzać stopniowo, zmieniając ją jednorazowo o 5 do 10 mg/kg mc., w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem). U pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu dawek 30 mg/kg mc. (np. ze stężeniami ferrytyny w surowicy stale utrzymującymi się powyżej 2500 µg/l i nie wykazującymi tendencji spadkowej w miarę upływu czasu), można rozważyć podanie dawek do 40 mg/kg mc. U pacjentów leczonych dawkami większymi niż 30 mg/kg mc., po uzyskaniu kontroli choroby (np. gdy stężenia ferrytyny w surowicy utrzymują się poniżej wartości 2500 µg/l i wykazują tendencję spadkową w miarę upływu czasu), należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 5 do 10 mg/kg mc. U pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnęło wartości docelowe (zazwyczaj pomiędzy 500 a 1000 µg/l) należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 5 do 10 mg/kg mc., 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.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) Zalecenia dotyczące dawkowania u osób w podeszłym wieku są takie same jak opisano powyżej.</p> <p>Dzieci i młodzież Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 do 17 lat są takie same jak dla pacjentów dorosłych. Obliczając dawkę leku należy uwzględnić zmiany masy ciała dzieci w czasie. U dzieci w wieku między 2 a 5 lat, ekspozycja na lek jest mniejsza niż u dorosłych (patrz punkt 5.2). W tej grupie wiekowej mogą być konieczne większe dawki niż u dorosłych. Jednakże dawka początkowa powinna być taka sama jak dla dorosłych, dostosowana do indywidualnych potrzeb. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego EXJADE u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy. Brak dostępnych danych.</p> <p>Nie badano produktu Exjade u pacjentów z <i>zaburzeniami czynności nerek</i>, jest on przeciwwskazany u pacjentów z klirensiem kreatyniny <60 ml/min, nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy znacząco zmniejszyć, a następnie stopniowo zwiększać do poziomu 50%. U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.</p> <p>Sposób podawania Do podania doustnego. Produkt leczniczy EXJADE musi być przyjmowany raz na dobę na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Tabletki rozpuszczają się w wyn ku rozmieszania w szklance wody, soku pomarańczowego lub jabłkowego (100 do 200 ml), aż do uzyskania jednolitej zawiesiny. Po zażyciu zawiesiny wszelkie resztki leku należy ponownie rozpuścić w niewielkiej ilości wody lub soku i wypić. Tabletek nie należy żuć ani połykać w całości.</p>
Wskazanie zarejestrowane	<p>Produkt leczniczy EXJADE jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.</p> <p>Produkt leczniczy EXJADE jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoxaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyn ku częstych transfuzji krwi (≥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 wyn ku 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.
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo, ponieważ bezpieczeństwo takiego leczenia skojarzonego nie zostało ustalone. Pacjenci z klirensiem kreatyniny <60 ml/min.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK (stan nadmiarów żelaza w organizmie wymagający terapii chelatującej)

Lek został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu przez FDA:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Nie wskazano

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 9. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (E.083.1)
Cel programu	Zapobieganie uszkodzeniu tkanek i niewydolności narządów spowodowanych nadmiarem żelaza w organizmie poprzez: <ul style="list-style-type: none"> • usunięcie żelaza podanego podczas transfuzji; • zmniejszenie istniejącego obciążenia żelazem u dzieci poddawanych częstym transfuzjom krwi i masy erytrocytarnej; • prewencję akumulacji żelaza mającą na celu utrzymania stałego stężenia żelaza we krwi. Zmniejszenie śmiertelności w młodym wieku chorych transfuzjozależnych; Poprawa jakości życia chorych.
Kryteria włączenia do programu	Wiek 2-18 lat; pacjenci z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym częstymi transfuzjami krwi (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych); pacjenci, u których prowadzona jest terapia chelatująca rozpoczęta poniżej 18 r.ż.; pacjenci z przeciwwskazaniem do stosowania deferoksaminy ze schorzeniami: D46 - zespoły mielodysplastyczne, D55 – niedokrwistości hemolityczne, D56 – talasemia beta, D57 – niedokrwistość sierpowatokrwińkowa, D61 – niedokrwistości aplastyczne (zespół Diamonda-Blackfana, anemia Fanconiego), D64 – inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte, Z94.8 –transplantacja innego narządu lub tkanki
Kryteria wyłączenia z programu	Nadwrażliwość na deferazyroks (lub jakąkolwiek substancję pomocniczą); jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo; pacjenci z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min; pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (aktywność aminotransferaz wątrobowych przekraczająca 5 razy górną granicę normy; pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktory, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy/galaktozy lub ciężkim niedoborem laktazy; jednoczesne stosowanie z produktami zobojętniającymi zawierającymi glin.
Dawkowanie i sposób podawania	<u>Leczenie początkowe:</u> 20 mg/kg m.c. na dobę; u pacjentów wymagających obniżenia stężenia żelaza w organizmie i otrzymujących jednocześnie > 14 ml koncentratu krwinek czerwonych(kkc)/kg m.c. można rozważyć 30 mg/kg m.c. na dobę; u pacjentów niewymagających obniżenia stężenia żelaza w organizmie i otrzymujących < 7 ml kkc/kg m.c. na dobę.; u pacjentów leczonych dotychczas skutecznie deferoksaminą można rozważyć dawkę odpowiadającą połowie dotychczasowej dawki deferoksaminy. <u>Leczenie podtrzymujące:</u> dawkę należy stopniowo zmieniać jednorazowo o 5 do 10 mg/kg m.c. pod kontrolą stężenia ferrytyny w surowicy krwi; nie zaleca się podawania dawek powyżej 30 mg/kg m.c.; w przypadku zmniejszenia stężenia ferrytyny < 500 mcg/l rozważyć przerwanie leczenia; dawkę można zmniejszyć o 10 mg/kg m.c. jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się do < 90 ml/min i/lub stęż. kreatyniny w surowicy podczas dwóch kolejnych wizyt zwiększy się do wartości powyżej górnej granicy normy odpowiedniej do wieku pacjenta; przerwać leczenie jeśli po zmniejszeniu dawki wystąpi zwiększenie stęż. kreatyniny w surowicy $>33\%$ powyżej wartości przed leczeniem...
Monitorowanie leczenia	Ciągłe monitorowanie ilości przetaczanego kkc; badania laboratoryjne: podmiotowe i przedmiotowe (m.c, wys.), co 1 mies: morfologia z rozmazem, parametry biochemiczne krwi, stężenie ferrytyny, bo moczu, co 1 tydz: stęż. kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny, co 3 mies: EKG, co 6 mies.: stęż. horm. TSH, ft4, co 1 rok: obj. Wątroby i śledziony USG lub TK, bad. Okulistyczne, dna oka, bad. Stuchu, bad. Kardiol + ECHO serca, bad. Endokrynolog., kontrola m.c, wzrostu i rozwoju seksualnego pacjenta, w razie potrzeby kontrola dodatkowych wskaźników czynności kanalików nerkowych.
Kryteria zakończenia udziału w programie	Stężenie ferrytyny spadnie < 500 mcg/l; jeśli po zmniejszeniu dawki stężenie kreatyniny zwiększy się $> 33\%$ powyżej wartości przed leczeniem lub klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy; wystąpienie stałego progresywnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy, którego nie można przypisać innym czynnikom; jeżeli stężenie ferrytyny ulegnie stałemu zmniejszaniu < 500 mcg/l

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia nadmiernego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, 2010	Terapia deferoksaminą (I linia leczenia) lub deferazyroksem (II linia leczenia) u chorych z przeładowaniem żelazem spowodowanym przetaczaniem KKCz i którzy mogą z tego leczenia odnieść korzyść.
	Fundacja Zespołu Mielodysplastycznego, 2009	Deferazyroks, deferoksamina i deferypron.
Świat	Thalasemia International Federation, 2008	Deferoksamina, deferypron, deferazyroks (> 2 r.ż. (FDA), > 6 r.ż. (EMA))
	MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload, 2007	Deferazyroks, deferoksamina, deferypron
Australia	Ho 2011	Deferazyroks – II linia leczenia (4-6 r.ż), deferazyroks lub deferoksamina - I linia leczenia (> 6 r.ż)
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2006	Deferazyroks
Austria	MDS Platform of the Austrian Society of Haematology and Oncology, 2008	Deferoksamina – I linia leczenia, deferazyroks – II linia leczenia, deferypron – III linia leczenia
Francja	Prescrire, 2007	Deferoksamina - leczenie I linii Deferypron - leczenie II linii Deferazyroks - leczenie III linii
Hiszpania	Generalitat de Catalunya Departament de Salut, 2007	Deferazyroks – I linia leczenia pacjentów > 6 r.ż. z talasemią beta oraz II linia leczenia u pacjentów w wieku 2-5 lat z innymi niedokrwistościami, II linia leczenia u pacjentów z beta talasemią homozygotyczną lub innymi typami anemii. Deferoksamina - I linia leczenia.
	Remacha 2012	Deferazyroks – I linia leczenia u pacjentów > 6 r.ż. oraz II linia leczenia u pacjentów > 2 r.ż.
Holandia	College voor zorgverzekeringen, 2006	Deferazyroks u pacjentów > 6 r.ż. z beta talasemią oraz w wieku 2-5 lat z innymi niedokrwistościami w przypadku braku reakcji na leczenie deferoksaminą .
Irlandia	Health Service Executive, 2011	Deferazyroks, deferoksamina i deferypron u pacjentów w wieku 12-18 lat z anemią sierpowatą.
Japonia	Suzuki 2008	Deferazyroks w leczeniu niedokrwistości aplastycznej.
Niemcy	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2010	Pacjentom z przeciążeniem żelazem w wyniku: 1) anemii sierpowatej oraz niedokrwistości Diamonda-Blackfana zaleca się a. < 3r.ż.: terapię deferazyroksem lub deferoksaminą b. > 3r.ż.: terapię deferoksaminą - leczenie I linii c. terapię deferazyroksem - leczenie II linii 2) Innych rzadkich rodzajów anemii wymagających transfuzji krwi, w tym wrodzona anemia dyserytropoetyczna, niedokrwistość Franconiego : a. deferoksamina - leczenie I linii b. deferazyroks - leczenie II linii
USA	Fred Hutchinson Cancer Research Center and Seattle Cancer Care Alliance, 2012	Deferazyroks, deferoksamina w przypadku gdy nie można przeprowadzić flebotomii po przeszczepie.
	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2012	Deferazyroks, deferoksamina.
	National Guideline Clearinghouse, 2011	Terapia chelatowa z zastosowaniem deferoksaminy lub deferazyroksu w leczeniu wtórnego przeciążenia żelazem u pacjentów z anemią dyserytropoetyczną lub chroniczną anemią hemolityczną

	American Association for the Study of Liver Disease, 2011	Terapia chelatowa z zastosowaniem deferoksaminy lub deferazyroksu w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem pacjentów z objawami dyserytropoetycznymi lub chroniczną niedokrwistością hemolityczną .
Wielka Brytania	East Lancashire Medicines Management Board, 2012	Deferazyroks – I linia leczenia u pacjentów > 6 r.ż. z beta talasemią, II lub III linia leczenia u pacjentów w wieku 2-5 lat z beta talasemią homozygotyczną, II lub III linia leczenia u pacjentów z beta talasemią i innymi rzadkimi typami anemii.
	National Health Service, 2012	Deferazyroks – II linia leczenia (pacjenci 2-5 lat), I linia leczenia (> 5 r.ż) obok deferoksaminy i deferypronu .
	National Institute for Health and Clinical Excellence	Deferazyroks u pacjentów z beta talasemią major > 6 r.ż. (I linia), oraz 2-5 lat z beta talasemią major i innymi anemiami (II linia), deferoksamina (I linia).
	Greater Manchester Medicines Management Group, 2011	Deferazyroks – I linia leczenia (> 6 r.ż. z beta talasemią heterozygotyczną (major)), II linia leczenia (> 2 r.ż.). Deferoksamina – I linia leczenia
	Marsh 2009	Deferazyroks, deferoksamina u pacjentów z anemią aplastyczną.
	North Trent cancer Network, 2009	Deferazyroks, deferoksamina, deferypron u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, talasemią i anemią sierpowatą.
Włochy	Italian Society of Hematology, 2008	Deferazyroks – II linia leczenia, deferoksamina - I linia leczenia u pacjentów < 6 r. ż..

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[Redacted]	Brak odpowiedzi	Desferal gorzej tolerowany. Wyłącznie podaż podskórna.	Desferal gorzej tolerowany. Wyłącznie podaż podskórna.	Wydaje się, że podaż doustna Exjade.	Deferazyroks, deferoksamina
[Redacted]	Podawanie deferoksaminy (skuteczność i możliwość leczenia ograniczona ze względu na wymagający i niedogodny sposób podawania leku), deferoksaminą leczeni są pojedynczy pacjenci (dzieci i dorośli). Można przyjąć, że najprawdopodobniej brak jest aktywnego leczenia tych pacjentów w Polsce.	Deferoksamina we wlewach podskórnych do podawania przez 5-7 dni w tygodniu przez około 8-12 godzin dziennie. Uciążliwość terapii deferoksaminą powoduje, że pacjenci przerywają bądź nie podejmują leczenia chelatującego. W praktyce tą metodą leczenia są w Polsce nieliczni pacjenci. Wprowadzenie doustnej terapii chelatującej przyczyni się do poprawy zdrowia pacjentów z nadmiarem żelaza, zmniejszy jego chorobowość. W chwili obecnej nie ma innego sposobu leczenia poza deferoksaminą, nie jest dostępna inna terapia doustna.	Deferoksamina we wlewach podskórnych do podawania przez 5-7 dni w tygodniu przez około 8-12 godzin dziennie.	W chwili obecnej jedynym doustnym preparatem dostępnym w Polsce w leczeniu stanów nadmiaru żelaza w organizmie jest deferazyroks (Exjade). Preparat ten zapewnia skuteczną terapię chelatującą o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa jak również umożliwia prawidłowe stosowanie się pacjentów do zaleceń prowadzącego lekarza dzięki doustnej postaci leku.	Obecnie wytyczne dotyczące leczenia chelatującego (stanów nadmiaru żelaza w organizmie) u dzieci są w opracowaniu.
[Redacted]	Podawanie deferoksaminy we wlewach podskórnych 5-7 razy w tygodniu				Rekomendowane jest podawanie deferoksaminy oraz, w określonych przypadkach- deferazyroksu

Według analizy wpływu na budżet przygotowanej przez podmiot odpowiedzialny, deferoksamina jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach hospitalizacji.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Deferoksamina (Desferal)	„() Na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz danych sprzedażowych, wykorzystanych w analizie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, ustalono, że w Polsce terapię chelatującą u pacjentów z nadmiarem żelaza, na skutek odbywanych transfuzji krwi, prowadzi się przede wszystkim przy zastosowaniu deferoksaminy (preparat Desferal®). Zgodnie z opisem projektu programu terapeutycznego, standardem w leczeniu chelatującym od 40 lat jest podawanie deferoksaminy [PPL]. () W oparciu o przeanalizowane informacje na temat standardów leczenia przeciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji preparatów krwi, po uwzględnieniu wytycznych AOTM oraz dostępnych badań klinicznych, adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji (deferazyroks w postaci preparatu Exjade®) jest inny lek chelatujący, deferoksamina (DFO) stosowana w postaci podskórnych wlewów.”	Wybór zasadny, zgodny z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia stanów nadmiaru żelaza

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy odniesiono się do następujących przeglądów systematycznych:

Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease (Review), Cochrane. Database. Syst. Rev. 2010; CD007477

Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia (Review), Cochrane. Database. Syst. Rev., 2012; CD007476

McLeod C, Fleeman N, Kirkham J, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation, Health Technology Assessment 2009; Vol. 13: No. 1

Cytaty z analizy klinicznej wnioskodawcy:

Wymienione powyżej opracowania wtórne spełniają formalne wymogi przeglądu systematycznego. Nie spełniają wszystkich predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej (PICO) w postaci braku odrębnych wyników dla populacji pediatrycznej. Odnaleziono przeglądy uwzględniono jednak w niniejszej dyskusji ze względu na przedstawienie wyników dla poszerzonej populacji (populacja ogółem: dzieci i dorośli), które analizowano w rozdziale Dodatkowe dane na temat skuteczności klinicznej DSX. Wyniki te stanowią dodatkowe źródło wiarygodnych informacji na temat analizowanej interwencji co jest szczególnie istotne w przypadku chorób rzadkich.

W odnalezionych przeglądach analizowano m.in. efektywność kliniczną deferazyroksu w leczeniu potransfuzyjnego przeciążenia organizmu żelazem u chorych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (Meerpohl 2010), talasemią (Meerpohl 2012) oraz różnymi niedokrwistościami (McLeod 2009) w porównaniu z deferoksaminą i/lub placebo.

Wyniki efektywności deferazyroksu w leczeniu przeciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi, opublikowane w odnalezionych przeglądach są zbieżne z uzyskanymi w niniejszej analizie. Skuteczność DSX w obniżeniu stężenia żelaza w wątrobie oraz poziomu ferrytyny w surowicy krwi jest zbliżona do efektów terapeutycznych wywołanych przez deferoksaminę. W przeglądzie Meerpohl 2012, w którym badano również poziom satysfakcji pacjentów z leczenia, stwierdzono iż zadowolenie chorych z terapii DSX jest, w sposób statystycznie istotny, wyższe w porównaniu z DFO.

Profil działań niepożądanych przedstawiony w analizowanych przeglądach jest zbieżny z wynikami dodatkowej analizy bezpieczeństwa i został określony, jako dobrze tolerowany przez pacjentów z potransfuzyjnym nadmiernym przeciążeniem żelazem w przebiegu różnych typów niedokrwistości

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Cytaty z analizy klinicznej Wnioskodawcy:

„Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTM 2009]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (...) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [2];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa. (...)

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Cytaty z AKL Wnioskodawcy:

„Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano deferazyroks stosowany u dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (Medical Subject Headings) i Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment;
 - CRD (Center for Reviews and Dissemination), złożoną z:
 - DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects);
 - NHS EED (NHS Economic Evaluation Database);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database;

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews);
- inne przeglądy doniesień (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

(...) W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. (...)

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
 - SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);

- NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);
- CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
- INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
- rejstry badań klinicznych: <http://www.clinicaltrial.gov>


Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

(...) Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono dnia 04-05.04.2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). (...) Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM). Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [3]. (...) Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych. (...) Kryteria włączenia przeglądów systematycznych do dyskusji były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO. W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne.”

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja		nieadekwatna populacja: - niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego; - populacja pacjentów dorosłych powyżej 18 roku życia;	W projekcie programu lekowego w wersji uzgodnionej z MZ dodano rozpoznanie Z94.8 „transplantacja innego narządu lub tkanki”, które nie znajdowało się w kryteriach włączenia do przeglądu
Interwencja	deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej	nieadekwatna interwencja: sposób podawania leku, dawka leku, współistniejące terapie;	-
Komparatory	deferoksamina podawana podskórną na drodze infuzji;		-
Punkty końcowe	stężenie żelaza w wątrobie (LIC), stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF), ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance</i> , ocena satysfakcji pacjentów pediatrycznych z leczenia (<i>satisfaction</i>) oraz wygoda/latwość stosowania preparatu (<i>convenience</i>), szkolna frekwencja dzieci (<i>attendance</i>) oraz ich osiągnięcia (<i>performance</i>), 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.	nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;	-
Typ badań	<i>head-to-head</i> typu RCT. W przypadku niezidentyfikowania porównań typu <i>head to head</i> dla zdefiniowanej powyżej populacji, w celu uzyskania pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa zdecydowano się na włączenie do analizy odnalezionych badań klinicznych bez grupy kontrolnej	badania wtórne.	-
Inne kryteria	-	-	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
Cappellini 2006 (II A) Cappellini 2006 Cappellini 2007 Cappellini 2011 (dot. fazy extension) Aydinok 2010, Kattamis 2005 (abstrakt konferencyjny) Cappellini 2004 (abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	RCT, niezaslepienie typu open-label, wieloosrodkowe, liczba ośrodków: 65 z 12 krajów, typu non-inferiority, okres obserwacji 52 tygodnie, faza extension 5 lat, analiza ITT niezachowana, dwa ramiona, 2 pkt w skali Jadad	deferazyroks (DSX) doustnie w postaci zawiesiny raz dziennie na pół godziny przed śniadaniem (7 dni w tygodniu). Dawka: 5, 10, 20 lub 30 mg/kg dziennie deferoksamina (DFO) powolna podskórna infuzja, trwająca 8 – 12 h (5 dni w tygodniu). Dawka: 20-60 mg/kg dziennie (Pacjenci z LIC < 7 mg Fe/g dw leczenia wcześniej DFO mogli stosować dawkę przyjmowaną przed rozpoczęciem badania)	Kryteria włączenia: 52 tyg. okres obserwacji <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 2. roku życia zdiagnozowana talasemia beta major z przewlekłym obciążeniem żelazem z powodu transfuzji krwi (LIC \geq 2 mg Fe/g dw) przynajmniej 8 transfuzji krwi rocznie pisemna zgoda na udział w badaniu stosowanie 2 efektywnych metod antykoncepcji (kobiety o potencjale rozrodczym); Faza extension: <ul style="list-style-type: none"> Zakończony udział w badaniu III fazy (Cappellini 2006) nad deferazyroksem dla 12-miesięcznego okresu obserwacji (core phase), (zdiagnozowana talasemia beta major) U dziewcząt, które przeszły menarche (określenie oznaczające wystąpienie u dziewcząt pierwszej miesiączki) oraz u kobiet aktywnych seksualnie stosowanie podwójnej antykoncepcji pisemna zgoda na udział w badaniu Kryteria wykluczenia: 52 tyg. okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> ALT >250 U/l (w ciągu roku przed włączeniem do badania); przewlekła postać WZW typu B; aktywna postać WZW typu C; pozytywny wynik testu na HIV w wywiadzie stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy współczynnik białko/kreatynina w moczu > 0,5 mg/mg; zespół nerczycowy niekontrolowane nadciśnienie tętnicze wydłużony skorygowany odstęp QT infekcja układowa na 10 dni przed włączeniem do badania zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz inne schorzenia towarzyszące uniemożliwiające prawidłowe wchłanianie leków przyjmowanych doustnie inne zaburzenia uniemożliwiające zastosowanie terapii deferazyroksem lub deferoksaminą okulistyczne powikłania terapii chelatującej w wywiadzie; niedostateczna odpowiedź na deferoksaminę; niestosowanie się do zalecanej terapii Faza extension: <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w ciąży lub karmiące piersią Pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń lekarza (compliance) w przypadku wcześniejszych terapii lub, u których stwierdzono takie podejrzenie 	Wiek: 9-47 (DSX), 9-96 (DFO) Rasa: DSX: biała (88,9%) , Afroamerykanin (0,7%), Azjata (3,0%), inna (7,4%); DFO: biała (86,6%) , Afroamerykanin (0,3%), Azjata (3,4%), inna (9,7%) Liczebność grup: DSX: 296, DFO: 290	<ul style="list-style-type: none"> Stężenie żelaza w wątrobie (LIC); Poziom ferrytyny w surowicy (SF); Działania niepożądane; Rezygnacje z udziału w badaniu; Zgony; Dojrzałość fizyczna Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> Działania niepożądane; Rezygnacje z udziału w badaniu;

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
<p>Vichinsky 2006 (II A)</p> <p>Vichinsky 2006</p> <p>Vichinsky 2008a</p> <p>Vichinsky 2008b</p> <p>Vichinsky 2005 (abstrakt)</p> <p>Vichinsky 2011 (dot. fazy extension)</p> <p>CICL670A0109E1 (dot. fazy extension)</p> <p>NCT01090323 (dot. fazy extension)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>RCT, niezaślepienie typu open-label, wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 44, okres obserwacji: 52 tygodnie, faza extension: 5 lat, analiza ITT niezachowana, dwa ramiona, 3 pkt w skali Jadad</p>	<p>DSX doustnie w postaci zawiesiny raz dziennie na pół godziny przed śniadaniem (7 dni w tygodniu). Dawka: 5, 10, 20 lub 30 mg/kg dziennie</p> <p>DFO Powolna podskórna infuzja, trwająca 8 – 12 h (5 dni w tygodniu). Dawka: 20-60 mg/kg d ziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 52 tyg. okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 2 roku życia anemia sierpowatokrwinkowa; nadmiar żelaza w wyniku powtarzanych transfuzji krwi regularne transfuzje krwi lub transfuzje sporadyczne, jeśli pacjenci otrzymali \geq 20 jednostek krwinek czerwonych; poziom ferrytyny w surowicy \geq 1000 μg/l; LIC \geq 2 mg Fe/g dw w przypadku prostych transfuzji oraz \geq 5 mg Fe/dw w przypadku transfuzji wymiennych pisemna zgoda na udział w badaniu. Dozwolona była terapia beta-blokerami lub inhibitorami konwertazy angiotensyny, podobnie jak wcześniejsze terapie chelatujące. <p>Faza extension:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy ukończyli 52-tygodniowe badanie podstawowe Vichinsky 2006 oceniające deferazyroks (core phase); poziom stężenia ferrytyny \geq 500 ng/ml Zdolność do przestrzegania wszystkich związanych z badaniem procedur, dyscypliny terapeutycznej, testów i badań laboratoryjnych U dziewcząt, które przeszły menarche (określenie oznaczające wystąpienie u dziewcząt pierwszej miesiączki) oraz u kobiet aktywnych seksualnie stosowanie efektywnej (podwójnej) metody antykoncepcji, lub przebycie klinicznie udokumentowanej całkowitej histerekтомii i/lub owariektomii, podwiązanie jajowodów lub brak menstruacji z powodu bycia w okresie postmenopauzalnym przez co najmniej 12 miesięcy Pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 52 tyg. okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy; białkomoczn (współczynnik białko/kreatynina w moczu \geq 0,5 mg/mg potwierdzony w trakcie 2 wizyt) aktywna postać WZW typu B lub C; blok przedsionkowo-komorowy, II lub III stopnia wydłużenie odstępu QT; terapia digoksyną lub lekami o podobnym działaniu okulistyczne powikłania terapii chelatującej <p>Faza extension</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom stężenia ferrytyny w surowicy krwi przekraczający stosowną do wieku górną granicę normy (ULN) w czasie tygodnia poprzedzającego włączenie do badania Pacjenci z ALT=500 U/l w czasie tygodnia poprzedzającego włączenie do badania Kobiety w ciąży lub karmiące piersią Pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń lekarza (compliance) w przypadku wcześniejszych terapii lub, u których stwierdzono takie podejrzenie Potwierdzona zaćma lub utrata słuchu wskutek terapii chelatującej żelazem w okresie 4 tygodni przed baselina Pacjenci stosujący ocenianą w badaniu interwencję w okresie 4 tygodni przed lub miejscową terapię w okresie 7 dni przed pierwszą wizytą (baseline). 	<p><u>Wiek:</u> 3-54 (DSX), 3-51 (DFO), <u>Rasa:</u> core phase: DSX: Kaukaska (6,1%), Czarna (89,4%), inna (4,5%); DFO: Kaukaska (4,8%), Czarna (93,7%), inna (1,6%) <u>Extension:</u> DSX: Kaukaska (5,9%), Czarna (90,3%), inna (3,8%) <u>Liczebność grup:</u> DSX: 132 (52 tyg. okres obserwacji), 185 (faza extension), DFO: 63</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stężenie żelaza w wątrobie (LIC); Poziom ferrytyny w surowicy (SF); Działania niepożądane; Rezygnacje z udziału w badaniu Ocena stopnia dojrzałości fizycznej i płciowej <u>Bezpieczeństwo:</u> Działania niepożądane; Rezygnacje z udziału w badaniu

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
ESCALATOR (IV C) Taher 2009 Taher 2010 Taher 2008 (dot. fazy extension, abstrakt konferencyjny) Taher 2008a (dot. fazy extension) C1CL670A2402E1 (dot. fazy extension) NCT00171301 (dot. fazy extension) Taher 2011 (wtórne) (dot. fazy extension) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	Nierandomizowane, prospektywne, typu open-label bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe: 6 ośrodków zlokalizowanych na Środkowym Wschodzie, okres obserwacji 1 rok, core phase +> 1 rok faza extension, 2,8 lat (mediana)	DSX podawany raz dziennie Dawka początkowa: 20 mg/kg/dzień Modyfikacja dawki w krokach 5-10 mg/kg/d	<u>Kryteria włączenia:</u> 52 tyg. okres obserwacji <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 2 roku życia zdiagnozowana talasemia beta major z przewlekłym obciążeniem żelazem z powodu transfuzji krwi wcześniejsza monoterapia deferoxaminą lub deferypronom lub terapią skojarzoną tych dwóch leków przy: wykazanej nieakceptowanej toksyczności względem deferoxaminy, słabej odpowiedzi pomimo zachowanego compliance dla DFO, udokumentowanym braku compliance przy stosowaniu <50% przepisanych dawek DFO w poprzednim roku; przeciwwskazaniu do stosowania DFO; LIC \geq 2 mg Fe/g suchej masy oraz SF \geq 500 ng/ml adekwatna waga (9,4 kg u stosujących dawki 20 mg/kg/d) pacjenta by otrzymywać najmniejsze tabletki leku pisemna zgoda na udział w badaniu. Faza extension <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczne badanie ESCALATOR nad deferazyroksem (core phase) z talasemią beta major) U dziewcząt, które przeszły menarche (określenie oznaczające wystąpienie u dziewcząt pierwszej miesiączki) oraz u kobiet aktywnych seksualnie stosowanie efektywnej metody antykoncepcji lub przebiecie klinicznie udokumentowanej całkowitej histerektomii i/lub owariektomii, lub podwiązanie jajowodów pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 52 tyg. okres obserwacji <ul style="list-style-type: none"> średni poziom ALT > 300 U/l; przewlekła postać WZW typu B; aktywna postać WZW typu C z otrzymywanym leczeniem; poziom kreatyniny w surowicy przekraczający górną granicę normy; znaczący białkomocz; zespół nerczycowy; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; choroby systemowe (sercowo-naczyniowe, nerkowe, wątrobowe) jakiegokolwiek stany medyczne mogące oddziaływać na absorpcję, rozkład, metabolizm i wydzielenie deferazyroksu; leczenie z zastosowaniem badanego preparatu w ciągu ostatnich 4 tygodni; nadużywanie leków lub alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy w wywiadzie; niestosowanie się do zaleconej terapii lub protokołu (niepewni pacjenci, brak współpracy) stwierdzone w wywiadzie. Faza extension <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; Pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń lekarza (compliance) w przypadku wcześniejszych terapii lub, u których stwierdzono takie podejrzenie odnośnie protokołu badania ESCALATOR (core phase i extension). 	<u>Wiek:</u> 2-15 <u>Rasa:</u> Kaukaska (36,4%), Orientalna (50,6%), inna (13,0%) <u>Liczebność grup:</u> 162	<ul style="list-style-type: none"> Stężenie żelaza w wątrobie (LIC); Stężenie ferrytyny w surowicy krwi Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance i persistence</i> Satisfaction i convenience Attendance, performance i czas stracony na leczenie zgony Rezygnacje z badania Działania niepożądane, Ocena dojrzałości fizycznej i piciowej <u>Bezpieczeństwo:</u> Rezygnacje z badania Działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
<p>NCT 00235391 (IV C) NCT 00235391 CICL670A2203</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Nierandomizowane, prospektywne, typu open-label bez grupy kontrolnej, czas trwania leczenia mediana 30 tyg, maks. 104 tyg.</p>	<p>DSX: Dawkowanie dostosowane do masy ciała uczestnika</p> <p>Zalecana początkowa dawka dobową DSX: 20 mg/kg m.c. W przypadku mniejszej liczby transfuzji dawka DSX = 10 mg/kg oraz w przypadku znacznej liczby transfuzji mogła zostać zwiększona do 30 mg/kg</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 2 roku życia; • Udokumentowane wrodzone zaburzenie krwinek czerwonych (np. talasemia beta major, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistości aplastyczne tj. zespół Diamonda – Blackfana oraz inne niedokrwistości wrodzone); • Niemożność właściwego stosowania wcześniejszego leczenia zatwierdzonym lekiem chelatującym z powodu: udokumentowane <i>non-compliance</i> (zdefiniowane jako przyjęcie mniej niż 50% przepisanych dawek odpowiedniego leku chelatującego w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania), przeciwwskazań, niedopuszczalnej toksyczność przyjmowanego leku i/lub słaba odpowiedź na leczenie mimo prawidłowego jego przestrzegania; • Przyjęcie co najmniej 20 transfuzji krwi; • Wartość ferrytyny w surowicy ≥ 1000 $\mu\text{g/L}$ na początku badania; • Możliwość stosowania wszystkich przewidzianych w badaniu procedur medycznych, leków oraz kryteriów oceny; • Stosowanie podwójnej antykoncepcji (w przypadku kobiet o potencjale rozrodczym); • Pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie innym lekiem chelatującym niż oceniana interwencja tj. DSX (leczenie innym lekiem chelatującym musiało zostać przerwane co najmniej 24h przed włączeniem do badania); • Pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do innego trwającego badania klinicznego sponsorowanego przez firmę Novartis dotyczącego ocenianej interwencji oraz którzy byli w zasięgu badanego ośrodka; • Pacjenci, którzy wykazywali nietolerancję (nie dopuszczalne działanie niepożądane) terapii DSX we wcześniejszym leczeniu; • Poziom kreatyniny w surowicy przekraczający górną granicę normy; • ALT ≥ 500 U/L w okresie skryningu; • Wystąpienie na 4 tygodnie przed włączeniem do badania katarakty związanej z terapią chelatującą lub utratą słuchu; • Ciąża lub matki karmiące piersią; • Pacjenci stosujący ocenianą w badaniu interwencję w okresie do 4 tygodni przed włączeniem do badania lub miejscową terapię w okresie 7 dni przed pierwszą wizytą 	<p><u>Wiek:</u> 3,48-13,48 <u>Liczebność grup:</u> DSX (2-6 r ż): 97, DSX (6-12 rż): 200, DSX (12-16 rż): 172</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie ferrytyny w surowicy krwi • Zgony • Rezygnacje z badania • Działania niepożądane, Bezpieczeństwo: • Rezygnacje z badania • Działania niepożądane,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
<p>EPIC (IV C) Cappellini 2010 Filosa 2009 (abstrakt)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Nierandomizowane, prospektywne, typu open-label bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe, czas leczenia 52 tyg</p>	<p>DSX początkowa dawka dobową DSX: 20 mg/kg m c. (dla pacjentów otrzymujących 2-4 jednostek koncentratu krwinek czerwonych miesięcznie). Początkowa dawka DSX 30 mg/kg m c. była zalecana u pacjentów otrzymujących częstsze transfuzje natomiast dawka DSX 10 mg/kg m c. u pacjentów wymagających rzadszych transfuzji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 2 roku życia; • Przeladowanie żelazem w wyniku częstych transfuzji (niezależnie od pierwotnej choroby: talasemia beta major, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistości aplastyczne tj. zespół Diamonda – Blackfana oraz inne niedokrwistości wrodzone definiowane jako stężenie ferrytyny we krwi ≥ 1000 ng/ml lub mniejsze niż 1000 ng/ml w przypadku udokumentowanych wielokrotnych transfuzji (udokumentowane > 20 transfuzji lub przyjęcie 100 ml/kg masy ciała koncentratu krwinek czerwonych); • Potwierdzone za pomocą R2 MRI stężenie żelaza w wątrobie ≥ 2 mg/g suchej masy; • Pacjenci pediatryczni o masie ciała wystarczającej by móc przyjąć najmniejszą dostępną dawkę leku (to jest 125 mg). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT ≥ 300 U/L w okresie skryningu; • Niekontrolowane, systemowe nadciśnienie; • Stężenie kreatyniny we krwi ponad normę; • Zespół nerczycowy w wywiadzie; • Toksyczność oczna w leków chelatujących w wywiadzie; • Choroby systemowe: sercowo-naczyniowe, nerkowe lub wątrobowe; • Jakikolwiek zabieg chirurgiczny lub inna procedura medyczna mogąca wpłynąć na wchłanianie się deferazyroksu; • Przyjmowanie leków o działaniu systemowym lub stosowanych w chorobach tropikalnych, będących przedmiotem badań klinicznych, odpowiednio na 4 tygodnie lub 7 dni przed włączeniem do badania; • Uzależnienie od narkotyków lub alkoholu udokumentowane na 12 miesięcy przed włączeniem do badania; • Nie stosowanie się do zaleceń lekarskich (brak compliance) podczas wcześniejszych terapii. 	<p>Wiek: 2-15 Liczebność grup: 421</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie ferrytyny w surowicy krwi • Rezygnacje z badania • Działania niepożądane <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezygnacje z badania • Działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
Galanello 2006 (IV C) Galanello 2006 Piga 2004 (abstrakt) Piga 2008 (faza extension, abstrakt) NCT00390858 (faza extension) C/CLE70A0106E1 (faza extension) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	Wieloośrodkowe (4 ośrodki) badanie II fazy, bez randomizacji i bez zaślepienia (typu open-label), czas leczenia 48 tyg, faza extension 5 lat	DSX Tabletki 250 mg do sporządzania zawiesiny doustnej raz dziennie; Dawka początkowa: 10 mg/kg/d; Średnia dawka leku: 11,3 mg/kg/d; mediana: 10,3 (zakres 9,1; 17,7) Faza extension DSX 250 mg do sporządzania zawiesiny doustnej raz dziennie; Dawka początkowa: 10 mg/kg/d; Średnia dawka leku: 26,3 mg/kg/d (dzieci) i 27,8 mg/kg/d (młodzież)	<u>Kryteria włączenia:</u> •Pacjenci w wieku od 2 do 17 lat; • Talasemia beta (major) , zależna od transfuzji krwi; •Wcześniejsza terapia deferoksaminą w średniej dawce 20-60 mg/kg/dzień przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania; •Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF) ≥ 1000 ng/ml (potwierzone w co najmniej 2 badaniach) lub stężenie żelaza w wątrobie (LIC) $\geq 2,5$ mg Fe/g suchej masy, oba parametry mierzone w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia; Pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> •Aktywna postać WZW typu B lub C (markery: HBeAg, HBsAg lub HBc-IgM, HCVAb+, HCV RNA+); •Poziom transamina z ponad pięciokrotnie przekraczający górną granicę normy; •Stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy.	<u>Wiek:</u> 2-17 <u>Liczoność grup:</u> DSX (2-12 r.ż.): 20, (12-17 r.ż.): 20, (2-17 r.ż.): 40	•Stężenie żelaza w wątrobie •Stężenie ferrytyny w surowicy krwi •Rezygnacje z badania •Działania niepożądane, •Dojrzałość fizyczna i płciowa <u>Bezpieczeństwo:</u> •Rezygnacje z badania •Działania niepożądane
Aydınok 2012 (IV C) Aydınok 2012 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	obserwacyjne badanie retrospektywne, wieloośrodkowe: 4 ośrodki na terenie Turcji, niezaslepienie, czas leczenia: DSX: co najmniej 12 mies., mediana 2,29 lat, DFO: 2,75 lat (mediana)	DSX Dawka początkowa: 20 mg/kg/d, raz dziennie, 7 dni w tygodniu; Dostosowanie dawki w krokach 5-10 mg/kg/d w zakresie od 0 do 40 mg/kg/d w oparciu o poziomy ferrytyny w surowicy i markery bezpieczeństwa DFO 25-35 mg/kg/d w postaci 8-12h podskórnych infuzji, 5 dni w tygodniu; (dawki modyfikowane do 50 mg/kg/d w oparciu o poziomy ferrytyny w surowicy i markery bezpieczeństwa)	<u>Kryteria włączenia:</u> •rekrutację dzieci dowolnej płci w wieku do 5 lat, u których wykonywano ponad 8 transfuzji rocznie, oraz u których niezbędne było zastosowanie terapii chelatującej żelazo (wskazany deferazyroks lub dereroksamina jako terapia pierwszej linii przez okres co najmniej 12 miesięcy) w oparciu o poziom stężenia ferrytyny w surowicy krwi (≥ 1000 $\mu\text{g/l}$) •talasemia beta major <u>Kryteria wykluczenia:</u> •pacjenci, którzy zmienili leczenie pierwszej linii na inny lek wiążący żelazo; •lub u których wstrzymano leczenie z jakiegokolwiek powodu (np. transplantacja komórek macierzystych).	<u>Wiek:</u> 1,2-5,9 (DSX), 1,3-5,9 (DFO), <u>Liczoność grup:</u> DSX: 71, DFO: 40	•Stężenie ferrytyny w surowicy krwi •Działania niepożądane, •Wzrost i dojrzałość płciowa <u>Bezpieczeństwo:</u> Działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
<p>Jeong 2010 Jeong 2010 (abstrakt konferencyjny)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>abstrakt konferencyjny, czas obserwacji 52 tygodnie, bez grupy kontrolnej, niezaślepienie</p>	<p>DSX 20-30 mg/kg/dobę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Dzieci z przewlekłym obciążeniem żelaza w wyniku częstych transfuzji uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych, w przebiegu niedokrwistości aplastycznej oraz innych typów niedokrwistości wymagających transfuzji.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych</p>	<p><u>Liczebność grup:</u> brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie ferrytyny w surowicy; • ilość transfuzji; • działania niepożądane <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane

Tabela 15. Definicje i metody pomiaru kluczowych punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie							
	Cappellini 2006	Vichinsky 2006	ESCALATOR	NCT 00235391	EPIC	Galanello 2006	Piga 2007	Piga 2008
stężenie żelaza w wątrobie - LIC	<p><u>Definicja:</u> Średnia wartość stężenia żelaza w wątrobie po 1 roku trwania terapii</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> □ Średnia (SD); □ Różnica średnich końcowych (95% CI) 	<p><u>Definicja:</u> średnie stężenie żelaza w wątrobie po 52 tyg. trwania terapii</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> średnia (SD)</p>	<p><u>Definicja:</u> Średnia wartość stężenia żelaza w wątrobie po 12 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej.</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> średnia (SD); wskaźnik sukcesu terapii w procentach (95% CI); zmiana (SD) p</p>	-	-	<p><u>Definicja:</u> Średnia wartość stężenia żelaza w wątrobie po 24 i 48 tygodniach terapii względem wartości wyjściowej</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Średnia (SD)</p>	-	-
poziom ferrytyny w surowicy krwi - SF	<p><u>Definicja:</u> Średnia wartość stężenia ferrytyny w surowicy krwi po 1 roku trwania terapii</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> □ Średnia (SD); □ Różnica średnich końcowych (95% CI) 	<p><u>Definicja:</u> średni poziom ferrytyny w surowicy krwi po 52 tyg. trwania terapii</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> średnia (SD)</p>	<p><u>Definicja:</u> Średnia wartość stężenia ferrytyny w surowicy krwi po 12 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> mediana (zakres); średnia zmiana (zakres); p</p>	<p><u>Definicja:</u> Zmiana stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) dla analizowanego okresu obserwacji (do 104 tygodni) względem wartości wyjściowych. Poprawę SF określono jako przesunięcie do niższej kategorii na koniec badania w stosunku do kategorii w momencie wyjściowym. Pogorszenie SF jako zmianę do wyższej kategorii na koniec badania w stosunku do kategorii w momencie wyjściowym. Brak zmian SF: pozostanie w tej samej kategorii na końcu badania względem wartości wyjściowych.</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Liczby i odsetki pacjentów</p>	<p><u>Definicja:</u> Zmiana stężenia ferrytyny w surowicy krwi względem wartości wyjściowej</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Zmiana bezwzględna</p>	<p><u>Definicja:</u> Średnia wartość stężenia ferrytyny w surowicy krwi po 24 i 48 tygodniach terapii względem wartości wyjściowej</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Średnia (SD)</p>	<p><u>Definicja:</u> Średnia wartość stężenia ferrytyny w surowicy krwi po 12 i 42 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> mediana</p>	<p><u>Definicja:</u> Średnia wartość stężenia ferrytyny w surowicy krwi po 52 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> mediana</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Metody oceny:

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zastosowano skalę Jadad oraz oceniono siłę dowodów zgodnie z GRADE. W przeglądzie wnioskodawca uwzględnił 2 randomizowane, niezaślepienie (typu open-label) badania kliniczne (podtyp II A): Cappellini 2006 i Vichinsky 2006. Wnioskodawca włączył również badania inne niż randomizowane (podtyp IVC) w celu przedstawienia pełnej oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa (ESCALATOR, NCT00235391, EPIC, Galanello 2006, Aydinok 2012, Jeong 2010). Badania obserwacyjne oceniano za pomocą skali NOS [Jadad 1996].

Jakość badań na podstawie hierarchii jakości określonej w Wytycznych Agencji:

W procesie oceny wiarygodności badań przyporządkowano im odpowiednie współczynniki wiarygodności przy użyciu skali Jadad. Badanie Cappellini 2006 oceniono na 2 punkty a Vichinsky 2006 na 3 punkty w skali Jadad.

Jakość wyników analizy skuteczności w ocenie jakości danych zgodnie z GRADE dla badania Cappellini 2006 porównującym DSX z DFO u pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelazem w przebiegu talasemii beta w okresie obserwacji 52 tygodnie oceniono jako średnią (dla punktów końcowych: stężenie żelaza w wątrobie (LIC) i stężenie ferrytyny (SF)) i niską (zgony, rezygnacje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane, dojrzałość płciowa). Jakość wyników analizy skuteczności w ocenie jakości danych zgodnie z GRADE dla badania Vichinsky 2006 porównującym DSX z DFO u pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelazem w przebiegu anemii sierpowatokrwinkowej w okresie obserwacji 52 tygodnie oceniono jako niską dla wszystkich punktów końcowych.

Wiarygodność wewnętrzna:

- alokacja pacjentów do grup:

- Cappellini 2006: brak informacji o metodzie i typie randomizacji,
- Vichinsky 2006: brak informacji o metodzie randomizacji, typ randomizacji IVRS

- zaślepienie badań: brak zaślepienia (powód: odmienny sposób podawania leku: doustna vs podskórna)

- hipotezy badawcze:

- Cappellini 2006: potwierdzenie tezy non inferiority deferazyroksu w porównaniu do deferoksaminy

- typy analiz: analiza ITT niezachowana.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Cytat z analizy Wnioskodawcy:

„Autorzy raportu nie przeprowadzili statystycznej agregacji danych ww. badań ze względu na odmienne podłoże obciążenia żelazem (talasemia beta vs anemia sierpowatokrwinkowa) oraz z uwagi na brak zbieżnych danych liczbowych w zakresie analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, iż wyniki dla analizowanej populacji pediatrycznej stanowiły jedynie subpopulację wyciągniętą z ww. badań (obniżona wiarygodność wyników wynikająca z zaburzenia istoty randomizacji).”

Definicje punktów końcowych różnią się między badaniami.

Ograniczenia według Wnioskodawcy:

„W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy: Cappellini 2006, Vichinsky 2006.

Autorzy raportu uznali, iż bezzasadnym jest przeprowadzenie statystycznej agregacji danych ww. dwóch badań ze względu na odmienne podłoże obciążenia organizmu żelazem (talasemia beta vs anemia sierpowatokrwinkowa) oraz brak zbieżności sposobu przedstawienia informacji w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Wyniki dla analizowanej populacji pediatrycznej były jedynie wyciągniętą subpopulację z ww. badań. Wyodrębnienie subpopulacji dokonane na podstawie wieku pacjentów mogło spowodować zaburzenie istoty randomizacji, a zatem wystąpienie błędu systematycznego. W konsekwencji może to prowadzić do nierównowagi między porównywanymi interwencjami pod kątem nieznanymi czynników rokowniczych.

W celu przedstawienia szerszego profilu skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu u dzieci z nadmiernym obciążeniem żelazem w przebiegu różnych anemii, do analizy włączono badania inne niż

randomizowane. Wiarygodność wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku randomizowanych prób klinicznych. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają pełniejszy obraz populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w randomizowanych próbach klinicznych.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa opisano wyniki badań RCT dla populacji ogólnej (łącznie dzieci i dorośli) celem przedstawienia pełnego profilu bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu. Oprócz tego do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono badania inne niż randomizowane oraz opracowania wtórne, cechujące się niską wiarygodnością wewnętrzną lecz wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

Ze względu na brak adekwatnego narzędzia do oceny wiarygodności badań innych niż randomizowane włączonych do niniejszego przeglądu autorzy opracowanie zdecydowali się na opisowe przedstawienie oceny jakości danych.”

Ograniczenia wyników według Wnioskodawcy:

„Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. 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.

W badaniu Cappellini 2006 stężenie żelaza w wątrobie (LIC) było oznaczane za pomocą różnych metod diagnostycznych: biopsja oraz SQUID (za pomocą interferometru kwantowego, ang. Superconducting Quantum Interference Device).

W analizie bezpieczeństwa, w próbie klinicznej Cappellini 2006 nie podano zarówno konkretnych wartości liczbowych dotyczących występowania działań niepożądanych, jak również wyników oceny dla grupy stosującej deferoksaminę, co uniemożliwia wyciągnięcie wniosków na temat profilu bezpieczeństwa stosowanej interwencji.

Obliczone różnice średnich końcowych dla stężenia żelaza w wątrobie (LIC) w badaniu Cappellini 2006 wykazały, że jedynie w grupie dzieci poniżej 6 roku życia pacjenci uzyskali znamienne większe spadki wartości LIC po roku terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych na korzyść deferoksaminy. Powyższy wynik może wynikać z braku równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Brak równowagi miał miejsce, ponieważ pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole.

W badaniu Vichinsky 2006 forma przedstawienia danych dla populacji dziecięcej pozwoliła jedynie na opisowe przedstawienie wyników bez obliczeń statystycznych.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy pacjenci przyjmowali inne leki chelatujące przed rozpoczęciem terapii deferazyrokssem (początkiem badań).

We wszystkich badaniach dozwolone były modyfikacje dawek w dużym zakresie, w zależności od efektu.”

Badania włączone do analizy głównej dotyczyły jednostki chorobowej beta talasemia major (homozygotyczna), natomiast według Wnioskodawcy i wg danych literaturowych w Polsce choroba ta występuje sporadycznie.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności deferazyroksu (DSX) vs deferoksamina (DFO) u pacjentów z talasemią beta

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Wiek (lata)	DSX			DFO			MD (95% CI)	p	
				Dawka	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	dawka	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa			
Średnia wartość stężenia żelaza w wątrobie (LIC) względem wartości wyjściowej [mg Fe/g dw] (SD)	Cappellini 2006	1 rok	< 6	5, 10, 20 lub 30 mg/kg 1xdz. p.o.	13,2 (7,4)	12,1 (4,4)	20 – 60 [^] mg/kg 1xdz. 5d w tyg. 8-12 h, infuzja s.c.	12,6 (6,0)	8,8 (3,8)	3,3 (1,18 5,42)	-	
			6-11		15,2 (10,6)	11,1 (7,7)		13,2 (9,4)	10,6 (7,4)	0,5 (-2,05; 3,05)		
			12-15		12,4 (10,5)	9,6 (7,0)		13,3 (10,4)	9,8 (6,6)	-0,2 (-2,80; 2,40)		
	ESCALAT OR	1 rok	2-16	Pocz.: 20 mg/kg/d; modyfikacja: 5-10 mg/kg/d, p.o.	17,0 (8,5)*	Zmiana LIC	- 2,9 (6,1)*	-			<0,001	
					18,7 (8,5)**	17,1 (12,0)**						
	Galanello 2006	48 tyg.	2-12	Pocz.: 10 mg/kg/d, śr. 11,3 mg/kg/d; mediana: 10,3 (9,1; 17,7)	6,2 (2,5)	7,9 (2,5)		-				
			12-17		5,7 (2,2)	6,4 (2,1)						
	Średnia wartość stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) względem wartości wyjściowej [ng/ml] mediana (zakres)	Cappellini 2006	1 rok	< 6	5, 10, 20 lub 30 mg/kg 1xdz. Codziennie, p.o.	2479 (843)	2791 (1066)	20 – 60 [^] mg/kg 1xdz. 5 dni w tyg. Przez 8-12 h, infuzja s.c	2260 (874)	1774 (769)	1017 (535,63 1498,37)	-
				6-11		3058 (1834)	2710 (1526)		2745 (1633)	2439 (1356)	271 (-222,21; 764,21)	
				12-15		2813 (1567)	2787 (1494)		2847 (1507)	2495 (1529)	292 (-284,65; 868,65)	
ESCALAT OR		1 rok	2-16	Pocz.: 20 mg/kg/d; modyfikacja: 5-10 mg/kg/d, p.o.	3326 (914; 13338)*	Zm.SF	-166 (-5071; 2835)*	-				
					3296 (914; 13338)**	3345 (495; 9610)**						
Galanello 2006		48 tyg.	2-12	Pocz.: 10 mg/kg/d, śr. 11,3 mg/kg/d; mediana: 10,3 (9,1; 17,7)	2146 (1422)	2876 (1063)		-				
			12-17		1867 (711)	3016 (1075)						

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Wiek (lata)	DSX		DFO			MD (95% CI)	p
				Dawka	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	dawka	Wartość wyjściowa		
Bezwzględna zmiana stężenia ferrytyny w surowicy krwi w ostatnim dostępnym pomiarze względem wartości wyjściowej [ng/l]	Aydinok 2012	DSX: 1-7 lat, DFO: 1-6,1 lat	≤5	Pocz.: 20 mg/kg/d, 1xdz, 1 p.o. ^{^^}	91		25-35 mg/kg/d, infuzja s.c. 8-12h, 5xtyg ^{^^}	385	-	DSX: 0,5; DFO: <0,005

*wartości z publikacji Taher 2009; **wartości z publikacji Taher 2008; ^) pacjenci z LIC<7 mg/kg leczeni wcześniej DFO mogli stosować dawkę przyjmowaną przed rozpoczęciem badania, LIC ≥ 3 mg Fe/g dw otrzymywali 5 mg/kg DSX lub 20-30 mg/kg DFO; LIC 3-7 mg Fe/g dw otrzymywali 10 mg/kg DSX lub 25-35 mg/kg DFO; LIC 7-14 mg Fe/g dw otrzymywali 20 mg/kg DSX lub 35-50 mg/kg DFO; LIC > 14 mg Fe/g dw otrzymywali 30 mg/kg DSX lub ≥ 50 mg/kg DFO; ^^ możliwa modyfikacja dawki w oparciu o poziom ferrytyny w surowicy oraz markery bezpieczeństwa

W niezależnym badaniu RCT Cappellini 2006 (DFX n=296, DFO n=290) po roku terapii w u pacjentów w wieku 6-11 lat i 12-15 lat z talasemią beta major zaobserwowano spadek średniej wartości stężenia żelaza w wątrobie (LIC) oraz spadek średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) względem wartości wyjściowej, zarówno w grupie przyjmującej deferazyroks jak i w grupie przyjmującej deferoksaminę (brak informacji o istotności statystycznej tych zmian). Różnice między grupami terapeutycznymi były nieznaczne i nie osiągnęły istotności statystycznej. W przypadku pacjentów w wieku < 6 r.ż. różnice między grupami terapeutycznymi były istotne statystycznie na niekorzyść deferazyroksu, tj. w grupie DFX spadek LIC był istotnie niższy niż w grupie DFO, natomiast wartość SF wzrosła w grupie DFX przy spadku tego parametru w grupie DFO (LIC: MD= 3,3 mg Fe/g dw [95%CI: 1,18; 5,42], SF: MD=1017 ng/ml [95%CI: 535,63; 1498,37])

Należy zauważyć, że wyodrębnione wyniki supopulacji pediatrycznej badania Cappellini 2006 pochodzą z abstraktu Kattamis 2005, gdyż opublikowane pełne teksty badania nie wyodrębniały tej subpopulacji i przedstawiały wyniki łącznie dla populacji dzieci i dorosłych.

W nierandomizowanym otwartym badaniu bez grupy kontrolnej ESCALATOR (n=162) po roku terapii deferazyroksiem zaobserwowano statystycznie istotny spadek LIC u pacjentów w wieku 2-16 lat z talasemią beta major (-2,9 mg Fe/g dw, p<0,001), zmiany w zakresie SF były nieznaczne.

W nierandomizowanym otwartym badaniu II fazy bez grupy kontrolnej Galanello 2006 (n=40) zarówno po 24 tyg. jak i po 48 tyg. terapii deferazyroksiem w obu badanych grupach wiekowych pacjentów z talasemią beta major: 2-12 lat i 12-17 lat zaobserwowano zwiększenie średniej wartości LIC (2-12 lat: z 6,2 do 7,9 mg Fe/g dw, 12-17 lat: 5,7 do 6,4 mg Fe/g dw) oraz średniej wartości SF (2-12 lat: z 2146 do 2876 ng/ml, 12-17 lat: z 1867 ng/ml do 3016 ng/ml) względem wartości wyjściowych (brak informacji o istotności statystycznej zmian).

W obserwacyjnym retrospektywnym badaniu postmarketingowym Aydinok 2012 (DSX n=71, DFO n=40) obejmującym dzieci ≤ 5 r.ż. (talasemią beta major n=106, anemia sierpowatokrwiowa n=5), w okresie obserwacji trwającym od 1 do 7 lat bezwzględna zmiana stężenia SF względem wartości wyjściowych nie osiągnęła istotności statystycznej w grupie przyjmującej DFX (91 ng/ml, p=0,5), natomiast była istotna statystycznie w grupie przyjmującej DFO (385 ng/ml, p<0,005).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności deferazyroksu (DSX) vs deferoksamina (DFO) u pacjentów z talasemią beta w badaniu ESCALATOR w okresie obserwacji 1 rok dla punktów końcowych związanych z oceną jakości życia

Punkt końcowy		Wiek (lata)	DSX		
			Dawka	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa
Przestrzeganie zasad terapii (adherence)	Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance) [%] (SD)	2-16	Początkowa: 20 mg/kg/d; modyfikacja: 5-10 mg/kg/d, p. o.	98,7 (3,2)	
	Czas właściwie prowadzonej terapii (persistence), n [%]	>2*)		98,3	
Satisfaction, odsetek pts oceniający siebie jako "satisfied"/"very satisfied" względem baseline (%)	2-16	17,9		92,6	
Convenience, odsetek pts oceniający siebie jako „convenient”/”very convenient” ” względem baseline (%)		11,7		95,6	
Szkolna frekwencja dzieci (attendance), zmiana względem wartości wyjściowej (SD) w dniach/m-c	-	-0,2 (2,3)			
Średnia liczba godzin straconych na leczenie (time-lost-to-treatment) (h)		35,0 (48,1)		3,9 (9,8)	

*) dzieci + dorośli, nie podano przedziału wiekowego

Wyniki nierandomizowanego otwartego badania bez grupy kontrolnej ESCALATOR wskazują na wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance) i wysoki wskaźnik właściwie prowadzonej terapii (persistence) u pacjentów w wieku 2-16 z talasemią beta major przyjmujących deferazyroks.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności deferazyroksu (DSX) vs deferoksamina (DFO) u pacjentów z anemią sierpowatokrwiową w czasie obserwacji 1 rok

Punkt końcowy	Badanie	Wiek (lata)	Dawka DSX	DSX	Dawka DFO	DFO	p	
							DSX	DFO
Spadek średniej wartości stężenia żelaza w wątrobie (LIC) względem wartości wyjściowej [mg Fe/g dw]	Vichinsky 2006	2 - 65	5, 10, 20 lub 30 mg/kg 1xdz. Codziennie, p.o.	- 6,6 ± 5,6	20 – 60* mg/kg 1xdz. 5 dni w tyg. Przez 8-12 h, infuzja s.c.	- 1,4 ± 3,9	< 0,05	< 0,05
Zmiana średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) względem wartości wyjściowej [ng/ml] (SD)				-183 ± 1651**		-558 ± 951**	-	
Compliance (stosunek przyjmowanej do zleconej dawki leku)				1,16		0,97	-	

*89,4% pts przyjmujących DSX oraz 93,7% pts przyjmujących DFO było rasy czarnej

**wyniki odczytane z publikacji Vichinsky 2006 przez analityka Agencji

W niezaślepienym badaniu RCT Vichinsky 2006 (DSX n=132, DFO n=63) po roku terapii w u pacjentów w wieku 6-65 lat (w tym około 50% pacjentów pediatrycznych) zaobserwowano spadek średniej wartości stężenia żelaza w wątrobie (LIC) względem wartości wyjściowej, zarówno w grupie przyjmującej deferazyroks (-6,6 mg Fe/g dw, p<0,05) jak i w grupie przyjmującej deferoksaminę (-1,4 mg Fe/g dw, p<0,05). Spadek średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) w grupie przyjmującej DSX był mniejszy niż w grupie przyjmującej DFO (brak informacji o istotności statystycznej).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności deferazyroksu (DSX) u pacjentów z wrodzonym zaburzeniem krwinek czerwonych*

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Wiek (lata)	DSX			p	
				Dawka	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa		
Zmiana średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) względem wartości wyjściowej [ng/ml] mediana	EPIC	52 tyg	2-15	20 mg/kg/d, p.o.	2317	2385	0,6318	
						Zm. bezwzgl.		101
				≥20-<30 mg/kg/d, p.o.	3197	3282	0,7349	
						Zm. bezwzgl.		36,5
				≥30 mg/kg/d, p.o.	5093	3945	0,0295	
						Zm. bezwzgl.		-1036
Zmiana średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) względem wartości wyjściowej [ng/ml] (SD)#, odsetek pts (%)	NCT 00235391	Maks. 104 tyg, mediana 30 tyg.	2-6	10, 20 lub 30 mg/kg m c./d p.o.	-	poprawa	17,53	-
						brak zmian	64,95	
						pogorszenie	16,49	
			6-12			poprawa	13,5	-
						brak zmian	53	
						pogorszenie	31,5	
			12-16			poprawa	15,12	-
						brak zmian	50,58	
						pogorszenie	31,98	

*) np. talasemia beta, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistości aplastyczne oraz inne niedokrwistości wrodzone

Wyniki nierandomizowanego otwartego badania bez grupy kontrolnej EPIC (n=421), obejmującego pacjentów w wieku 2-15 lat z różnymi wrodzonymi zaburzeniami krwinek czerwonych, w rocznym okresie obserwacji jedynie w grupie przyjmującej najwyższą dawkę deferazyroksu (≥30 mg/kg/d) wykazały istotny statystycznie spadek średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi względem wartości wyjściowej (z 5093 do 3945 ng/ml, p=0,0289). W grupach przyjmujących niższe dawki deferazyroksu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności deferazyroksu (DSX) u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną i innymi typami niedokrwistości w okresie obserwacji 1 rok

Punkt końcowy	Badanie	Wiek (lata)	DSX		
			Dawka	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa
Zmiana średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) względem wartości wyjściowej [ng/ml] mediana	Jeong 2010*	< 6	20-30 mg/d	2553 (1003-13002)	„po 12 tygodniach leczenia istotnie zmniejszyła swój poziom w grupie pacjentów z niedokrwistością aplastyczną”
		6-11			
		12-15			

*) abstrakt konferencyjny dotyczący populacji dzieci koreańskich

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności deferazyroksu (DSX) vs deferoksamina (DFO) u pacjentów z talasemią beta w fazie extension

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Wiek (lata)	Kohorta DSX			Kohorta crossover*			P	
				Dawka	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Dawka	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa		
Średnia wartość stężenia żelaza w wątrobie (LIC) względem wartości wyjściowej [mg Fe/g dw] (SD)	ESCALATOR [^] ***	> 1 roku (do 3 lat)	2-16	Pocz.: 20 mg/kg/d; modyfikacja: 5-10 mg/kg/d, p.o.	18,7 (8,5)**	11,4 (9,3)**	-	-	-	-	
					1 - < 7	Zmiana LIC				-7,9 (8,7)**	< 0,0001
					≥ 7					-1 32 (3 13)	-
	Galanello 2006 [^]	5 lat	2-<12	Pocz.: 10 mg/kg/d, średnio 26,3 mg.kg/d (dzieci), 27,8 mg/kg/d (młodzież)	6,25 (2,507)	5,46 (3,192)	-	-	-	-	
12-17				5,73 (2,185)	4,66 (3,533)	-	-	-	-		
Średnia wartość stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) względem wartości wyjściowej [ng/ml] mediana (zakres)	Cappellini 2006 [^]		2-<16	5, 10, 20 lub 30 mg/kg 1xdz. Codziennie, p.o.	2409	1208	20 – 60 mg/kg 1xdz. 5 dni w tyg. 8-12 h, infuzja s.c.	1922	1047	Kohorta DSX: < 0,001 Kohorta crossover: < 0,001	
	ESCALATOR [^] ***	Mediana 2,8 lat	2-16	Pocz.: 20 mg/kg/d; modyfikacja: 5-10 mg/kg/d, p.o.	3296 (914; 13338)	2104 (298; 9975)		-	-	-	
		Do 3 lat				Zmiana SF	-1126 (-7150; 4985)				-1432,51 ±1969,62
	Galanello 2006 [^]	2,5 roku	2-<12	Pocz.: 10 mg/kg/d, średnio 26,3 mg.kg/d (dzieci), 27,8 mg/kg/d (młodzież)	2146 (1422,53)	2973, 7 (1016, 39)		-	-	-	
12-17				1867,5 (711,37)***	2707,7 (1107,11)***						

*) 1 rok leczenia DFO + 4 lata leczenia DSX; **)wartości z publikacji Taher 2008; ***) pacjenci leczeni DSX oraz pacjenci leczeni 1 rok DFO + 2 lata leczenia DSX; ^) faza extension

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności deferazyroksu (DSX) u pacjentów z anemią sierpowatokrwinkową w fazie extension

Punkt końcowy	Badanie	Wiek (lata)	Czas obserwacji	Dawka DSX	DSX		p
Zmiana mediany wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) względem wartości wyjściowej [ng/ml] (95% CI)	Vichin sky 2006*	Średnio: 3 - 54	Mediana: 36,9 msc	Średnio 19,4 ±6,3 mg/kg/d, p.o.	ogółem	198 (-357; 267)	-
					Pts otrzymujący leczenie przez co najmniej 4 lata	-591 (-1411 -280)	0,027

* 90,3% pts było rasy czarnej

3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności

Tabela 23. Charakterystyka odnalezionych badań

Jednostka chorobowa	ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Charakterystyka Populacji	Punkty końcowe
Niedokrwistość aplastyczna – anemia Fanconiego (FAA)	Tunç 2012 Źródło finansowania: brak danych (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów)	Badanie obserwacyjne (dzieci z FAA leczone w jednym ośrodku); średni okres obserwacji: 13,6 ± 5,8 m-ca (7 do 24 m-cy)	Deferazyroks, dawka początkowa 10, 20 lub 30 mg/kg/dzień w zależności od objętości otrzymywanego KKCz	Wiek: średnia 12,8 ± 3,6 roku (zakres 8-18 lat) Liczebność grupy: n=8	poziom ferrytyny w surowicy, działania niepożądane
Talasemia major	Dubourg 2012 Źródło finansowania: brak danych (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów)	badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoośrodkowe	deferazyroks, dawka początkowa 10-36 mg/kg/dzień (średnia 24,8±9,6 mg/kg/dzień)	Wiek: średnia 12,4 ± 3,9 roku (zakres) Liczebność grupy: n=10	poziom ferrytyny w surowicy, nefrotoksyczność

W tureckim badaniu obserwacyjnym Tunç 2012 obejmującym pacjentów pediatrycznych z anemią Fanconiego, obniżenie poziomu ferrytyny zaobserwowano u 6 z 8 pacjentów przyjmujących deferazyroks. Średni wyjściowy poziom ferrytyny wynosił 3377 ± 2200 ng/mL i uległ obniżeniu do 2274 ± 1300 nm/mL ($p < 0,05$).

We francuskim badaniu obserwacyjnym Dubourg 2012 obejmującym pacjentów pediatrycznych w większości z talasemią major, obniżenie poziomu ferrytyny zaobserwowano u 6 z 10 pacjentów przyjmujących deferazyroks, natomiast u 4 pacjentów zaobserwowano wzrost. W rezultacie średni poziom ferrytyny w całej grupie pacjentów nie uległ zmianie. Autorzy badania tłumaczą te wyniki tym, że u części pacjentów leczonych w 2007 roku dawki deferazyroksu były niedostatecznie dostosowane.

3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa - rezygnacja pacjentów z badania

Punkt końcowy	Badanie	N (liczba pts), Kohorta		Czas obs.	Wiek (lata)	Kohorta DSX	Kohorta crossover		
		DSX	crossover						
Rezygnacja z udziału w badaniu ogółem (odsetek pts, %)	Cappellini 2006	153	120	5 lat	<16	30,1	15,0		
	Vichinsky 2006	ogółem		195	52 tyg.	Dzieci+ dorośli	11,4	DFO	11,1
				185	5 lat		ogółem	66,5	
	ESCALATOR	162	-	12 mies	2-15	0	-		
				-	Do 3 lat	2-16	4,9	-	
	NCT 00235391	97	-	Do 104 tyg.	<6	12,4	-		
		200	-		6-<12	9,0	-		
		172	-		12-<16	14,0	-		
EPIC	421	-	52 tyg	2-15	3,8	-			
Galanello 2006	40	-	5 lat	Dzieci + młodzież	40	-			
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (odsetek pts, %)*	Cappellini 2006	154	-	52 tyg	6-15	3,2	bd		
		153	120	5 lat	< 16	8,5	5,0		
	Vichinsky 2006	ogółem		185	5 lat	Dzieci + dorośli	11,4	-	
	ESCALATOR	162	-	Do 3 lat	2-16	0,6	-		
	NCT 00235391	97	-	Do 104 tyg.	<6	33,1	-		
		200	-		6-<12	27,8	-		
		172	-		12-<16	41,7	-		
	EPIC	421	-	52 tyg.	2-15	1,4	-		
Galanello 2006	40	-	48 tyg.	Dzieci + młodzież	2,5	-			
			Do 5 lat		20 (5**)	-			
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zgonu (odsetek pts, %)*	Vichinsky 2006	ogółem		185	5 lat	Dzieci + dorośli	2,4	-	
	ESCALATOR	162	-	Do 3 lat	2-16	0,6	-		
					<6	0	-		
					6-<12	0	-		
					12-<16	4,2	-		

*) odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z danego powodu; **) rezygnacja z powodu poważnych działań niepożądanych

Działania niepożądane w grupie pacjentów pediatrycznych według badań włączonych do analizy głównej (poniższe cytaty pochodzą z analizy klinicznej wnioskodawcy):

Cappellini 2006 (52 tyg.)

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem deferazyroksu zaliczono: ból brzucha, nudności, wymioty, biegunkę oraz wysypkę skórą. W trakcie badania w grupie DSX zaobserwowano 1 zgon z niewyjaśnionej przyczyny.

ESCALATOR

(52 tyg.)

(...) do najczęściej występujących (niezależnie od związku z zastosowaną terapią) należały: wymioty (11%), grypa (11%), nudności (8%), wysypka skórna (8%), ból brzucha (6%) oraz biegunka (6%). Do najczęstszych AEs związanych z terapią DSX należały: wymioty, wysypka skórna, nudności i zwiększony poziom ALT, jednak działania te miały w większości charakter łagodny do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania terapii deferazyrokssem. Wśród poważnych działań niepożądanych u dzieci i dorosłych najczęściej występowały zapalenie pęcherzyka żółciowego (1,6%), śledziony (0,8%), niewydolność serca (0,8%), kamica żółciowa (0,8%), gorączka (0,4%), hipokalcemia (0,4%) oraz niewydolność nerek (0,4%).

(Do 3 lat)

odnotowano jeden zgon wśród pacjentów pediatrycznych w okresie do 3 lat trwania leczenia deferazyrokssem. Pacjent zmarł wskutek niewydolności oddechowej związanej z SAEs (zapalenie dolnych dróg oddechowych i zatrzymanie krążenia i oddechu). Analizowany zgon został uznany przez badacza jako nie związany z ocenianą terapią DSX.

Do najczęściej występujących AEs należały: grypa (16%), wymioty (11,1%) oraz podniesiony poziom stężenia ALT (8%).

Łącznie SAEs odnotowano u 5 pacjentów pediatrycznych (3,1%). Wśród tych poważnych działań niepożądanych znalazły się pojedyncze przypadki: zakażenia dolnych dróg oddechowych, zatrzymania krążenia i oddechu, niewydolności serca, wymiotów, zapalenia ucha środkowego, zapalenia płuc wywołanego paciorkowcami, ropnia podprzeponowego, drgawek, bólu głowy i hipertrofii hormonalnej. Pierwsze dwa z ww. SAEs doprowadziły do zgonu pacjenta. Nie stwierdzono związku z zastosowanym leczeniem DSX w przypadku większości pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane.

EPIC (52 tyg.)

W badaniu EPIC poważne działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 4 pacjentów: syndrom Fankoniego (1 przypadek), krwawienie z przewodu pokarmowego (1 przypadek), wysypka (2 przypadki). Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (u więcej niż 2% pacjentów) związanymi z leczeniem były wysypka (34 przypadki, 10,4% pacjentów) oraz ból brzucha (10 przypadków, 2,3% pacjentów).

NCT 00235391 (maks 104 tyg.)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż dla analizowanego okresu obserwacji jedynie w grupie DSX 3 (tj. dzieci w wieku od 12 do < 16 r.ż.) wystąpił 1 przypadek zgonu.

Galanello 2006

(48 tyg.)

Każdy z pacjentów włączonych do badania doświadczył co najmniej jednego działania niepożądanego. W większości przypadków ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Tylko u 4 pts odnotowano AEs, które uznano za mające związek z terapią deferazyroksem: nudności w stopniu łagodnym (2 pacjentów) oraz wysypka skórna w stopniu umiarkowanym (2 pacjentów)

W analizowanej populacji pacjentów pediatrycznych odnotowano 7 przypadków SAEs, które wystąpiły u 4 pacjentów włączonych do badania tj.: zapalenie trzustki, kamica żółciowa, zapalenie żołądka i jelit, uraz głowy, reakcja po przetoczeniu krwi, usunięcie pęcherzyka żółciowego, tonsillektomia. Wszystkie z powyższych SAEs są typowymi powikłaniami talasemii beta lub przypadkowymi incydentami medycznymi. Żadne z wyżej wymienionych SAEs nie zostało uznane za mające związek z ocenianą interwencją ani za przyczynę rezygnacji pacjentów z badania.

(5 lat)

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: kaszel (85%), gorączka (85%) i katar (75%).

Podczas 5 letniego okresu leczenia i obserwacji w analizowanej populacji pacjentów pediatrycznych odnotowano łącznie 12 przypadków SAEs (30%), z których 4 wystąpiły wśród dzieci (nieżyt żołądka i jelit, uraz głowy, podwyższony poziom transaminaz oraz krwimocz), natomiast 8 wśród młodzieży (powiększenie śledziony, ból w nadbrzuszu, zapalenie trzustki, ostre zapalenia trzustki, kamica trzustki, miejscowy obrzęk, kolka, kamica pęcherzyka żółciowego (2 pts), nieżyt żołądka i jelit, mononukleozą zakaźną, reakcja po przetoczeniu krwi, podwyższony poziom transaminaz, ból pleców, cysta na jajniku, nagromadzenie płynów biodrowych, usunięcie pęcherzyka żółciowego (2 pts), splenektomia i tonsillektomia). Wszystkie z powyższych SAEs są typowymi powikłaniami talasemii beta lub przypadkowymi incydentami medycznymi. Jedynie podwyższony poziom transaminaz u 1 pts z młodszej grupy wiekowej został uznany za mający związek z ocenianą interwencją. Dwóch pacjentów (1 z młodszej i 1 ze starszej grupy wiekowej) przerwało badanie z powodu wystąpienia SAEs.

Aydinok 2012

We włączonej do analizy obserwacji Aydinok 2012 wyjściowy poziom ALT w grupie pacjentów stosujących DSX był nieznacznie podwyższony ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) u 7 pts (9,7%) i umiarkowanie podwyższony ($> 1,5 - \leq 5 \times \text{ULN}$) u innych 7 pts (9,7%). W grupie DFO wyjściowy poziom ALT był nieznacznie podniesiony u 2 pts (5%), umiarkowanie podniesiony u 8 pts (20%) i znacznie podniesiony ($> 5 \times \text{ULN}$) u 1 pt (2,5%). Częściej obserwowano podniesiony poziom ALT $> 5 \times \text{ULN}$ w grupie poddanej DSX niż w grupie stosującej DFO (8,4% vs 5%). Odnotowano również ALT $> 10 \times \text{ULN}$ u jednego pacjenta w grupie DSX. Stosunkowo do

wzrostu poziomu ALT obserwowano również wzrost poziomów AST. Chociaż mediana poziomu stężenia kreatyniny ma tendencję wzrostową w grupie DSX (nieznaczny i nieistotny wzrost), w obu grupach parametr pozostaje w granicach normy podczas trwania obserwacji. Ponadto wszelkie zmiany w poziomie stężenia kreatyniny miały charakter przemijający i powracały do wartości wyjściowej bez potrzeby modyfikacji dawki. Wysypka zaobserwowana u 2 pts w grupie DSX była również przemijająca. W badaniu nie zaobserwowano żadnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, ani objawowych reakcji alergicznych.

Jeong 2010

U 28 pacjentów zaobserwowano wystąpienie 58 działań niepożądanych takich jak: zaburzenia układu pokarmowego, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka skórna oraz łagodny białkomocz. Wszystkie ww. działania niepożądane ustąpiły po przerwaniu leczenia deferazyroksem

3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W tureckim badaniu obserwacyjnym Tunç 2012 obejmującym pacjentów pediatrycznych z anemią Fanconiego, najczęstszymi działaniami niepożądanymi była nefrotoksyczność (3 pacjentów) i hepatotoksyczność (3 pacjentów). Nie zaobserwowano natomiast działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, raportowanych w innych badaniach dotyczących stosowania deferazyroksu w leczeniu przeciążenia żelazem. Autorzy badania wskazują na możliwość odmiennego profilu bezpieczeństwa deferazyroksu u pacjentów z anemią Fanconiego w porównaniu do pacjentów z innymi schorzeniami.

Wyniki francuskiego badania obserwacyjnym Dubourg 2012 obejmującym pacjentów pediatrycznych z talasemią major wskazują, że stosowanie deferazyroksu wiąże się z występowaniem nefrotoksyczności. U 9 z 10 pacjentów zaobserwowano przynajmniej jeden symptom niewydolności kanalików proksymalnych nerek. U dwóch pacjentów przerwano leczenie ze względu na nefrotoksyczność. Po przerwaniu leczenia nastąpiła normalizacja funkcji nerek po 4-5 miesiącach, ponowne wprowadzenie deferozyroksu wiązało się z ponownym zaburzeniem funkcji nerek.

European Medicine Agency 2012

Charakterystyka Produktu Leczniczego uwzględnia działania niepożądane w wyniku stosowania leku Exjade po jego zarejestrowaniu, które odnotowuje się głównie ze strony:

- układu nerwowego (ból głowy)
- układu żołądkowo-jelitowego (biegunki, nudności, wymioty, ból brzucha, rozdęcie brzucha, niestrawność i in.),
- wątroby i dróg żółciowych (zwiększenie aktywności aminotransferaz i in.),
- skóry i tkanki podskórnej (wysypka, świąd i in.)
- nerek i dróg moczowych (zwiększenie stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz i in.).

Wymieniono działania niepożądane charakteryzujące się bardzo częstym lub częstym występowaniem wśród stosujących go pacjentów.

Odnotowano przypadki śmiertelne w wyniku niewydolności wątroby u pacjentów stosujących Exjade (zwłaszcza u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej marskością wątroby).

U dzieci i młodzieży stosujących Exjade odnotowuje się nieznacznie częstsze niż u dorosłych występowanie biegunek.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000670/WC500033925.pdf

Novartis Oncology 2010

Novartis ostrzega przed uszkodzeniami lub niewydolnością nerek i wątroby oraz krwawieniami żołądkowo-jelitowymi. W niektórych przypadkach doszło do zgonu pacjenta, częściej były to osoby w zaawansowanym wieku, z zespołem mielodysplastycznym, towarzyszącym uszkodzeniem nerek lub wątroby bądź niskim poziomem płytek krwi.

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM200858.pdf>

MEDSAFE - New Zeland Medicines and Medical Devices Safety Authority 2012

U pacjentów mogą pojawić się wrzody i krwotoki z układu żołądkowo-jelitowego, które są jednymi z częściej pojawiających się działań niepożądanych (26%). Często pojawiają się dolegliwości skórne- wysypki (7%). Deferazyroks nie był testowany na grupie pacjentów z uszkodzeniami nerek, dlatego powinien być podawany tym pacjentom ze szczególną ostrożnością. Po rejestracji leku zostały odnotowane działania niepożądane w postaci rzadko występujących, ostrych niewydolności nerek wymagających dializ. Lek nie jest zalecany pacjentom z ciężkimi uszkodzeniami wątroby. Z badań obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu na rynek wynika, że mają miejsce sporadyczne przypadki niewydolności wątroby, często z chorobami współtowarzyszącymi, takimi jak marskość wątroby czy niewydolność wielonarządową. Zdarzały się przypadki śmiertelne.

Rzadziej zauważa się powikłania ze strony układu krwionośnego, problemy ze słuchem i wzrokiem oraz reakcje nadwrażliwości.

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/e/exjadetab.pdf>

Health Canada 2007

W kilku przeprowadzonych badaniach klinicznych II (105, 106, 108, 109) i III (107) fazy deferazyroks uzyskał zadowalający poziom bezpieczeństwa z niską liczbą przypadków przerwania terapii ze względu na zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowano tymczasowe, niegroźne, odwracalne objawy ze strony układu pokarmowego (ból brzucha, wymioty, nudności, biegunki) oraz wysypki na skórze. W badaniu 107 deferazyroks okazał się powodować więcej zdarzeń niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego od deferoksaminy.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2007_exjade_099621-eng.pdf

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego włączono dwa niezaślepiene badania RCT porównujące deferazyroks z deferoksaminy w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem z powodu powtarzalnych transfuzji krwi. Badanie Cappellini 2006 dotyczyło pacjentów z talasemią beta major. Wyodrębnione wyniki supopulacji pediatrycznej badania Cappellini 2006 pochodzą z abstraktu Kattamis 2005, gdyż opublikowane pełne teksty badania nie wyodrębniały tej subpopulacji i przedstawiały wyniki łącznie dla populacji dzieci i dorosłych.

Badanie Vichinsky 2006 dotyczyło pacjentów z anemią sierpowatą (niedokrwistością sierpowatokrwinkową), z tym że wyniki rozpatrywano łącznie dla populacji pediatrycznej (około 50% populacji) i pacjentów dorosłych.

W badaniu RCT Cappellini 2006 (DFX n=296, DFO n=290) po roku terapii w u pacjentów w wieku 6-11 lat i 12-15 lat z talasemią beta major zaobserwowano spadek średniej wartości stężenia żelaza w wątrobie (LIC) oraz spadek średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) względem wartości wyjściowej, zarówno w grupie przyjmującej deferazyroks jak i w grupie przyjmującej deferoksaminy (brak informacji o istotności statystycznej tych zmian). Różnice między grupami terapeutycznymi były nieznaczne i nie osiągnęły istotności statystycznej. W przypadku pacjentów w wieku < 6 r.ż. różnice między grupami terapeutycznymi były istotne statystycznie na niekorzyść deferazyroksu, tj. w grupie DFX spadek LIC był istotnie niższy niż w grupie DFO, natomiast wartość SF wzrosła w grupie DFX przy spadku tego parametru w grupie DFO (LIC: MD= 3,3 mg Fe/g dw [95%CI: 1,18; 5,42], SF: MD=1017 ng/ml [95%CI: 535,63; 1498,37])

W n badaniu RCT Vichinsky 2006 (DFX n=132, DFO n=63) po roku terapii w u pacjentów w wieku 6-65 lat (w tym około 50% pacjentów pediatrycznych) zaobserwowano spadek średniej wartości stężenia żelaza w wątrobie (LIC) względem wartości wyjściowej, zarówno w grupie przyjmującej deferazyroks (-6,6 mg Fe/g dw, p<0,05) jak i w grupie przyjmującej deferoksaminy (-1,4 mg Fe/g dw, p<0,05). Spadek średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) w grupie przyjmującej DSX był mniejszy niż w grupie przyjmującej DFO (brak informacji o istotności statystycznej).

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy ocenę skuteczności praktycznej deferazyroksu przeprowadzono na podstawie dowodów niższej jakości, głównie nierandomizowanych badań obserwacyjnych dotyczących populacji pacjentów z talasemią beta major lub zbiorczej populacji pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami krwinek czerwonych (m.in. talasemia beta major, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistości aplastyczne).

Wyniki badań obserwacyjnych są niejednoznaczne i nie pozwalają stwierdzić, czy terapia deferazyroksiem jest skuteczna. Może to wynikać z różnic w charakterystyce populacji w poszczególnych badaniach, historii wcześniejszego leczenia (przyjmowania leków chelatujących) i różnic w czasie zwiększania dawki początkowej deferazyroksu.

Również wyniki dodatkowych badań obserwacyjnych odnalezionych przez analityków Agencji nie pozwalają na wysnucie jednoznacznych wniosków, ponadto dotyczą grup o niewielkiej liczebności. Badanie dotyczące pacjentów pediatrycznych z anemią Fanconiego (n=8) wskazuje na istotne statystycznie obniżenie średniego poziomu ferrytyny (zaobserwowane u 6 z 8 pacjentów), jednakże w badaniu obejmującym pacjentów pediatrycznych z talasemią major średni poziom ferrytyny w całej grupie pacjentów nie uległ zmianie, co wynikało z tego, że obniżenie poziomu ferrytyny zaobserwowano u 6 z 10 pacjentów przyjmujących deferazyroks, natomiast u 4 pacjentów zaobserwowano wzrost.

Bezpieczeństwo stosowania

Według analizy wnioskodawcy terapia deferazyroksiem jest dobrze tolerowana, na co wskazuje stosunkowo niewielki odsetek rezygnacji z leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych należą działania ze strony układu pokarmowego (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka) oraz wysypka skórna. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w analizie wnioskodawcy oraz informacje odnalezione przez analityków, wskazują jednak na częste powikłania ze strony nerek i dróg moczowych i występowanie hepatotoksyczności. Należy zwrócić uwagę, że profil bezpieczeństwa deferazyroksu może się różnić między pacjentami z różnymi jednostkami chorobowymi.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 25. Opublikowane analizy ekonomiczne.

Badanie	Kraj	Porównania	Populacja	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Durairaj 2011	Wielka Brytania/	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), deferipron (DFP)	Zespół mielodysplastyczny (MSD), mediana wieku pacjentów 76 lat	Analiza kosztów perspektywa płatnika publicznego	Całkowite koszty leczenia 35 pacjentów przez średnio 16 miesięcy wynoszą: DSX - \$2 064 800 DFO - \$562 880 DFP - \$561 056.
El Ougari 2011 (abstrakt)	Kanada	deferazyroks (DSX), brak terapii chelatującej	Zespół mielodysplastyczny (MSD)	CUA w dożywotnim horyzoncie (20-letni); perspektywa płatnika publicznego	Deferazyroks w porównaniu z brakiem terapii chelatującej wydłuża przeżycie do rozwinięcia białaczki (AML) i do zgonu. DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż brak terapii chelatującej. ICUR=\$62,001/QALY, ICUR=\$63,286/LY.
Luangasanatip 2011	Tajlandia	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), deferipron (DFP)	Pacjenci w wieku 6-70 z talasemią beta	CUA w dożywotnim horyzoncie; Perspektywa społeczna	W porównaniu DSX vs DFO: DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR=\$90 648/ QALY. W porównaniu DFP vs DFO: DFP jest strategią dominującą. W porównaniu DSX vs DFP: DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR=\$106 445/ QALY.
Luangasanatip 2010 (abstrakt)	Tajlandia	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), deferipron (DFP)	Talasemia	CUA w dożywotnim horyzoncie; Perspektywa społeczna	W stosunku do terapii DFO, leczenie DFP jest strategią dominującą. Przy takich samych efektach pozwala zaoszczędzić \$91 107 na jednego pacjenta. W porównaniu DSX vs DFO: DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR=\$22 463/ QALY. W porównaniu DSX vs DFP: DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFP. ICUR=\$38 258/ QALY
Lee 2010 (abstrakt)	Chiny (Hong Kong)	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	Talasemia beta (major)	CUA w dożywotnim horyzoncie; perspektywa płatnika publicznego	Zastosowanie DSX powoduje zyskanie 3,15 QALY w porównaniu do terapii DFO przy dodatkowych kosztach w wysokości \$156 881. DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR=\$49 761/ QALY.
Tolley 2010	Wielka Brytania	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	Zespół mielodysplastyczny (MSD), mediana wieku pacjentów 77 lat	CUA w dożywotnim horyzoncie (20 letni); perspektywa płatnika publicznego	DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR=\$20 822/ QALY.
Kim 2009	Korea Południowa	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO),	Zespół mielodysplastyczny (MSD), Talasemia beta, anemia sierpowata (SCD), inne typy niedokrwistości	CUA w dożywotnim horyzoncie; Perspektywa społeczna	Łączne koszty stosowania DSX są o \$3 197 niższe. Terapia ta powoduje zwiększenie wartości QALY o 2,63. Strategia DSX jest dominująca.
McLeod 2009	Wielka Brytania	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), deferipron (DFP)	pacjenci 2-18 lat z talasemią beta, anemią sierpowatą (SCD)	CUA w 1 rocznym horyzoncie; perspektywa płatnika publicznego	W porównaniu DSX i DFP, deferazyroks jest strategią bardziej kosztowną i bardziej efektywną niż deferipron (ICUR = £12 224-£162 870).

Badanie	Kraj	Porównania	Populacja	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Karnon 2008	Wielka Brytania	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	Pacjenci z przewlekłym przeładowaniem żelazem	CUA w 1 rocznym horyzoncie; perspektywa płatnika publicznego	DSX jest strategią dominującą dla pacjentów ważących co najwyżej 52 kg. DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO dla pacjentów ważących co najmniej 62 kg. ICUR=£7 775/ QALY – waga pacjenta 62 kg, ICUR=£16 720/ QALY – waga pacjenta 72 kg.
Delea 2007	USA	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	Pacjenci powyżej 2 rż. z talasemią beta	CUA w dożywotnim horyzoncie; perspektywa płatnika publicznego	DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR=\$28 255/ QALY.
Karnon 2007 (abstrakt)	Wielka Brytania	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	Zespół mielodysplastyczny (MSD), Talasemia beta, anemia sierpowata (SCD), średni wiek pacjentów 30,6	CUA w 1 rocznym horyzoncie; perspektywa płatnika publicznego	DSX jest strategią dominującą.
Karnon 2006 (abstrakt)	Wielka Brytania	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	Zespół mielodysplastyczny (MSD), Talasemia beta, anemia sierpowata (SCD), średni wiek pacjentów 30,6	CUA w 1 rocznym horyzoncie; perspektywa płatnika publicznego	DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR=£779/ QALY.
Calabro 2006 (abstrakt)	Brazylia	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	Pacjenci w wieku 2 lat z talasemią beta	CUA w dożywotnim horyzoncie; perspektywa płatnika publicznego	DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. Wartość ICUR dla pacjentów wcześniej nieleczonych DFO (średni wiek 2 lat) wynosi \$23 425/ QALY.
Delea 2006 (abstrakt)	kraje europejskie	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), brak leczenia chelatującego	Talasemia beta	CUA w dożywotnim horyzoncie;	DSX oraz DFO są strategiami bardziej efektywnymi i bardziej kosztownymi niż brak terapii chelatującej. Wartość ICUR wynosi €20 000-63 000 /QALY dla DFO vs brak terapii chelatującej oraz €28 000-35 000/ QALY dla DSX vs brak terapii chelatującej. DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR < €50 000/ QALY.
Delea 2006 (abstrakt)	Kanada	deferazyroks (DSX)/ deferoksamina (DFO)	Talasemia beta	CUA w dożywotnim horyzoncie;	DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR = \$45 054 /QALY
Delea 2005 (abstrakt)	USA	deferazyroks (DSX)/ deferoksamina (DFO)	Anemia sierpowata (SCD)	CUA w dożywotnim horyzoncie;	DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. Wartość ICUR dla pacjentów wcześniej nieleczonych DFO (średni wiek 5 lat) wynosi \$37 516/ QALY. Wartość ICUR dla pacjentów stosujących wcześniej DFO (średni wiek 17 lat) wynosi \$53 239/ QALY.
Delea 2005 (abstrakt)	USA	deferazyroks (DSX)/ deferoksamina (DFO)	talasemia	CUA w 1 rocznym horyzoncie;	DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR = \$33 387 /QALY
Delea 2005 (abstrakt)	USA	deferazyroks (DSX)/ deferoksamina (DFO)	Anemia sierpowata (SCD)	CUA w 1 rocznym horyzoncie;	DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR = \$5 944 /QALY.

Odnaleziono 7 analiz ekonomicznych porównujących deferazyroks i deferoksamine, w postaci pełnych tekstów, pozostałe 11 analiz dostępnych było w formie abstraktów. 5 z 7 analiz zostało przeprowadzone w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast 2 z 7 w jednorocznym horyzoncie czasowym. Deferazyroks okazał się terapią bardziej efektywną i kosztową w 5 (Luangasanatip 2011, Tolley 2010, McLeod 2009, Karnon 2008, Delea 2007) z 7 analiz, natomiast terapią dominującą okazał się w 2 (Kim 2009, Karnon 2008) z 7 analiz. W publikacji Karnon 2008 deferazyroks był terapią dominującą lub bardziej efektywną i

kosztową w zależności od przyjętej masy ciała (poniżej 52 kg mc. terapia była dominująca, natomiast powyżej terapią bardziej efektywną i kosztową).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena zasadności zastosowania doustnego preparatu Exjade® (substancja czynna deferazyroks) w leczeniu dzieci i młodzieży z przewlekłym obciążeniem żelaza w ramach programu lekowego.

Analiza ekonomiczna (wersja przesłana pismem MZ z dnia 20.08.2012) została oparta na wynikach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Instytut Arcana „Analiza efektywności klinicznej deferazyroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii. Kraków 2012” (Aktualizacja analizy maj 2012).

Technika analityczna/porównane interwencje:

Analiza kosztów –konsekwencji i kosztów-użyteczności dla porównania:

- Exjade (deferazyroks) DSX vs. Desferal (deferoksamina) DFO

Perspektywa: wspólna: NFZ + pacjent; płatnik publiczny: NFZ

Horyzont czasowy: 1 rok

Dyskontowanie: nie przeprowadzono dyskontowania

Koszty

[Redacted content]

Model

[Redacted content]

W analizie przyjęto następujące założenia:

[Redacted content]

Przeżycie pacjentów w obu porównywanych interwencjach jest takie same. Założenie zostało oparte na badaniu Cappellini 2006 (*talasemia beta*), które porównuje poziomy LIC (ang. *liver iron concentration* – poziom żelaza w wątrobie) i SF (ang. *serum ferritin* – poziom ferrytyny w osoczu) w trzech grupach wiekowych pacjentów z talasemią beta. Wyniki wskazują na brak różnic w grupie wiekowej 6-11 i 12-15 lat, co było podstawą do stwierdzenia, że w horyzoncie roku przeżycie dzieci 6-15 lat z anemią Fanconiego, anemią sierpowatą, zespołem Diamonda-Blackfana, zespoły mielodysplastyczne. będzie takie samo. Należy podkreślić, że dla pacjentów poniżej 6 rż. w badaniu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano wartości parametrów dla scenariusza maksymalny i minimalnego.

W scenariuszu minimalnym:

[Redacted text block]

W scenariuszu maksymalnym:

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Nie	<p>Projekt programu lekowego nie wyklucza możliwości kontynuowania leczenia > 18 rż., natomiast w analizach nie uwzględniono populacji pacjentów kontynuujących leczenie powyżej 18 rż. W przypadku kontynuacji leczenia powyżej 18 rż. wzrostowi uległaby średnia masa ciała pacjentów stosujących Exjade, a tym samym średni koszt stosowania preparatu Exjade. Dodatkowo w analizie zawężono ocenianą populację [REDACTED], ograniczenie to zostało uzasadnione odnalezieniem średnich mas ciała właśnie dla przedziału [REDACTED], co posłużyło do obliczenia dla takiego przedziału wiekowego dawek preparatów.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie uwzględnił w swoich analizach pacjentów z rozpoznaniem Z94.8 – transplantacja innego narządu lub tkanki (rozpoznanie dodane do projektu programu lekowego w wersji zaakceptowanej przez MZ z dnia 03.05.2012). Stanowisko podmiotu odpowiedzialnego w kwestii rozpoznania Z94.8 zostało przedstawione w Rozdziale 2.1).</p>

Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Nie	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	Horyzont 1 roczny odpowiada, horyzontowi badań klinicznych, włączonych do przeglądu systematycznego, dwa (Delea 2007, Luangasanatip 2011) spośród siedmiu odnalezionych analiz ekonomicznych 5 zostało wykonanych w dożywnym horyzoncie czasowym. Z drugiej strony przewlekły charakter leczenia chelatującego, może wpłynąć na generowanie coraz wyższych kosztów w kolejnych latach programu, w takiej sytuacji wydłużenie perspektywy analizy ekonomicznej do 5 lat (czas trwania badania Cappellini 2006 w fazie extension) mogło by lepiej oddać koszty leczenia preparatem Exjade.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	Tak	


* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna (wersja przesłana pismem MZ z dnia 20.08.2012) **spełnia zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań**, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Ograniczenia

Podstawowe parametry wejściowe (wiek pacjentów, masa ciała, efektywność kliniczna i compliance) do analizy ekonomicznej opierają się na danych od pacjentów z , natomiast projekt programu lekowego zaakceptowanego przez MZ z dnia 03.05.2012, dotyczy populacji pacjentów z rozpoznaniem D46 - zespoły mielodysplastyczne, D55 – niedokrwistości hemolityczne, D56 – talasemia beta, D57 – niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, D61 – niedokrwistości aplastyczne (zespół Diamonda-Blackfana, anemia Fanconiego), D64 – inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte, Z94.8 – transplantacja innego narządu lub tkanki.

[Redacted text]

Tabela 30.

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

[Redacted text]

[Redacted text]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy.

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [PLN/(QALY)]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [PLN/28 tabl. x 250 mg/28 tabl. X 500 mg]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR - Cena zbytu netto, przy której współczynnik opłacalności ICUR jest równy wysokości progu opłacalności;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Terapia deferazyrokssem vs [REDACTED] z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita).

Terapia deferazyrokssem vs [REDACTED] z interwencji droższej, bardziej skutecznej i opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) staje się interwencją dominującą tzn. tańszą i bardziej skuteczną.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[REDACTED]

Podstawowe parametry wejściowe analizy kosztów-użyteczności (wiek pacjentów, masa ciała, efektywność kliniczna i compliance) opierają się na danych pacjentów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] podanej we wniosku refundacyjnym, terapia deferazyroksu w porównaniu do terapii deferoksaminą jest terapią kosztowo efektywną (ICUR/ICER<3xPKB *per capita*).

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące parametrów związanych z dawką DSX oraz nieuwzględnienie możliwości kontynuowania leczenia powyżej 18 rż. mogą wskazywać na niepewność oszacowanego w analizie ekonomicznej kosztu podania DSX.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji leku Exjade® zawierającego deferazyroks stosowanego w leczeniu doustnym stanów nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat.

Analiza wpływu na budżet (wersja przesłana pismem MZ z dnia 20.08.2012) została oparta na wynikach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Instytut Arcana „Analiza efektywności klinicznej deferazyroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii. Kraków 2012” (Aktualizacja analizy maj 2012).

Populacja i wielkość sprzedaży

Populacja docelowa została oszacowana na podstawie opinii ekspertów:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted] [przedstawione w Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 5/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci przy wykorzystaniu produktu leczniczego deferazyroks (EXJADE®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego];
- [redacted]

Perspektywa

Płatnik publiczny (NFZ)

Horyzont czasowy

dwuletni horyzont czasowy (lipiec 2012 – czerwiec 2014)

Kluczowe założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono za pomocą arkusza kalkulacyjnego Excel.

W analizie porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy:

Scenariusz „istniejący”, [redacted]

Grupa limitowa

[Redacted text]

Analiza wrażliwości

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano wartości parametrów dla scenariusza maksymalny i minimalnego dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

W ramach scenariusza minimalnego przyjęto następujące założenia:

[Redacted text]

W ramach scenariusza maksymalnego przyjęto następujące założenia:

[Redacted text]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił ograniczeń.

Walidacja

Walidację modelu przeprowadzono wprowadzając wartości zerowe do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Nie	Projekt programu lekowego nie wyklucza możliwości kontynuowania leczenia > 18 rż., natomiast w analizach nie uwzględniono populacji pacjentów kontynuujących leczenie powyżej 18 rż. Podmiot odpowiedzialny nie uwzględnił w swoich analizach pacjentów z rozpoznaniem Z94.8 – transplantacja innego narządu lub tkanki (rozpoznanie dodane do projektu programu lekowego w wersji zaakceptowanej przez MZ z dnia 03.05.2012). Stanowisko podmiotu odpowiedzialnego w kwestii rozpoznania Z94.8 zostało przedstawione w Rozdziale 2.1).
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	Tak	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Tak	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Tak	Analizując dane nadesłane przez NFZ pismem z dnia 24.07.2012, dotyczącym liczby sprawozdanych świadczeń w 2010 i 2011 dla rozpoznań głównych ICD-10 (D46.*, D55.*, D56.*, D57.*, D61.*, D64.*) widoczna jest duża rozbieżność między liczbą pacjentów z powyższym rozpoznaniem przekazaną przez NFZ, a liczbą pacjentów oszacowaną przez ekspertów klinicznych, z powyższym rozpoznaniem kwalifikujących się do leczenia chelatującego. Liczba pacjentów według danych NFZ (≤ 18 rż.) z rozpoznaniem E83.1 „zaburzenie przemiany żelaza” w 2010 wynosiła 26, natomiast w 2011 wynosiła 27. W oparciu tylko i wyłącznie o dane NFZ nie ma możliwości zweryfikowania poprawności oszacowanej w bia populacji docelowej.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	Tak	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	Tak	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	Tak	

Analiza wpływu na budżet (wersja przesłana pismem MZ z dnia 20.08.2012) **spełnia zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań**, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Ograniczenia

Zapisy projektu programu lekowego nie wykluczają możliwości kontynuowania leczenia powyżej 18 rż. co nie zostało uwzględnione w koszcie stosowania DSX w analizie wpływu na budżet w wariantcie podstawowym ani w analizie wrażliwości.

W związku z przewlekłym charakterem leczenia chelatującego, w analizie wpływu na budżet w scenariuszu nowym należałoby uwzględnić możliwości kontynuowania przez pacjentów leczenia w kolejnych latach nie tylko po ukończeniu 18 rż. (tzn. nie uwzględniono przechodzenia pacjentów w przedziale wiekowym 2- 18, leczonych w poprzednich latach w ramach programu lekowego na kolejny rok leczenia).

Populacja pacjentów z rozpoznaniem Z94.8 nie została uwzględniona przy szacowaniu populacji docelowej analizy wpływu na budżet. Zgodnie z opiniami ekspertów () populacja pacjentów uwzględniająca nowe rozpoznanie Z94.8 może wynieść od 100 do 240.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.

Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek – wartość uwzględnia populację pediatryczną oszacowaną w programie lekowym i populację pediatryczną z okresowym wskazaniem do leczenia chelatującego (dzieci wymagające częstych transfuzji masy erytrocytarnej m.in. stan przed i po przeszczepie szpiku, nowotwory) oraz populację powyżej >18 rż. ze wskazaniem do terapii chelatującej;

Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku – wartość wykorzystana w wariantcie podstawowym (wariant minimalny – maksymalny);

Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) – wartość wykorzystana w wariantcie podstawowym (wariant minimalny – maksymalny);

Populacja pacjentów poniżej 18 rż. z rozpoznaniem (według ICD-10) Z94.8 - transplantacja innego narządu lub tkanki, jest to rozpoznanie dopisane do projektu programu lekowego zaakceptowanego przez MZ, jednak nie znajdujące się w wersji programu załączonej do wniosku refundacyjnego preparatu Exjade. Podmiot opowiedziany nie brał pod uwagę rozpoznania Z94.8 przy szacowaniu populacji docelowej.

Populacji pacjentów ≤ 18 rż. z rozpoznaniem Z94.8 w 2010 wynosiła (pismo NFZ z dnia 24.07.2012) 80, natomiast populacja pacjentów > 18 rż. wynosiła 334. Brak informacji jaki procent pacjentów z rozpoznaniem Z94.8 kwalifikuje się do terapii chelatującej deferazyrokssem.

Według eksperta klinicznego [redacted] łącznie liczba pacjentów ze wskazaniem: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie, nie powinna przekroczyć 100 – 130 w skali roku. Szacunek uwzględnia populację pacjentów wymagających leczenia stanów nadmiaru żelaza w okresie około przeszczepowym, która nie powinna przekroczyć 50 rocznie.

Zgodnie z opiniami ekspertów populacja pacjentów uwzględniająca nowe rozpoznanie Z94.8 może wynieść od 100 do 240.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza podstawowa: scenariusz istniejący.

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

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza podstawowa: scenariusz nowy.

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

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza podstawowa: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne.

	[redacted]	[redacted]	[redacted]
WARIANT PODSTAWOWY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne.

		+	+	-
WARIANT MINIMALNY				
WARIANT MAKSYMALNY				

Oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach (podstawowy i skrajne) oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

Wyniki analizy zostały przedstawione z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w analizie nie zidentyfikowano kosztów z perspektywy pacjenta, w związku z czym wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) = wynikiem z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu podstawowym wykazała, że wprowadzenie refundacji preparatu Exjade® w ramach programu lekowego dla populacji docelowej

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu skrajnym (wariant minimalny) wykazała, że wprowadzenie refundacji preparatu Exjade® w ramach programu lekowego dla populacji docelowej

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu skrajnym (wariant maksymalny) wykazała,

Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, które w największym stopniu wpływają na wyniki.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki ma zmiana następujących parametrów:

[Redacted]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu podstawowym wykazała, że wprowadzenie refundacji preparatu Exjade® w ramach programu lekowego dla populacji docelowej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu skrajnym (wariant minimalny) wykazała, że wprowadzenie refundacji preparatu Exjade® w ramach programu lekowego dla populacji docelowej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu skrajnym (wariant maksymalny) wykazała, że wprowadzenie refundacji preparatu Exjade® w ramach programu lekowego dla populacji docelowej [REDAKTOWANE]

Zapisy projektu programu lekowego nie wykluczają możliwości kontynuowania leczenia powyżej 18 rż. co nie zostało uwzględnione w koszcie stosowania DSX w analizie wpływu na budżet w wariantcie podstawowym ani w analizie wrażliwości.

W związku z przewlekłym charakterem leczenia chelatującego, w analizie wpływu na budżet w scenariuszu nowym należałoby uwzględnić możliwości kontynuowania przez pacjentów leczenia w kolejnych latach nie tylko po ukończeniu 18 rż. (tzn. nie uwzględniono przechodzenia pacjentów w przedziale wiekowym 2- 18, leczonych w poprzednich latach w ramach programu lekowego na kolejny rok leczenia).

Populacja pacjentów z rozpoznaniem Z94.8 nie została uwzględniona przy szacowaniu populacji docelowej analizy wpływu na budżet.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Kryteria włączenia do programu lekowego obejmują **szerszą populację** niż wskazania do stosowania zawarte w ChPL, zarówno ze względu na przyczynę przewlekłego obciążenia żelazem, jak i wiek pacjentów.

- **przyczyna przewlekłego obciążenia żelazem / współistniejące schorzenia w pierwszej linii leczenia**

Według zapisów ChPL preparat Exjade w pierwszej linii leczenia stosuje się w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem powstałego w wyniku częstych transfuzji krwi u pacjentów: z jedną jednostką chorobową, tj. "ciężką postacią talasemii beta". Tymczasem zapisy programu lekowego w przypadku pierwszej linii leczenia nie doprecyzowują współistniejących jednostek chorobowych, w których preparat ma być stosowany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem powstałego w wyniku częstych transfuzji krwi, co więcej poszerzają populację o „innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie”, a więc takich, u których nadmiar żelaza nie jest wynikiem częstych transfuzji krwi.

- **wiek pacjentów w pierwszej linii leczenia**

W projekcie programu lekowego przy zapisach dotyczących pierwszej linii leczenia obniżono dolną granicę wieku pacjentów ("powyżej 2 roku życia") względem ChPL ("6 lat i starszych"). Należy przy tym zwrócić uwagę, że wg wyników badania Cappellini 2006 przedstawionych w analizie wnioskodawcy za abstraktem Kattamis 2005, o ile w grupie pacjentów z talasemią beta w wieku 6-11 lat i 12-15 lat nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między deferazyrokssem a deferoksaminą w zmianie średniej wartości stężenia żelaza w wątrobie (LIC) i średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF), to dla dzieci < 6 roku życia zaobserwowane różnice były istotne statystycznie na niekorzyść deferazyroksu.

Pewne niejasności budzi górna granica wieku pacjentów. Dla pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelaza powstałym w wyniku częstych transfuzji krwi określono ją jako "poniżej 18 roku życia" (co nie miało miejsca w ChPL), jednak w tym samym akapicie w części odnoszącej się do „innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie” znajduje się zapis „u których prowadzona jest terapia chelatująca rozpoczęta poniżej 18 roku życia”, dopuszczający kontynuowanie stosowania preparatu Exjade u pacjentów powyżej 18 r.ż. Wskazywałoby to, że program „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie” oprócz dzieci i młodzieży będzie obejmował również pacjentów dorosłych, ale tylko w przypadku, kiedy przyczyna przewlekłego obciążenia żelazem jest inna niż częste transfuzje krwi.

Należy przy tym zaznaczyć, że kontynuowanie leczenia powyżej 18 r.ż. dopuszczane przez kryteria włączenia do programu jest niespójne z opisem programu znajdującym się w pierwotnej wersji programu, stanowiącej zał. nr 3 do wniosku refundacyjnego (Rozdział 4.b), gdyż według wspomnianego opisu program skierowany jest do populacji pediatrycznej w przedziale wiekowym 2 – 18 lat.

- **wiek pacjentów w drugiej linii leczenia**

W ChPL przy zapisach dotyczących stosowania deferazyroksu **w drugiej linii leczenia** (gdy leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie), wśród pacjentów z ciężką postacią talasemii beta wyróżniono grupę pacjentów z obciążeniem żelazem powstałym w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc KKCz) i w wyniku nieczęstych częstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. na miesiąc KKCz). W pierwszej grupie zaleca się stosowanie deferazyroksu w wieku od 2 do 5 lat, w drugiej grupie - w wieku 2 lat i starszych. Tymczasem w programie lekowym nie ma takiego podziału, a stosowanie deferazyroksu u pacjentów z talasemią beta poleca się u pacjentów w wieku pomiędzy 2 i 18 r.ż.

- **przyczyna przewlekłego obciążenia żelazem / współistniejące schorzenia w drugiej linii leczenia**

W opisie programu podano błędny kod ICD-10 dla rozpoznania talasemii beta. Wymieniony w programie kod D56 obejmuje wszystkie talasemie, natomiast talasemia beta ma przypisany kod D56.1.

W programie lekowym doprecyzowano schorzenia, w których ma być stosowany deferazyroks, podczas gdy w ChPL poza talasemią beta nie były one szczegółowo określone ("inne rodzaje niedokrwistości"). W pierwotnej wersji projektu lekowego (zał. nr 3 do wniosku refundacyjnego) nie uwzględniono schorzenia: Z94.8 – transplantacja innego narządu lub tkanki, stąd nie zostało ono ujęte w analizach wnioskodawcy, a tym samym nie mogło być przedmiotem oceny niniejszej analizy weryfikacyjnej. Wskazanie to zostało dodane w wersji programu uzgodnionej z MZ. Wg stanowiska podmiotu odpowiedzialnego opisanego w Rozdz. 2.1

- **linie leczenia**

Dodatkowo zapis "a także u innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie, u których prowadzona jest terapia chelatująca rozpoczęta poniżej 18 roku życia", może budzić pewne wątpliwości interpretacyjne co do linii leczenia, do której się odnosi. Zapis ten znajduje się w akapicie odnoszącym się do I linii leczenia, jak przedstawiono powyżej, co wskazywałoby, że dotyczy tej linii leczenia. Jednakże użycie sformułowania „terapia chelatująca” zamiast „terapia chelatująca deferazyroksem” może pozwalać na interpretowanie tego zapisu jako odnoszącego się zarówno do pierwszej jak i do drugiej linii leczenia.

Współistniejące wskazania objęte programem

Należy zwrócić uwagę, że projekt programu lekowego "Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie" obejmuje szereg schorzeń współistniejących, co jest zgodne ze światowymi wytycznymi klinicznymi, jednakże dostępne dowody kliniczne dla populacji pacjentów pediatrycznych dotyczą głównie talasemii beta (jedno badanie RCT + badania niższej jakości) i w mniejszym stopniu zbiorczej populacji pacjentów z różnymi "wrodzonymi zaburzeniami krwinek czerwonych" (badania niższej jakości). Natomiast w jedynym odnalezionym badaniu RCT przeprowadzonym u pacjentów z anemią sierpowatą, wyniki przedstawione były łącznie dla dzieci i dorosłych.

Wskaźniki skuteczności terapii

Zapisy projektu programu lekowego wskazują, że skuteczność leczenia określana będzie na podstawie comiesięcznej kontroli stężenia ferrytyny w surowicy. „Jeżeli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 $\mu\text{g/l}$, należy rozważyć przerwanie leczenia”. Podobne wytyczne znajdują się w większości odnalezionych rekomendacji klinicznych, jednakże często wartością graniczną, poniżej której należy zakończyć leczenie jest wartość 1000 $\mu\text{g/l}$. Należy przy tym jednak zwrócić uwagę, że istnieją publikacje poddające w wątpliwość to, czy stężenie ferrytyny we krwi jest miarodajnym parametrem skuteczności terapii chelatującej.

W publikacji Brittenham 2011 zwrócono uwagę, że o ile wytyczne dotyczące leczenia przeciążenia żelazem u pacjentów z talasemią generalnie zalecają monitorowanie stężenia ferrytyny jako wskaźnika przeciążenia żelazem, to wytyczne dotyczące anemii sierpowatej zwracają uwagę na to, że stężenie ferrytyny może ulec zmianie pod wpływem chorób i stanów zapalnych wątroby.

W publikacji Korsak 2011 zawarto następujące informacje:

Tradycyjnie parametrem stosowanym w diagnostyce poprzetoczeniowego przeciążenia żelazem jest oznaczenie stężenia ferrytyny w surowicy. Badania wskazują na znamiennej korelację między stężeniem białka w surowicy a stężeniem żelaza w wątrobie oznaczonym w materiale biopsyjnym u chorych z talasemią [Angelucci 2000, Olivieri 1997]. Jednak współczynnik korelacji dla tej zależności był nieznamiennej. Wykazały to również badania przeprowadzone przez Karam i wsp. u chorych z anemią sierpowato krwinkową [Karam 2007]. 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 hemolizy. Natomiast w stanach niedotlenienia lub niedoborach witaminy C obserwuje się obniżone stężenia ferrytyny. Zatem nie może być ona stosowana jako marker przeciążenia żelazem lub do monitorowania leczenia chelatującego [Karam 2007, Sheth 1999].

Badaniem o dużej wartości diagnostycznej w poprzetoczeniowym przeciążeniu żelazem jest oznaczenie stężenia żelaza w wątrobie.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej odniesiono się do nieaktualnych wyników analizy wpływu na budżet, (

).

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 44. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	
			Z uwzględnieniem wieku pacjentów	Bez uwzględniania wieku pacjentów
Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polska (2010)	Zalecenia polskich ekspertów dotyczące leczenia poprzetoczeniowego przeładowania żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne (MDS)	Rekomendacja wydana na podstawie wytycznych innych grup narodowych oraz grupy Roboczej Fundacji MDS	-	PTHiH rekomenduje stosowanie deferazyroksu w przypadku niemożności stosowania deferoksaminy w 12 godzinnej infuzji lub jeśli wystąpi nietolerancja leku lub brak efektów leczenia. Leiki chelatujące żelazo powinny być stosowane do czasu aż stężenie ferrytyny wyniesie <1000µg/l. Do rozważenia jest kontynuacja leczenia, jeśli mimo obniżenia stężenia ferrytyny <1000 µg/l nadal utrzymują się kliniczne objawy niewydolności narządu (np. serca) mające potwierdzony związek z przeładowaniem żelazem. U chorych poddanych allograftacji krwiotwórczych komórek macierzystych czas leczenia nie jest dokładnie określony. Należy zakończyć leczenie gdy stężenie ferrytyny obniży się <1000 µg/l, lub gdy zakończone zostanie leczenie immunosupresyjne. http://phtit.pl/Acta_Haematologica_Polonica_Zespoly_mielodysplastyczne_Poprzetoczeniowe_przeladowanie_zelazem_zelazo_nie_zwiazane_z_transferyna.520.html
Fundacja Zespołu Mielodysplastycznego, Polska (2009)	Zespół Mielodysplastyczny, Podręcznik dla Pacjenta	Rekomendacja wydana na podstawie wytycznych NCCN oraz wytycznych Fundacji MDS, badań klinicznych fazy II	-	FZMDS rekomenduje podawanie deferazyroksu jako jedynego dostępnego w handlu leku chelatującego żelazo podawanego doustnie. Na podstawie badań fazy II wykazano znaczne zmniejszenie przeładowanie żelazem u chorych z grupy niskiego lub średniego -1 ryzyka MDS po leczeniu przez 1 rok. http://www.mds-foundation.org/pdf/handbook-polish.pdf
Thalasemia International Federation, Świat (2008)	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia talasemii	Na podstawie prospektywnych randomizowanych badań klinicznych	TIF rekomenduje stosowanie deferazyroksu u pacjentów powyżej 2 r.ż. (FDA) lub powyżej 6 r. ż. (EMA) przeładowanych żelazem po transfuzjach, obok deferoksaminy i deferypronu. http://www.thalassaemia.org/cv/pdf/Guidelines_2nd_revised_edition_EN.pdf	

Exjade (deferazyroks)

Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie

AOTM-OT-4351-7/2012

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	
			Z uwzględnieniem wieku pacjentów	Bez uwzględniania wieku pacjentów
MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload, Świat (2005, 2007)	Konsensus dotyczący leczenia nadmiaru żelaza w zespołach mielodysplastycznych	Na podstawie konsensusu opartego na badaniach fazy II	-	MDSFWGTIO rekomenduje stosowanie deferazyroksu obok deferoksaminy i deferypronu w leczeniu pacjentów z MDS, wybór czynnika chelatującego pozostawia się decyzji lekarza. Czas stosowania leczenia chelatującego powinien trwać tak długo jak długo jest konieczne stosowanie terapii transfuzyjnej oraz tak długo jak długo pacjent pozostaje obciążony żelazem. Terapia chelatująca może zostać przerwana gdy poziom ferrytyny spadnie < 1000 ng/ml i nie są wymagane dalsze transfuzje , można ją również przerwać gdy nie jest ona w najlepszym interesie dla pacjenta.
Ho 2011, Australia (2011)	Wytyczne do leczenia nadmiaru żelaza zależnej od transfuzji talasemii major, anemii sierpowatej i innych wrodzonych niedokrwistości	Na podstawie randomizowanych badań klinicznych fazy III, prospektywnych badań fazy IV	Według wytycznych australijskich rekomendowane jest podawanie deferazyroksu dzieciom w wieku 4-6 lat, jeżeli terapia deferoksamina nie jest efektywna. Dzieciom > 6 rż rekomenduje się podawanie deferazyroksu lub deferoksaminy w I linii leczenia. Rekomenduje się również zakończenie leczenia w przypadku gdy stężenie ferrytyny spadnie poniżej 500 mcg/l .	-
MDS platform of the Austrian Society of Haematology and Oncology, Austria (2008)	Diagnostyka i leczenie pacjentów przeladowanych żelazem w zespołach dysplastycznych	Na podstawie serii spotkań i konferencji w 2006 i 2007 r.	-	MDS ASHO rekomenduje podawanie deferazyroksu w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania deferoksaminy (II linia leczenia), a jeśli deferazyroks nie jest tolerowany lub brak jest odpowiedzi na leczenie może być zastąpiony deferypronom lub innym lekiem eksperymentalnym (triapina, deferoksamina immobilizowana). Leczenie chelatujące powinno być kontynuowane tak długo jak długo jest skuteczne . Leczenie chelatujące można zakończyć , gdy stężenie ferrytyny osiągnie poziom poniżej 1000 ng/ml . http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2438601/pdf/eci0038-0143.pdf
Prescrire, Francja (2007)	Leczenie nadmiernego obciążenia żelazem	Rekomendacja oparta na obserwacji z badania prospektywnego oraz przeglądzie systematycznym międzynarodowych czasopism naukowych	-	Prescrire rekomenduje stosowanie preparatu deferazyroks wyłącznie jako terapię trzeciej linii. Uznaje się, że doustny deferazyroks w stosunku do stosowanej w I linii leczenia deferoksaminy ma mniejszą skuteczność i więcej powikłań ze strony wątroby i nerek. Jako standardową procedurę leczenia nadmiernego obciążenia żelazem przyjęto stosowanie deferoksaminy. W ramach drugiej linii leczenia zaleca się terapię deferypronomem, innym preparatem doustnym, z którym deferazyroks nie był porównywany. Gdy stwierdza się nieskuteczność drugiej linii leczenia deferypronomem, wskazane jest leczenie deferazyroksiem, jako terapia trzeciej linii. Preparat oceniono na „możliwie pomocny” , tj. o minimalnej wartości dodanej, który nie powinien zmieniać dotychczasowych metod leczenia, z wyjątkiem szczególnych przypadków. Należy uwzględnić pacjentów, którzy będą potrzebowali leczenia chelatującego do końca życia (lifelong necessity) . http://english.prescrire.org/en/Search.aspx

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	
			Z uwzględnieniem wieku pacjentów	Bez uwzględniania wieku pacjentów
Generalitat de Catalunya Departament de Salut, Hiszpania (2007)	Ocena skuteczności nowych terapii: Deferazyroks (Exjade)	Rekomendacja oparta na przeglądzie systematycznym RCT	GCDS rekomenduje terapię deferazyroksem w I linii w przypadku pacjentów z chronicznym przeciążeniem żelazem w związku z beta talasemią u pacjentów > 6 r.ż. oraz pacjentów chorych na inne niż beta talasemia niedokrwistości w wieku 2-5 lat , którzy nie reagują na terapię deferoksaminą (II linia leczenia) http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxiu/bit1007.pdf	GCDS rekomenduje stosowanie deferazyroksu w: leczeniu II linii przewlekłego przeciążenia żelazem wynikającego z częstych transfuzji krwi w przypadku pacjentów: - chorych na inne typy anemii lub - chorych na beta talasemię homozygotyczną , którzy wymagają sporadycznych transfuzji krwi, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia deferoksaminą. http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxiu/bit1007.pdf
Remacha 2012, Hiszpania (2012)	Wytyczne dotyczące czuwania nad bezpieczeństwem krwi (ang. haemovigilance) u pacjentów przeladowanych żelazem po transfuzjach (talasemia beta, inne przyczyny)	Na podstawie przeglądu literatury oraz konsensusu Spanish Society of Haemotherapy i Spanish Society of Blood Transfusion	Wymienia deferazyroks jako lek zaakceptowany przez FDA i EMEA jako I linia leczenia pacjentów z talasemią beta w wieku powyżej 6 lat oraz jako II linia leczenia pacjentów od 2 roku życia oraz do leczenia pacjentów poddawanych transfuzjom, przeladowanych żelazem z jakiegokolwiek przyczyny. Jeżeli stężenie ferrytyny spadnie poniżej 500 mcg/l , leczenie powinno być czasowo wstrzymane . http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22790272	
College voor zorgverzekeringen, Holandia (2006)	Ocena skuteczności deferazyroksu (Exjade)	Nie podano	CVZ rekomenduje leczenie przewlekłe go przeciążenia żelazem z powodu częstych transfuzji krwi pacjentów w wieku > 6 r.ż z beta talasemią oraz pacjentów chorych na inne niż beta talasemia niedokrwistości w wieku 2-5 lat , którzy nie reagują na terapię deferoksaminą http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2006/cfh0612+deferasirox+exjade.pdf	CVZ rekomenduje stosowanie deferazyroksu w leczeniu II linii chronicznego przeciążenia żelazem wśród pacjentów: - z innymi rodzajami niedokrwistości - z beta talasemią homozygotyczną , którzy wymagają sporadycznych transfuzji krwi http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2006/cfh0612+deferasirox+exjade.pdf
Health Service Executive, Irlandia (2011)	Wytyczne kliniczne dla pacjentów pediatrycznych z anemią sierpowatą	Nie podano	HSE wymienia deferazyroks wśród chelatorów (obok deferoksaminy i deferypronu) stosowanych u pacjentów pediatrycznych 12-18 lat z anemią sierpowatą. http://www.hse.ie/eng/about/clinicalprogrammes/emp/Clinical_Guidelines/Sickle_Cell_Disease_Clinical_Guideline.pdf	
Suzuki_consensus, Japonia (2008)	Wytyczne dotyczące leczenia niedokrwistości aplastycznej	Na podstawie wytycznych National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes	-	Consensus rekomenduje stosowanie deferazyroksu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej jako wygodniejszej alternatywy do deferoksaminy ze względu na sposób podawania leku. Jeśli stężenie ferrytyny będzie się utrzymywać w zakresie 500-1000 ng/ml lub poniżej można odstawić leczenie chelatujące. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2516546/pdf/12185_2008_Article_119.pdf

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	
			Z uwzględnieniem wieku pacjentów	Bez uwzględniania wieku pacjentów
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Niemcy (2010)	Diagnoza i leczenie wtórnego przeciążenia żelazem u pacjentów z wrodzoną niedokrwistością	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu wytycznych AWMF oraz opinii eksperckich	AWMF rekomenduje terapię deferazyroksiem w leczeniu I linii wtórnego przeciążenia żelazem u pacjentów z anemią sierpowatą oraz niedokrwistością Diamonda-Blackfana w wieku < 3r ż.	AWMF rekomenduje terapię deferazyroksiem w leczeniu II linii wtórnego przeciążenia żelazem bez względu na wiek u pacjentów z: - anemią sierpowatą - niedokrwistością Diamonda-Blackfana - Innymi rzadkimi rodzajami anemii wymagającymi transfuzji krwi, w tym wrodzona niedokrwistość dyserytropoetyczna, niedokrwistość Franconiego http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-029I.pdf
Fred Hutchinson Cancer Research Center and Seattle Cancer Care Alliance, USA (2012)	Długoterminowa obserwacja po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych	Na podstawie ogólnie akceptowanej praktyki klinicznej po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych	-	FHCRC&SCCA rekomendują podawanie Exjade (deferazyroks), obok Desferalu (deferoksamina), w przypadku, gdy nie można przeprowadzić flebotomii mimo stosowania erytrocytarnych czynników stymulujących w ciągu 3-6 miesięcy po przeszczepie a wskazane jest leczenie chelatujące żelazo. Terapię deferazyroksiem można czasowo wstrzymać w przypadku spadku stężenia ferrytyny poniżej 500 mcg/ml http://www.fhcr.org/content/dam/public/Treatment-Support/Long-Term-Follow-Up/physician_guidelines.pdf
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, USA (2012)	Praktyczne wytyczne w onkologii: zespoły mielodysplastyczne	Na podstawie konsensusu NCCN opartego na dowodach niższej jakości (kategoria 2A)	-	Panel NCCN rekomenduje stosowanie deferazyroksu obok deferoksaminy w celu zmniejszenia poziomu żelaza u pacjentów, którzy otrzymali lub otrzymają więcej niż 20 transfuzji RBC, oraz mają poziom ferrytyny w surowicy > 2500 ng/ml, w celu zmniejszenia stężenia ferrytyny do <1000 ng/ml . http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
American Association for the Study of Liver Disease, USA (2011)	Diagnoza i leczenie hemochromatozy, Praktyczne wytyczne kliniczne Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Badań nad chorobami wątroby	Konsensus ekspertów osiągnięty na podstawie przeglądu systematycznego najnowszych publikacji spełniających kryteria włączenia (PubMed, publikacje z lat 1980-2010)	-	AASLD rekomenduje terapię deferazyroksiem w przypadku nadmiernego obciążenia żelazem u pacjentów z niedokrwistością dyserytropoetyczną lub chroniczną anemią hemolityczną http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452290?dopt=Abstract

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	
			Z uwzględnieniem wieku pacjentów	Bez uwzględniania wieku pacjentów
Italian Society of Hematology, Włochy (2008)	Wytyczne dotyczące praktyki leczenia pacjentów z nadmiarem żelaza w przebiegu talasemii <i>major</i> i innych związanych z tym zaburzeń	Na podstawie konsensusu panelu ekspertów (poziom D)	ISH rekomenduje podawanie deferazyroksu w II linii leczenia w przypadku nietolerancji deferoksaminy lub działań niepożądanych, jako alternatywy dla deferypronu na podstawie lepszego profilu bezpieczeństwa. ISH rekomenduje podawanie deferoksaminy dzieciom poniżej 6 r.ż. w I linii leczenia . Opcja podawania doustnie deferazyroksu w terapii pierwszego rzutu powinna na razie być uznana za eksperymentalną i być wykonywana tylko w ramach badań klinicznych oraz nie jest rekomendowana przez ISH w leczeniu zamiast deferoksaminy. https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:WZ3S7zIEsqJ:www.siematologia.it/lineequidafile/f14_Haematologica2008guidelines.pdf+&hl=en&q=pl&pid=bl&srcid=ADGEEISiRmVYZhaPHYLhKNZsOWandVUNr9IQqX0b5mwJxZXBQ9IU8H3Cbawo9lbOay9CvVi9hBjF8tIsKt6aF5M5K64TPshoB3xbcXoIYQP7qd5O0sDy00XuOkJoJcFhx8hPIREbKfv&sig=AH EtbRVur1MZ03-QdgvTvqmSVrf4nCJlw&pli=1	
East Lancashire Medicines Management Board, Wielka Brytania (2012)	Rekomendacja dotycząca nowego leku deferazyroksu (Exjade)	Rekomendacja oparta na przeglądzie trzech RCT: faza III, niekontrolowana faza II próby skuteczności i kontrolowana faza II próby bezpieczeństwa	ELMMB rekomenduje terapię deferazyroksiem w: 1) I linii leczenia wśród pacjentów chorych na beta talasemię >6 r.ż. z przewlekłym nadmiernym obciążeniem żelazem 2) II lub III inii leczenia wśród pacjentów z: - beta talasemią homozygotyczną w wieku 2-5 lat	ELMMB rekomenduje terapię deferazyroksiem w II lub III inii leczenia wśród pacjentów z: 1) beta talasemią , wymagających sporadycznych transfuzji krwi 2) innymi rzadkimi typami anemii , gdy terapia desferoksaminą i/lub deferypronom nie jest wskazana lub nie jest tolerowana lub nie jest skuteczna. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stalemu zmniejszeniu poniżej 500 mcg/l , należy rozważyć przerwanie leczenia . http://www.elmmb.nhs.uk/search/?q=exjade
National Health Service, Wielka Brytania (2010)	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania terapii chelatującej żelazo u dzieci poddawanych regularnym transfuzjom krwi	Na podstawie konsensusu dotyczącego wyboru terapii chelatującej żelazo po transfuzjach krwi w dziedzicznych niedokrwistościach	NHS rekomenduje stosowanie deferazyroksu jako II linii leczenia u dzieci w wieku 2-5 lat oraz jako I linii leczenia u dzieci powyżej 5 r.ż. , obok deferoksaminy i deferypronu. http://www.stsn.co.uk/wp-content/uploads/2012/02/c.-Iron-chelation.pdf	

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	
			Z uwzględnieniem wieku pacjentów	Bez uwzględniania wieku pacjentów
Greater Manchester Medicines Management Group (Wielka Brytania) (2011)	Ocena skuteczności terapeutycznej Deferazyroksu (Exjade)	Brak danych	GMMMG rekomenduje terapię deferazyrokssem zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami: Terapia I linii : pacjenci z beta talasemią heterozygotyczną w wieku ≥ 6 r.ż. Terapia II linii : pacjenci ≥ 2 r.ż. , gdy deferoksamina jest nietolerowana, przeciwwskazana bądź nieodpowiednia. http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/PNTS_recom/NTS%20recommendation-%20deferasirox%200711.pdf#search=%22deferasirox%22	-
Marsh_2009, Wielka Brytania (2009)	Wytyczne diagnostyczne i kliniczne w anemii aplastycznej	Na podstawie opinii ekspertów, doświadczenia lekarzy hematologów oraz przedstawicieli pacjentów.		Wymienia deferazyroks obok deferoksaminy jako lek do indywidualnego rozważenia przez lekarza i pacjenta z niedokrwistością aplastyczną w leczeniu chelatującym gdy stężenie ferrytyny wynosi powyżej 1000 mcg/l. http://www.bcshguidelines.com/documents/Aplast_anaem_bjh_june2010.pdf
North Trent Cancer Network, Wielka Brytania (2009)	Kliniczne i diagnostyczne wytyczne w terapii chelatującej nadmiar żelaza		-	NTCN rekomenduje podawanie deferazyroksu , obokdeferoksaminy i deferypronu pacjentom z nadmiarem żelaza w organizmie spowodowanym: 1 Zespołem mielodysplastycznym zależnym od transfuzji w przypadku, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające. 2. Talasemią w przypadku nietolerancji deferoksaminy przy dobrym stanie kardiologicznym 3 Niedokrwistością sierpowatokrwinkową w przypadku, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające. Można rozważyć przerwanie leczenia w przypadku, gdy stężenie ferrytyny będzie się utrzymywało stale poniżej 800-1000 mcg/l , nadal jednak wymagane jest monitorowanie poziomu żelaza.
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee, Wielka Brytania (2008)	Terapia deferazyrokssem (Exjade) przewlekłego przeciężenia żelazem w podstawowej opiece zdrowotnej	Rekomendacja na podstawie jednego centralnego, wielośrodkowego, otwartego RCT fazy III	-	MTRAC nie rekomenduje terapii deferazyrokssem przewlekłego przeciężenia żelazem na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej, ze względu na niewiarygodne dowody naukowe potwierdzające skuteczność preparatu. http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/fachealth/fachealthsop/mtrac/documents/verdict/Deferasirox.pdf

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Comitee, Australia 2006	Leczenie pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych deferazyroksiem	Zalecenia: PBAC rekomenduje refundację leczenia pacjentów >6 rż. Z zaburzeniami erytropoezy oraz 2-5 lat z zaburzeniami, u których stosowanie deferoksaminy jest nieefektywne lub przeciwwskazane. Uzasadnienie: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu potwierdzone przez badania kliniczne nie są gorsze niż deferoksaminy. Analiza kosztowa wykazała efektywność kosztową deferazyroksu w porównaniu z deferoksaminą.
Haute Autorité de Santé, Francja (2006)	Włączenie na listę leków refundowanych przez French National Insurance i zgoda na stosowanie w szpitalach	Zalecenia: Rada Przejrzystości rekomenduje włączenie na listę leków refundowanych przez Narodowy Fundusz Ubezpieczeń Zdrowotnych oraz na listę leków zaakceptowanych do użytku podczas leczenia szpitalnego. Refundacja na poziomie 65% Uzasadnienie: Produkt Exjade powinien częściowo zapewnić zidentyfikowane potrzeby zdrowia publicznego. Produkt ma wysoką wartość stosunku skuteczności do bezpieczeństwa. Rzeczywista korzyść wynikająca z tego produktu leczniczego jest istotna. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_455406/exjade?xtmc=&xtcr=4
Generalitat de Catalunya Departament de Salut, Hiszpania (2007)	Ocena skuteczności nowych terapii: Deferazyroks (Exjade)	Zalecenia: GCDS rekomenduje terapię deferazyroksiem w 1) I linii leczenia w przypadku pacjentów z chronicznym przeciążeniem żelazem w związku z beta talasemią u pacjentów > 6 r.ż. 2) II linii leczenia w przypadku pacjentów - chorych na inne niż beta talasemia niedokrwistości - w wieku 2-5 lat , - chorych na beta talasemię homozygotyczną , którzy wymagają sporadycznych transfuzji krwi, którzy nie reagują na terapię deferoksaminą Uzasadnienie: brak http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/bit1007.pdf
Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care, CED, Kanada (2010)	Rekomendacja na temat włączenia leku Deferasirox (Exjade) na listę leków zalecanych w terapii przeciążenia żelazem	Zalecenia: Komitet rekomenduje włączenie deferazyroksu (Exjade) na listę leków dostępnych dla pacjentów wymagających terapii chelatującej, ale tylko w przypadku, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia deferoksaminą Uzasadnienie: Występuje udowodniona skuteczność deferazyroksu w redukcji złogów żelaza wśród pacjentów z chronicznym nadmiernym obciążeniem żelazem. Jednakże nie jest pewne, czy jego skuteczność jest dorównuje skuteczności deferoksaminy oraz może być związany z większą liczbą zdarzeń nieporządanych. Komitet uznaje potrzebę wprowadzenia alternatywnej terapii dla pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia deferoksaminą. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/exjade.pdf
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanada (2007)	Rekomendacja końcowa i jej uzasadnienie dotyczące włączenia leku Deferasirox (Exjade) na listę leków zalecanych w terapii przeciążenia żelazem	Zalecenia: CADTH rekomenduje włączenie Exjade na listę leków zalecanych pacjentom, którzy wymagają terapii chelatowej, ale tylko w przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia deferoksaminą. Warunki rozpoczęcia terapii deferoksaminą pacjentów cierpiących na chroniczne przeciążenie żelazem: - pacjenci z anemią zależną od transfuzji w wieku >6 r.ż. - pacjenci z anemią zależną od transfuzji w wieku 2-5 lat , którzy nie mogą być poddani efektywnej terapii deferoksaminą. Uzasadnienie: Mimo udowodnionej skuteczności deferazyroksu w redukcji złogów żelaza, nie jest pewna jego przewaga terapeutyczna nad deferoksaminą. Może on być związany z większą liczbą zdarzeń nieporządanych niż deferoksamina. Ponadto analiza ekonomiczna przedstawiona przez producenta leku, wykazująca znacznie wyższy wskaźnik koszt/efekt deferazyroksu od deferoksaminy, nie znalazł potwierdzenia w wynikach przeprowadzonych badań klinicznych. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Exjade_2007April19.pdf

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Cancer Treatments Subcommittee of PTAC, Nowa Zelandia (2010)	Finansowane Deferazyroksu (Exjade) w leczeniu przewlekłego przeciężenia żelazem	<p>Zalecenia: CaTSoP rekomenduje refundację deferazyroksu, przyznając mu średnią wagę w leczeniu pacjentów z wtórnym nadmiernym obciążeniem żelazem, wynikającym z częstych transfuzji krwi w związku z wrodzonymi niedokrwistościami. Ze względu na wysoki koszt, terapia musi być zalecona przez odpowiedniego specjalistę. Kontynuacja leczenia bez dalszych wymagań, jeśli spełnione są wszystkie z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjenta zdiagnozowano przewlekłe, poprzeczeniowe przeciężenie żelazem 2. Oraz: <ol style="list-style-type: none"> a. Pacjent jest w wieku <6 lat; lub b. Leczenie maksymalnymi dawkami deferazyronu dowiodło o nieskuteczności terapii poprzez poziom żelaza w surowicy, MRI T2 lub biopsję wątroby; lub c. Leczenie deferazyronem przynosi niepożądane efekty zdrowotne ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunki; lub d. Leczenie deferazyronem powoduje bóle stawów lub artretyzm; lub e. Leczenie deferazyronem powoduje agranulocytozę. <p>Uzasadnienie: Podkomitet ustalił, iż deferazyroks przyjmowany raz dziennie przynosi większe korzyści zdrowotne, szczególnie wśród dzieci < 6 r.ż. niż deferazyron. Jednakże deferoksamina powinna pozostać preparatem stosowanym w pierwszej linii leczenia. Podkomitet zauważył, że deferazyroks jest związany z uszkodzeniami i niewydolnością nerek, co jest istotne w związku z często dożywotnim stosowaniem leku. Ponad to deferazyroks jest istotnie droższy niż deferazyron.</p> <p>http://www.pharmac.govt.nz/2011/04/15/2010-11-19%20Final%20CaTSoP%20meeting%20minutes%20-%20web%20version.pdf</p>
The All Wales Medicines Strategy Group Wielka Brytania (Walia), 2008	Leczenie pacjentów z talasemią beta major > 6 r.ż. lub innymi typami anemii w wieku 2-5 lat	<p>Zalecenia: AWMMSG rekomenduje refundację deferazyroksu w leczeniu przewlekłego przeciężenia żelazem z powodu częstych transfuzji u pacjentów z talasemią beta major > 6 r.ż. oraz u pacjentów z innym typem anemii niemogących być leczeni deferoksaminą, w wieku 2-5 lat lub z talasemią beta major.</p> <p>Uzasadnienie: Skuteczność deferazyroksu potwierdzona jest badaniami klinicznymi, na podstawie analizy efektywności kosztowej stwierdzono opłacalność stosowania deferazyroksu.</p>
East Lancashire Medicines Management Board, Wielka Brytania (2007)	Rekomendacja dotycząca nowego leku deferazyroksu (Exjade)	<p>Zalecenia: ELMMB dopuszcza deferazyroks do ograniczonego użycia w leczeniu przewlekłego przeciężenia żelazem związanego z rzadkimi nabytymi lub wrodzonymi niedokrwistościami wymagającymi powtarzalnych transfuzji krwi</p> <p>Uzasadnienie: brak</p> <p>http://www.elmmb.nhs.uk/search/?q=exjade</p>
National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011	Leczenie pacjentów przeciężonych żelazem z talasemią beta major	<p>Zalecenia: NICE rekomenduje finansowanie deferazyroksu w leczeniu przewlekłego przeciężenia żelazem spowodowanych częstymi transfuzjami krwi u pacjentów z talasemią beta major ≥ 6 r.ż. oraz u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni deferoksaminą z innymi typami anemii w wieku 2-5 lat lub z talasemią beta major.</p> <p>Uzasadnienie: Badania kliniczne wykazały, że skuteczność i bezpieczeństwo deferazyroksu nie są gorsze w porównaniu z deferoksaminą. Analiza kosztowa wykazała efektywność kosztową deferazyroksu w porównaniu z deferoksaminą.</p> <p>http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13135/54124/54124.pdf</p>
Scottish Medicine Consortium, Wielka Brytania (2007)	Opinia na temat nowej terapii deferazyrokssem (Exjade)	<p>Zalecenia: SMC dopuszcza stosowanie deferazyroksu w terapii nadmiernego obciążenia żelazem w związku z regularnymi transfuzjami krwi u pacjentów z beta talasemią. Deferazyroks jest również wskazany jako alternatywa dla pacjentów z anemią sierpowatą, którzy nie tolerują leczenia deferoksaminą lub istnieją przeciwwskazania do jej stosowania.</p> <p>Uzasadnienie: potwierdzona skuteczność kliniczna, analiza efektywności kosztowej wykazała opłacalność leczenia deferazyrokssem w por. z deferoksaminą.</p> <p>http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Deferasirox_125_250_500mg_Exjade_347_07_/deferasirox_125_250_500mg_dispersible_tablets_Exjade</p>
		<p>Zalecenia: SMC nie rekomenduje stosowania deferazyroksu w terapii nadmiernego obciążenia żelazem w związku z regularnymi transfuzjami krwi u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi.</p> <p>Uzasadnienie: Pacjenci z MDS stanowili niewielką grupę w populacji prób klinicznych oraz brak analizy ekonomicznej dla tej grupy pacjentów.</p> <p>http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Deferasirox_125_250_500mg_Exjade_347_07_/deferasirox_125_250_500mg_dispersible_tablets_Exjade</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 46 . Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania deferazyroksu w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Przyczyna przeciążenia żelazem ujęta w rekomendacji									Wiek (lata)	Rekomendacja			Uwagi
		Każda	Niedokrw. Sierpowatokw.	MDS	Talasemia beta	Talasemia beta homozyg. (major)	Anemia dyserytropoetyczna	Niedokrwistość aplastyczna	transplantacja	Inna oprócz wyróżnionych jednostek chorobowych		Pozytywna	Pozytywna z ogr.	Negatywna	
Polska	PTHIT, 2010										-	+			II linia leczenia
	FZM, 2009										-	+			-
Świat	TIF, 2008										> 2	+			Zalecenia FDA
	FWGTIO, 2007										> 6	+			Zalecenia EMEA
Australia	Ho 2011										4-6	+			II linia leczenia
											> 6	+			I linia leczenia
Austria	ASHO, 2008										-	+			II linia leczenia
Francja	Prescrire, 2007										-		+		Tylko III linia leczenia
Hiszpania	GCDS, 2007										> 6	+			I linia leczenia
											2-5	+			II linia leczenia
	Remacha 2012										-	+			II linia leczenia
											> 6	+			I linia leczenia
Holandia	CVZ, 2006										> 6	+			II linia leczenia
											2-5	+			II linia leczenia
Irlandia	HSE, 2011										12-18	+			-
Japonia	Suzuki 2008										-	+			-
Niemcy	AWMF, 2010										< 3	+			I linia leczenia
											-	+			II linia leczenia
USA	AASLD, 2011										-	+			-
	FHCRC 2012										-		+		-
	NCCN 2012										-	+			-
Wielka Brytania	ELMMB, 2012										> 6	+			I linia leczenia
											2-5	+			II lub III linia leczenia
											-	+			II lub III linia leczenia
											-	+			II lub III linia leczenia
	NHS 2010										2-5	+			II linia leczenia
											> 5	+			I linia leczenia
	GMMM, 2011										≥ 6	+			I linia leczenia
											≥ 2	+			II linia leczenia
MTRAC, 2008										-			+	Niewiarygodne dowody naukowe potwierdzające skuteczność	
NTCN 2009										-	+			II linia leczenia	
Marsh 2009										-		+		Do indywidualnego rozważenia przez lekarza i pacjenta	
Włochy	ISH 2008										-	+			II linia leczenia
											< 6		+		I linia leczenia w ramach badań klinicznych
SUMA		2	6	6	12	5	2	4	2	12					

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dotyczące Exjade deferoksamina w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Przyczyna przeciążenia żelazem ujęta w rekomendacji								Wiek (lata)	Rekomendacja			Uwagi	
			Każda	Niedokrw. Sierpowatokrw.	MDS	Talasemia beta	Talasemia beta homozyg. (major)	Anemia dyserytropoetyczna	Niedokrwistość aplastyczna	transplantacja		Inna oprócz wyróżnionych jednostek chorobowych	Pozytywna	Pozytywna z ogr.		Negatywna
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC, 2006									> 6	+			II linia leczenia	
	Francja	HAS, 2006									2-5	+			II linia leczenia	
	Hiszpania (Katalonia)	GCDS, 2007									> 6	+			I linia leczenia	
											2-5	+			II linia leczenia	
	Kanada	CED, 2010									-		+		-	
		CADTH, 2007									> 6	+			-	
	N.Zel.2010	CTS PTAC 2010									2-5		+		II linia leczenia	
											< 6		+		Szereg kryteriów do spełnienia	
	Wielka Brytania	AWMSG 2008									> 6	+			II linia leczenia	
											2-5	+			II linia leczenia	
		NICE 2011									-		+		-	
											> 6	+			I linia leczenia	
SMC, 2007									2-5	+			II linia leczenia			
									-		+		II linia leczenia			
SUMA			2	1	1	2	5	0	0	0	5					

23 organizacje wydały **38 rekomendacji klinicznych** dotyczących stosowania deferazyroksu. Organizacje te wydały **36 rekomendacji pozytywnych**, w tym **4 pozytywne z ograniczeniami** oraz **2 negatywne**.

Wskazania do stosowania deferazyroksu w I linii leczenia to (w nawiasie liczba rekomendacji): niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (2), talasemia beta (5), talasemia beta major (1), niedokrwistość aplastyczna (1), inne (3).

Wskazania do stosowania deferazyroksu w II linii leczenia to: każde (1), niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (3), zespoły mielodysplastyczne (3), talasemia beta (4), talasemia beta major (4), anemia dyserytropoetyczna (1), niedokrwistość aplastyczna (1), transplantacja (1), inne (7).

Wskazania do stosowania deferazyroksu w III linii leczenia to: każde (1), talasemia beta (1), talasemia beta homozygotyczna (1), inne (1).

19 rekomendacji uwzględniało wiek pacjenta: < 3 (1), > 2 (3), 2-5 (4), 4-6 (1), > 5 (1), <6 (1), > 6 (7), 12-18 (1).

Odnalezione dwie polskie rekomendacje kliniczne są pozytywne i dotyczą stosowania deferazyroksu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (PTHiT 2010, FZM 2009) i po transplantacji (PTHiT 2010), nie uwzględniają wieku pacjenta. Rekomendacje polskie nie odnoszą się do jednostki chorobowej talasemia beta major (homozygotyczna), być może dlatego, że według analizy wnioskodawcy i danych literaturowych choroba ta występuje w Polsce sporadycznie.

10 organizacji wydało **16 rekomendacji refundacyjnych** dotyczących stosowania deferazyroksu. Organizacje te wydały **15 rekomendacji pozytywnych**, w tym **5 z ograniczeniami** oraz **1 negatywną**.

Wskazania do stosowania deferazyroksu w I linii leczenia to (w nawiasie liczba rekomendacji): talasemia beta (1) i talasemia beta major (1).

Wskazania do stosowania deferazyroksu w II linii leczenia to: niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (1), talasemia beta (1), talasemia beta major (4), inne (6).

11 rekomendacji uwzględniało wiek pacjenta: 2-5 (5), < 6 (1), <6 (5).

Wydaje się, że mimo licznych wytycznych klinicznych zalecających leczenie nadmiaru żelaza w poszczególnych schorzeniach, brakuje danych z prospektywnych randomizowanych badań. Przy rekomendacjach dotyczących części schorzeń może zachodzić taka sytuacja, jak opisano w publikacji

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 49. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Exjade w leczeniu doustnym stanów nadmiaru żelaza w organizmie

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	<p>1. Niewielka stosunkowo ilość pacjentów przy wyraźnych korzyściach, które szczegółowo przedstawiono w piśmie przewodnim.</p> <p>2. Cena leku przekraczająca indywidualne możliwości rodziców.</p> <p>3. Udział środków publicznych i firmy farmaceutycznej do oceny, ale nie może zaistnieć sytuacja, że jeśli „firma” uzna iż wynik kliniczny jest znany i zadawalający to projekt zamyka się i pacjenci nie dostają leku.</p>	<p>Są to pacjenci przewlekli i udział środków publicznych musi zaistnieć.</p>	<p>„1. Niewielka stosunkowo ilość pacjentów przy wyraźnych korzyściach, które szczegółowo przedstawiono w piśmie przewodnim.</p> <p>2. Cena leku przekraczająca indywidualne możliwości rodziców.</p> <p>3. Udział środków publicznych i firmy farmaceutycznej do oceny, ale nie może zaistnieć sytuacja, że jeśli „firma” uzna iż wynik kliniczny jest znany i zadawalający to projekt zamyka się i pacjenci nie dostają leku.”</p>
[REDAKTOWANE]	<p>U pacjentów pediatrycznych długotrwałe przeładowanie żelazem ma długofalowy negatywny wpływ na rozwój dziecka oraz powikłania narządowe w postaci upośledzenia hematopoezy, funkcji nerek, wątroby i serca. Konieczne jest więc prowadzenie terapii chelatującej. Ma ona szczególne znaczenie u dzieci i młodzieży, gdyż jej prawidłowe prowadzenie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań związanych z nadmiarem</p>		
[REDAKTOWANE]	<p>- standardowe leczenie derferoksaminą pociąga za sobą konieczność częstych wielogodzinnych wlewów leku, co powoduje, że wielu chorych, szczególnie dzieci i młodych dorosłych nie przestrzegało harmonogramów wlewów, co jednoznacznie wpływa na efekt końcowy terapii</p> <p>- doustna terapia wpłynie na współpracę pacjentów oraz przyczyni się do poprawy jakości życia chorych</p> <p>- doustna droga podania leku jest szczególnie dogodna dla dzieci i sprawi, że poprzez lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich, poprawią rezultaty leczenia, dojdzie do ograniczenia tempa narastania powikłań i w konsekwencji wpłynie na ich długość życia</p> <p>- zmniejszenie ogólnych kosztów leczenia chorych</p>	<p>Jedynym ograniczeniem może być cena jednostkowa leku i bieżący koszt leczenia</p>	<p>„Uważam, że terapia chelatująca z zastosowaniem deferazyroksu powinna być dostępna dla pewnych grup pacjentów, u których codzienne iniekcje nie są możliwe do zrealizowania przez długi okres czasu. Głównie dotyczy to dzieci i młodzieży.”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 04.06.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30.05.2012 r., pismo znak MZ-PLA-460-12525-180/KKU/12, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Exjade (deferazyroks):

- tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabletek, EAN: 5909990613021
- tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabletek, EAN: 5909990613045,

w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie”.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją dwóch z sześciu zarejestrowanych produktów (kodów EAN). Dla wskazanych wyżej dawek (250 mg i 500 mg) nie objęto wnioskiem opakowań 84 tabletki, ponadto wniosek nie obejmuje dawki 125 mg – 28 tabletek i 84 tabletki. Preparat Exjade ma zostać objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (E.83.1)”.

Produkt leczniczy Exjade (deferazyroks) zarejestrowany jest w procedurze centralnej od 28.08.2006. Występują pewne rozbieżności między kryteriami włączenia do projektu programu lekowego a wskazaniami zarejestrowanymi, co opisano szczegółowo w Rozdz. 7 niniejszej analizy weryfikacyjnej i przybliżono w dalszym akapicie „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Kryteria włączenia do projektu programu lekowego	Wskazania wg ChPL Exjade
Deferazyroks stosuje się w programie terapii chelatującej u dzieci powyżej 2 roku życia i młodzieży poniżej 18 roku życia, u których wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg m.c. 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	Produkt leczniczy EXJADE jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.
Deferazyroks jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów w wieku pomiędzy 2 i 18 r.ż. ze schorzeniami: D46 - zespoły mielodysplastyczne, D55 – niedokrwistości hemolityczne, D56 – talasemia beta, D57 – niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, D61 – niedokrwistości aplastyczne (zespół Diamonda-Blackfana, anemia Fanconiego), D64 – inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte, Z94.8 – transplantacja innego narządu lub tkanki”.	Produkt leczniczy EXJADE jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów: - u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 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.

Ministerstwo Zdrowia dwukrotnie wzywało firmę Novartis Poland Sp. z o.o. do uzupełnienia przedłożonych analiz, w tym o dokonanie zmian w przedłożonym formularzu wniosku refundacyjnego i w analizach o wskazanie Z94.8 – transplantacja innego narządu lub tkanki, które zostało dodane do

wersji projektu programu lekowego uzgodnionej z MZ i dwukrotnie przekazało Agencji uzupełnienie przesłane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. do wniosku o objęcie refundacją leku Exjade: w dniu 03.08.2012 r. pismem znak MZ-PLA-460-16088-5/KKU/12 oraz w dniu 09.08.2012 r. pismem znak MZ-PLR-460-15615-2/BR/12.

Problem zdrowotny

Nadmiar żelaza w organizmie to poważny zagrażający życiu stan, który polega na kumulacji tego pierwiastka w wyniku zaburzonej homeostazy i regulacji jego wchłaniania. Najczęstszą przyczyną przeciążenia żelazem są wielokrotne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (Kkc). Do chorób wymagających przeprowadzania częstych transfuzji krwi zalicza się: ciężkie postaci talasemii, niedokrwistość sierpowatokrwinkową, niedokrwistość aplastyczną, niedokrwistości hemolityczne czy zespoły mielodysplastyczne.

Alternatywne technologie medyczne

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. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie w ramach terapii chelatującej deferoksaminy, deferazyroksu i deferypronu (rzadziej, nie został wskazany w stanowiskach polskich ekspertów poproszonych przez AOTM o opinie).

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego włączono dwa niezaślepiene badania RCT porównujące deferazyroks z deferoksamina w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem z powodu powtarzalnych transfuzji krwi. Badanie Cappellini 2006 dotyczyło pacjentów z talasemią beta major. Wyodrębnione wyniki supopulacji pediatrycznej badania Cappellini 2006 pochodzą z abstraktu Kattamis 2005, gdyż opublikowane pełne teksty badania nie wyodrębniły tej subpopulacji i przedstawiały wyniki łącznie dla populacji dzieci i dorosłych.

Badanie Vichinsky 2006 dotyczyło pacjentów z anemią sierpowatą (niedokrwistością sierpowatokrwinkową), z tym że wyniki rozpatrywano łącznie dla populacji pediatrycznej (około 50% populacji) i pacjentów dorosłych.

W badaniu RCT Cappellini 2006 (DFX n=296, DFO n=290) po roku terapii w u pacjentów w wieku 6-11 lat i 12-15 lat z talasemią beta major zaobserwowano spadek średniej wartości stężenia żelaza w wątrobie (LIC) oraz spadek średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) względem wartości wyjściowej, zarówno w grupie przyjmującej deferazyroks jak i w grupie przyjmującej deferoksamina (brak informacji o istotności statystycznej tych zmian). Różnice między grupami terapeutycznymi były nieznaczne i nie osiągnęły istotności statystycznej. W przypadku pacjentów w wieku < 6 r.ż. różnice między grupami terapeutycznymi były istotne statystycznie na niekorzyść deferazyroksu, tj. w grupie DFX spadek LIC był istotnie niższy niż w grupie DFO, natomiast wartość SF wzrosła w grupie DFX przy spadku tego parametru w grupie DFO (LIC: MD= 3,3 mg Fe/g dw [95%CI: 1,18; 5,42], SF: MD=1017 ng/ml [95%CI: 535,63; 1498,37])

W badaniu RCT Vichinsky 2006 (DFX n=132, DFO n=63) po roku terapii u pacjentów w wieku 6-65 lat (w tym około 50% pacjentów pediatrycznych) zaobserwowano spadek średniej wartości stężenia żelaza w wątrobie (LIC) względem wartości wyjściowej, zarówno w grupie przyjmującej deferazyroks (-6,6 mg Fe/g dw, p<0,05) jak i w grupie przyjmującej deferoksamina (-1,4 mg Fe/g dw, p<0,05). Spadek średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) w grupie przyjmującej DSX był mniejszy niż w grupie przyjmującej DFO (brak informacji o istotności statystycznej).

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy ocenę skuteczności praktycznej deferazyroksu przeprowadzono na podstawie dowodów niższej jakości, głównie nierandomizowanych badań obserwacyjnych dotyczących populacji pacjentów z talasemią beta major lub zbiorczej populacji pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami krwinek czerwonych (m.in. talasemia beta major, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistości aplastyczne).

Wyniki badań obserwacyjnych są niejednoznaczne i nie pozwalają stwierdzić, czy terapia deferazyroksem jest skuteczna. Może to wynikać z różnic w charakterystyce populacji w poszczególnych badaniach, historii wcześniejszego leczenia (przyjmowania leków chelatujących) i różnic w czasie zwiększania dawki początkowej deferazyroksu.

Również wyniki dodatkowych badań obserwacyjnych odnalezionych przez analityków Agencji nie pozwalają na wysnucie jednoznacznych wniosków, ponadto dotyczą grup o niewielkiej liczebności.

W części badań zwrócono uwagę na korzyści dla pacjenta wynikające z doustnej formy podawania deferazyroksu (komparator - deferoksamina podawana jest zazwyczaj jako podskórny wlew trwający kilka-kilkanascie godzin, możliwe jest też podanie dożylnie i domięśniowe).

Bezpieczeństwo stosowania

Według analizy wnioskodawcy terapia deferazyroksiem jest dobrze tolerowana, na co wskazuje stosunkowo niewielki odsetek rezygnacji z leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych należą działania ze strony układu pokarmowego (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka) oraz wysypka skórna. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w analizie wnioskodawcy oraz informacje odnalezione przez analityków, wskazują jednak na częste powikłania ze strony nerek i dróg moczowych i występowanie hepatotoksyczności. Należy zwrócić uwagę, że profil bezpieczeństwa deferazyroksu może się różnić między pacjentami z różnymi jednostkami chorobowymi.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna

[Redacted]

Podstawowe parametry wejściowe analizy kosztów-użyteczności (wiek pacjentów, masa ciała, efektywność kliniczna i compliance) opierają się na danych pacjentów [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) są równe wynikom z perspektywy płatnika (NFZ).

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące parametrów związanych z dawką DSX oraz nieuwzględnienie możliwości kontynuowania leczenia powyżej 18 rż. mogą wskazywać na niepewność oszacowanego w analizie ekonomicznej kosztu podania DSX.

Cena progowa

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu podstawowym wykazała,

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu skrajnym (wariant minimalny) wykazała,

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu skrajnym (wariant maksymalny) wykazała,

[REDACTED]

[REDACTED]

Zapisy projektu programu lekowego nie wykluczają możliwości kontynuowania leczenia powyżej 18 rż. co nie zostało uwzględnione w koszcie stosowania DSX w analizie wpływu na budżet w wariantcie podstawowym ani w analizie wrażliwości.

W związku z przewlekłym charakterem leczenia chelatującego, w analizie wpływu na budżet w scenariuszu nowym należałoby uwzględnić możliwości kontynuowania przez pacjentów leczenia w kolejnych latach nie tylko po ukończeniu 18 rż. (tzn. nie uwzględniono przechodzenia pacjentów w

przedziale wiekowym 2- 18, leczonych w poprzednich latach w ramach programu lekowego na kolejny rok leczenia).

Populacja pacjentów z rozpoznaniem Z94.8 nie została uwzględniona przy szacowaniu populacji docelowej analizy wpływu na budżet.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Kryteria włączenia do programu lekowego obejmują **szerszą populację** niż wskazania do stosowania zawarte w ChPL, zarówno ze względu na przyczynę przewlekłego obciążenia żelazem, jak i wiek pacjentów.

- przyczyna przewlekłego obciążenia żelazem / współistniejące schorzenia w pierwszej linii leczenia

Według zapisów ChPL preparat Exjade w pierwszej linii leczenia stosuje się w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem powstałego w wyniku częstych transfuzji krwi u pacjentów: z jedną jednostką chorobową, tj. "ciężką postacią talasemii beta". Tymczasem zapisy programu lekowego w przypadku pierwszej linii leczenia nie doprecyzowują współistniejących jednostek chorobowych, w których preparat ma być stosowany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem powstałego w wyniku częstych transfuzji krwi, co więcej poszerzają populację o „innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie”, a więc takich, u których nadmiar żelaza nie jest wynikiem częstych transfuzji krwi.

- wiek pacjentów w pierwszej linii leczenia

W projekcie programu lekowego przy zapisach dotyczących pierwszej linii leczenia obniżono dolną granicę wieku pacjentów ("powyżej 2 roku życia") względem ChPL ("6 lat i starszych").

Pewne niejasności budzi górna granica wieku pacjentów. Dla pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelaza powstałym w wyniku częstych transfuzji krwi określono ją jako "poniżej 18 roku życia" (co nie miało miejsca w ChPL), jednak w tym samym akapicie w części odnoszącej się do „innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie" znajduje się zapis „u których prowadzona jest terapia chelatująca rozpoczęta poniżej 18 roku życia", dopuszczający kontynuowanie stosowania preparatu Exjade u pacjentów powyżej 18 r.ż.

- wiek pacjentów w drugiej linii leczenia

W ChPL przy zapisach dotyczących stosowania deferazyroksu w drugiej linii leczenia (gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie), wśród pacjentów z ciężką postacią talasemii beta wyróżniono grupę pacjentów z obciążeniem żelazem powstałym w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc KKCz) i w wyniku nieczęstych częstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. na miesiąc KKCz). W pierwszej grupie zaleca się stosowanie deferazyroksu w wieku od 2 do 5 lat, w drugiej grupie - w wieku 2 lat i starszych. Tymczasem w programie lekowym nie ma takiego podziału, a stosowanie deferazyroksu u pacjentów z talasemią beta poleca się u pacjentów w wieku pomiędzy 2 i 18 r.ż.

- przyczyna przewlekłego obciążenia żelazem / współistniejące schorzenia w drugiej linii leczenia

W opisie programu podano błędny kod ICD-10 dla rozpoznania talasemia beta. Wymieniony w programie kod D56 obejmuje wszystkie talasemie, talasemia beta ma przypisany kod D56.1.

W programie lekowym doprecyzowano schorzenia, w których ma być stosowany deferazyroks, podczas gdy w ChPL poza talasemią beta nie były one szczegółowo określone ("inne rodzaje niedokrwistości"). W pierwotnej wersji projektu lekowego (zał. nr 3 do wniosku refundacyjnego) nie uwzględniono schorzenia: Z94.8 – transplantacja innego narządu lub tkanki, stąd nie zostało ono ujęte w analizach wnioskodawcy, a tym samym nie mogło być przedmiotem oceny niniejszej analizy weryfikacyjnej. Wskazanie to zostało dodane w wersji programu uzgodnionej z MZ.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono rekomendacje kliniczne pochodzące z 23 organizacji, co w przeliczeniu na jednostki chorobowe, do których odniesiono się w rekomendacjach, daje 38 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania deferazyroksu w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem. 36 rekomendacji było pozytywnych, w tym 4 pozytywne z ograniczeniami, 2 rekomendacje były negatywne. W negatywnej rekomendacji brytyjskiej MTRAC 2008 zwracano uwagę na niewiarygodnie dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii deferazyroksiem. Rekomendacja włoska ISH 2008 była negatywna względem stosowania deferazyroksu w I linii leczenia u dzieci < 6 r.ż., uznając to za terapię eksperymentalną, natomiast pozytywna dla II linii.

Według odnalezionych rekomendacji wskazania do stosowania deferazyroksu w I linii leczenia to (w nawiasie liczba rekomendacji): niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (2), talasemia beta (5), talasemia beta major (1), niedokrwistość aplastyczna (1), inne (3).

Wskazania do stosowania deferazyroksu w II linii leczenia to: każda niedokrwistość (1), niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (3), zespoły mielodysplastyczne (3), talasemia beta (4), talasemia beta major (4), anemia dyserytropoetyczna (1), niedokrwistość aplastyczna (1), transplantacja (1), inne (7).

19 rekomendacji uwzględniało wiek pacjenta: < 3 lat (1), > 2 lat (3), 2-5 lat (4), 4-6 lat (1), > 5 lat (1), <6 lat (1), > 6 lat (7), 12-18 lat (1).

Odnalezione dwie polskie rekomendacje kliniczne są pozytywne i dotyczą stosowania deferazyroksu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (PTHiT 2010, FZM 2009) i po transplantacji (PTHiT 2010), nie uwzględniają wieku pacjenta. Rekomendacje polskie nie odnoszą się do jednostki chorobowej talasemia beta major (homozygotyczna), być może dlatego, że według analizy wnioskodawcy i danych literaturowych choroba ta występuje w Polsce sporadycznie.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne pochodzące z 10 organizacji, co w przeliczeniu na jednostki chorobowe, do których odniesiono się w rekomendacjach, daje 16 rekomendacji:

15 rekomendacji pozytywnych, w tym 5 z ograniczeniami oraz 1 rekomendację negatywną. Negatywna szkocka rekomendacja SMC 2007 dotyczy stosowania deferazyroksu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, ze względu na to, że stanowili oni niewielką grupę w populacji poddanej badaniom klinicznym oraz ze względu na brak analizy ekonomicznej. Natomiast rekomendacja SMC 2007 była pozytywna względem stosowania deferazyroksu talasemią beta i niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Uwagi dodatkowe

Należy zwrócić uwagę, że projekt programu lekowego "Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie" obejmuje szereg schorzeń współistniejących, co jest zgodne ze światowymi wytycznymi klinicznymi, jednakże dostępne dowody kliniczne dla populacji pacjentów pediatrycznych dotyczą głównie talasemii beta (jedno badanie RCT + badania niższej jakości) i w mniejszym stopniu zbiorczej populacji pacjentów z różnymi "wrodzonymi zaburzeniami krwinek czerwonych" (badania niższej jakości).

13. Źródła

Piśmiennictwo

1.	AOTM 2009	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Krakow-Warszawa: kwiecień 2009.
2.	AASLD 2011	American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Hepatology, volume 54, issue 1. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, 24.06.2011 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24330/pdf
3.	AASLD 2011	American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Hepatology, volume 54, issue 1. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, 24.06.2011 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24330/pdf
4.	Agarwal 2010	Agarwal M.B., Deferasirox: oral, once daily iron chelator – an expert opinion, Indian Journal of Pediatrics, 2010, vol 77-February; 185-191.
5.	AIRETFC 2009	Anemia Institute for Research & Education and the Thalassemia Foundation of Canada. Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada. 2009.
6.	Albrecht-Stanisławska 2006	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.
7.	AWMF 2010	Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. 04.2010. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-029l.pdf
8.	Aydinok 2010	Y Aydinok, L Agaoglu, M Bejaoui, et al Growth and development of paediatric patients with beta-thalassaemia treated with deferasirox for up to 5 years. Haematologica 2010; 95 [suppl.2]: 429, abs. 1040
9.	Aydinok 2012	Aydinok Y, Unal S, Oymak Y et al. Observational study comparing long-term safety and efficacy of Deferasirox with Desferrioxamine therapy in chelation-naive children with transfusional iron overload. Eur J Haematol 2012; 88: 431-438.
10.	Bird 2012	Bird RJ, Kenealy M, Forsyth C et al. When should iron chelation therapy be considered in patients with myelodysplasia and other bone marrow failure syndromes with iron overload?. Internal Medicine Journal, 2012, 42: 450–455.
11.	Brittenham 2011	Brittenham GM. Iron-Chelating Therapy for Transfusional Iron Overload. N Engl J Med. 2011 January 13; 364(2): 146–156
12.	Butler 2012	Butler A., Patton W.N. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: We need more evidence, not more guidelines. Internal Medicine Journal. 42 (5) (pp 481-484), 2012.
13.	CADTH 2007	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), CEDAC final Recommendation and Reasons for Recommendation: Deferasirox (Exjade™ - Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). 19.04.2007 http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Exjade_2007April19.pdf
14.	Calabro 2006	Calabro A., Delea T., Sofrygin O., Coates T., Phatak P., Araújo A., Cost-effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox (Exjade®) versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassemic patients: a Brazilian perspective, European Hematology Association 11th Annual Congress, Amsterdam 2006
15.	Capellini 2008	Capellini M.D., Cassinerio E., Zanaboni L., Fabio G., Pattoneri P., Progress in the management of iron overload in erythrocyte disorders, Hematology Meeting Reports 2008; 2 (5):6-13.
16.	Cappellini 2004	Cappellini M., Bejaoui M., Perrotta S. et al Phase III evaluation of once-daily, oral therapy with ICL670 (ExjadeR) versus deferoxamine in patients with s-thalassemia and transfusional hemosiderosis. Blood 2004 VL: 104 no 11, Abstract 3619.
17.	Cappellini 2006	Cappellini MD., Cohen A., Piga A et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood. 2006 May 1; 107 (9): 3455-62.
18.	Cappellini 2007	Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L et al; Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. Clin Ther. 2007 May;29(5):909-17.
19.	Cappellini 2008	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.
20.	Cappellini 2010	Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. Haematologica. 2010;95:557-566.

21.	Cappellini 2011	Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al; Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood. 2011 Jul 28;118(4):884-93.
22.	CaTSoP 2010	Cancer Treatments Subcommittee of PTAC meeting held on 19 November 2010 (minutes for web publishing). http://www.pharmac.govt.nz/2011/04/15/2010-11-19%20Final%20CaTSoP%20meeting%20minutes%20-%20web%20version.pdf
23.	CICL670A0106 E1	Dane zamieszczone na stronie Clinical Trial Results Database: CICL670A0106E1. Novartis Pharma AG. http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp
24.	CICL670A0109 E1	Clinical Trial Results Database: CICL670A0109E1 (extension). Novartis. http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp
25.	CICL670A2203	Dane zamieszczone na stronie Clinical Trial Results Database: CICL670A2203. Novartis Pharma AG. http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp
26.	CICL670A2402 E	Clinical Trial Results Database: CICL670A2402E1 (extension). Novartis. http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp
27.	CVZ 2006	College voor zorgverzekeringen (CVZ), CFH-rapport 06/28, 12.2006 http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2006/cfh0612+deferasirox+exjade.pdf
28.	CVZ 2006	College voor zorgverzekeringen (CVZ), CFH-rapport 06/28, 12.2006 http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2006/cfh0612+deferasirox+exjade.pdf
29.	Delea 2005	Delea T., Thomas S., Baladi J-F., Coates T., Once-daily oral deferasirox (Exjade®, ICL670) versus infusional deferoxamine as iron chelation therapy in patients with sickle-cell disease receiving frequent transfusions: a cost-effectiveness analysis, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005; 106: Abstract 5584
30.	Delea 2005	Delea T., Thomas S., Baladi J-F., Phatak P., Cost-effectiveness analysis of oral iron chelation therapy with deferasirox (Exjade®, ICL670) versus infusional chelation therapy with deferoxamine in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005; 106: Abstract 5585
31.	Delea 2005	Delea T., Sofrygin O., Thomas S., Baladi J-F., Phatak P., Coates T., Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox (Exjade®, ICL670) versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassemic patients, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005; 106: Abstract 1341
32.	Delea 2006	Delea T., Sofrygin O., Thomas S, Baladi J-F., Phatak P., Coates T., Sensitivity analysis on the cost-effectiveness of chelation therapy with deferasirox or deferoxamine in transfusion-dependent thalassemia patients based on European costs, European Hematology Association 11th Annual Congress, Amsterdam 2006
33.	Delea 2006	Delea T., Ouagari K., Sofrygin O., Cost of current iron chelation infusion therapy and cost-effectiveness of once-daily oral deferasirox in transfusion-dependent thalassemia patients in Canada, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006; 108: Abstract 3349
34.	Delea 2007	Delea T., Sofrygin O., Thomas S., Baladi J-F., Phatak P., Coates T., Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective, Pharmacoeconomics 2007, 25(4): 329-342
35.	Dubourg 2012	Dubourg L, Laurain C, Ranchin B et al. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2012 Apr 24.
36.	Durairaj 2011	Durairaj S., Chew S., Hyslop A., Keenan N., Groves M.J. and Tauro S. Predicted costs of iron-chelators in myelodysplastic syndromes: A 10-year analysis based on actual prevalence and red cell transfusion rates, <i>American Journal of Hematology</i> 2011 86:5 (406-410).
37.	EI Ougari 2011	EI Ouagari K., Migliaccio-Walle K., Lau H. and Bozkaya D. Cost -effectiveness of deferasirox in lower-risk myelodysplastic syndrome (MDS) in Canada, <i>Leukemia Research</i> 2011 35 SUPPL. 1 (S137-S138).
38.	ELMMB 2007	East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB)representing East Lancashire Hospitals NHS Trust, Blackburn with Darwen CTP & East Lancashire PCT. Desferasirox (Exjade®); East Lancashire Medicines Management Board New Drug Recommendation. 06.2007 http://www.elmmb.nhs.uk/search/?q=exjade
39.	ELMMB 2007	East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB)representing East Lancashire Hospitals NHS Trust, Blackburn with Darwen CTP & East Lancashire PCT. Desferasirox (Exjade®); East Lancashire Medicines Management Board New Drug Recommendation. 06.2007 http://www.elmmb.nhs.uk/search/?q=exjade

40.	EMA 2012	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego Exjade, 27.01.2012 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000670/WC500033925.pdf
41.	EMA 2012	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego Exjade, 27.01.2012 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000670/WC500033925.pdf
42.	Filosa 2009	Filosa A, Elalfy M, Li C et al. Deferasirox in paediatric patients with thalassaemia major: 1-year results from a large paediatric cohort enrolled in the prospective, multicentre EPIC study. Haematologica. 2009;94:78-79.
43.	Galanello 2006	Galanello R, Piga A, Forni GL et al. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with (beta)-thalassemia major. Haematologica. 2006;91:1343-1351.
44.	Galanello 2010	Galanello R., Origa R., Beta-thalassemia, Orphanet Journal of Rare Disease 2010; 5:11.
45.	Gattermann 2008	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.
46.	Gattermann 2088	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.
47.	GCDS 2007	Generalitat de Catalunya Departament de Salut (GCDS). Butlletí d'informació terapèutica. Vol. 19, núm. 10. 2007 http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/bit1007.pdf
48.	GCDS 2007	Generalitat de Catalunya Departament de Salut (GCDS). Butlletí d'informació terapèutica. Vol. 19, núm. 10. 2007 http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/bit1007.pdf
49.	GMMMMG 2011	Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMMG). New therapies subgroup, Deferasirox (Exjade®) dispersible tablets. 07.2011 http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom/NTS%20recommendation%20deferasirox%200711.pdf#search=%22deferasirox%22
50.	GMMMMG 2011	Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMMG). New therapies subgroup, Deferasirox (Exjade®) dispersible tablets. 07.2011 http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom/NTS%20recommendation%20deferasirox%200711.pdf#search=%22deferasirox%22
51.	Greenberg 2011	Greenberg P.T. et al., Myelodysplastic Syndromes – Clinical Practice Guidelines In Oncology, Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2011; 9:30-56.
52.	Greenberg 2011	Greenberg P.T. et al., Myelodysplastic Syndromes – Clinical Practice Guidelines In Oncology, Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2011; 9:30-56.
53.	HAS 2006	Haute Autorité de Santé (HAS), EXJADE - CT 3381 - Version anglaise. 26.09.2006 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_455406/exjade?xtmc=&xtcr=4
54.	HAS 2006	Haute Autorité de Santé (HAS), EXJADE - CT 3381 - Version anglaise. 26.09.2006 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_455406/exjade?xtmc=&xtcr=4
55.	Health Canada 2007	Health Canada, Summary Basis of Decision (SBD) Exjade, Submission Control No. 099621, 27.11.2007 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2007_exjade_099621-eng.pdf
56.	Health Canada 2007	Health Canada, Summary Basis of Decision (SBD) Exjade, Submission Control No. 099621, 27.11.2007 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2007_exjade_099621-eng.pdf
57.	Ho 2011	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.
58.	ICD-10	Klasyfikacja chorób ICD-10 http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en
59.	IRON	http://www.irondisorders.org/Websites/idi/files/Content/854286/iron.infuse.inject.pdf
60.	Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.

61.	Jeong 2010	D Jeong, J Lee, N Chung, et al Efficacy and hematopoietic effect of deferasirox in transfusion-dependent iron overloaded children in Korean society of Korean society of pediatric Hematology Oncology: CICAL670AKR04T. Haematologica 2010; 95[suppl.2]: 703, abs. 1817
62.	Jordan 2011	Jordan LB, Vekeman F, Sengupta A, Corral M, Guo A, Duh MS, Persistence and Compliance of Deferoxamine Versus Deferasirox in Medicaid Patients with Sickle-Cell Disease, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2011).
63.	Kaczorowska-Hań 2007	Kaczorowska-Hań B., Balcerska A., Zdebska E., Wlazłowska M., Talasemia beta u dzieci z województwa pomorskiego, Medycyna Wieku Rozwojowego, 2007, XI, 1, 69-72.
64.	Karnon 2006	Karnon J., Akehurst R., Papo N., Cost-utility analysis of deferasirox (Exjade®) versus deferoxamine (Desferal®) for patients requiring iron chelation therapy in the United Kingdom, European Hematology Association 11th Annual Congress, Amsterdam 2006
65.	Karnon 2007	Karnon J., Akehurst R., Jewitt K., Ossa D., Cost utility analysis of deferasirox (Exjade®) versus deferoxamine (Desferal®) for patients requiring iron chelation therapy in the United Kingdom, European Hematology Association 12th Annual Congress, Vienna 2007
66.	Karnon 2008	Karnon J., Tolley K., Oyee J., Jewitt K., Ossa D., Akehurst R., Cost-utility analysis of deferasirox compared to standard therapy with desferrioxamine for patients requiring iron chelation therapy in the United Kingdom, Current Medical Research and Opinion 2008; 24(6): 1609-1621
67.	Kattamis 2005	Kattamis C., Kilinc Y., Fattoum S. et al; Deferasirox (ExjadeR, ICL670) Demonstrates Iron Chelating Efficacy Related to Transfusional Iron Intake in Pediatric Patients [abstract] Blood 2005, VI 106, no. 11 part 1, 756.
68.	Kim 2009	Kim J. and Kim Y. A time-cost augmented economic evaluation of oral deferasirox versus intravenous deferoxamine for patients with iron overload in South Korea, Value in Health 2009 12:SUPPL. 3 (S78-S81).
69.	Kohgo 2008	Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T. i wsp. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. Int. J. Hematol. 2008; 88: 7-17.
70.	Kohgo 2008	Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T. i wsp. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. Int. J. Hematol. 2008; 88: 7-17.
71.	Korsak 2011	Korsak J., Poprzetoczeniowe przeciążenie żelazem, Polski Merkuriusz Lekarski, 2011, tom XXX, nr 177, 177-180.
72.	Korsak 2011	Korsak J. Poprzetoczeniowe przeciążenie żelazem. Pol. Merk. Lek., 2011, XXX, 177, 177
73.	Lee 2010	Lee K.K., Chow D.P., Lau H., Pramanik A., Delea T.E., Sofrygin O. and Shi W. Cost -effectiveness of deferasirox versus deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients in Hong Kong – An initial analysis, Poster, The 4th Asia Pacific ISPOR meeting 2010, Value in Health 2010.
74.	Luangasanatip 2010	Luangasanatip N., Chaiyakunapruk N., Upakdee N. and Wong P. Comparative cost-effectiveness analyses of iron chelating therapies in transfusion dependent thalassaemia population in Thailand, Poster, The 4th Asia Pacific ISPOR meeting 2010, Value in Health 2010
75.	Luangasanatip 2011	Luangasanatip N., Chaiyakunapruk N., Upakdee N. and Wong P. Iron-chelating therapies in a transfusion-dependent thalassaemia population in Thailand: A cost -effectiveness study. Clinical Drug Investigation 2011 31:7 (493-505)
76.	Matysiak 2009	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
77.	Matysiak 2011	Matysiak M., Deferazyroks (Exjade®) w terapii chelatującej u dzieci, Hematologia 2011, tom 2., nr 1, 83-87
78.	Matysiak 2011	Matysiak M., Deferazyroks (Exjade®) w terapii chelatującej u dzieci, Hematologia 2011, tom 2., nr 1, 83-87
79.	McLeod 2009	McLeod C., Fleeman N., Kirkham J., Bagust A., Boland A., Chu P., Dickson R., Dundar Y., Greenhalgh J., Modell B., Olujohungbe A., Telfer P., Walley T., Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anemia: a systematic review and economic evaluation, Health Technology Assessment 2009; 13(1)
80.	MEDSAFE 2012	New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority, New Zealand Data Sheet, Deferasirox EXJADE® 125 mg, 250 mg, 500 mg Dispersible Tablets 12.03.2012 http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/e/exjadetab.pdf
81.	MEDSAFE 2012	New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority, New Zealand Data Sheet, Deferasirox EXJADE® 125 mg, 250 mg, 500 mg Dispersible Tablets 12.03.2012 http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/e/exjadetab.pdf
82.		

83.	MSF 2007	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
84.	MTRAC 2008	Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). Verdict and Summary: Desferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload. 06.2008 http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/fachealth/fachealthsop/mtrac/documents/verdict/Deferasirox.pdf
85.	MTRAC 2008	Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). Verdict and Summary: Desferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload. 06.2008 http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/fachealth/fachealthsop/mtrac/documents/verdict/Deferasirox.pdf
86.	NCT 00235391	Dane zamieszczone na stronie Clinical Trials: NCT 00235391: Expanded Access of Desferasirox to Patients With Congenital Disorders of Red Blood Cells and Chronic Iron Overload. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00235391?term=NCT+00235391&rank=1&sect=X0125#all
87.	NCT00171301	NCT00171301: Extension Study of the efficacy and safety of deferasirox treatment in beta-thalassemia patients with transfusional hemosiderosis (Study amended to 2-year duration) (ESCALATOR) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00171301?term=CICL670A2402E1&rank=1&sect=X43876015#othr
88.	NCT00390858	Dane zamieszczone na stronie Clinical Trials: NCT 00390858: A 4-year Extension Study to Core 1-year Study of Iron Chelation Therapy With Desferasirox in β -thalassemia Major Pediatric Patients With Transfusional Iron Overload. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00390858?term=NCT+00390858&rank=1
89.	NCT01090323	NCT01090323: Evaluation of the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and effects on liver iron concentration of ICL670 relative to deferoxamine (DFO). http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090323?id=NCT01090323&rank=1
90.	NETAG 2010	North Treatment Advisory Group (NETAG). Deferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload 01.2010. http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/Deferasirox-Exjade-NETAG-appraisal-report-Jan10.pdf
91.	Nielsen 2000	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.
92.	NIHNHLBI 2002	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
93.	NMR	New Medicine Report – Deferasirox, Post Suffolk D&TC, NHS, http://www.suffolkxtranet.nhs.uk/Home/MedicinesManagement/DrugsandTherapeuticsCommittee/NewDrugReports/tabid/966/Itemid/83/Default.aspx
94.	Novartis 2010	Novartis Oncology, Important Information about Exjade® (deferiasirox) Tablets for Oral Suspension 17.02.2010
95.	Novartis 2010	Novartis Oncology, Important Information about Exjade® (deferiasirox) Tablets for Oral Suspension 17.02.2010
96.	Ontario 2010	Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care, Committee to Evaluate Drugs(CED), Recommendations and Reasons: Deferasirox. 03.2010 http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/exjade.pdf
97.	Ontario 2010	Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care, Committee to Evaluate Drugs(CED), Recommendations and Reasons: Deferasirox. 03.2010 http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/exjade.pdf
98.	Opinie ekspertów	
99.	Osborne 2007	Osborne R., Lourenço R., Dalton A., Houltram J., Downton D., Joshua D., Lindeman R., Quality of Life Related to Oral versus Subcutaneous Iron Chelation: A Time Trade-off Study, Value in Health 2007, 10(6), 51–456
100.	Piga 2004	Piga A, Galanello R, Foschini ML, et al, Once-Daily Treatment with the Oral Iron Chelator ICL670 (ExjadeR): Results of a Phase II Study in Pediatric Patients with s-Thalassemia Major. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004 104: Abstract 3614
101.	Piga 2008	Piga A, Kebaili K, Galanello R et al. Cumulative efficacy and safety of 5-year Deferasirox (ExjadeR). Treatment in pediatric patients with Thalassemia major: a phase II Multicenter prospective trial. Blood 2008;112(11), abstract #5413

102.	Porter 2009	Porter J.B., Optimizing iron chelation strategies In β -thalassaemia major, Blood Reviews 23 Suppl. 1 (2009):3-7.
103.	PPL	Projekt programu terapeutycznego zdrowotnego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie” udostępniony przez producenta leku Exjade® Firmę Novartis.
104.	Prescrire 2007	Prescrire International 2007, Deferasirox. For iron overload:only a third-line option. 16 (91) : 196; 2007 http://english.prescrire.org/en/Search.aspx
105.	Prescrire 2007	Prescrire International 2007, Deferasirox. For iron overload:only a third-line option. 16 (91) : 196; 2007 http://english.prescrire.org/en/Search.aspx
106.	Raghupathy 2010	Raghupathy R., Manwani D., Little J., Iron Overload in Sickle Cell Disease, Advances in Hematology, vol 2010;1-9.
107.	SCCCAT 2008	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.
108.	SMC 2007	Scottish Medicine Consortium (SMC), deferasirox, 125, 250, 500mg dispersible tablets (Exjade®) No. (347/07). 12.01.2007 http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Deferasirox_125_250_500mg_Exjade_347_07_/deferasirox_125_250_500mg_dispersible_tablets_Exjade
109.	SMC 2007	Scottish Medicine Consortium (SMC), deferasirox, 125, 250, 500mg dispersible tablets (Exjade®) No. (347/07). 12.01.2007 http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Deferasirox_125_250_500mg_Exjade_347_07_/deferasirox_125_250_500mg_dispersible_tablets_Exjade
110.	Szczeklik 2001	Szczeklik A. red., Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna 2011.
111.	Taher 2008	Taher A., Jefri A.A., Elalfy M.S. et al; . Deferasirox (ExjadeR) Treatment in Pediatric β -Thalassaemia Patients with High Iron Burden: 2.8 Years Results from ESCALATOR Trial Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: Abstract 3879.
112.	Taher 2008a	Taher A., El-Beshlawy A., Elalfy M.S. et al; Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Deferasirox (ExjadeR) during a Median of 2.7 Years of Treatment in Heavily Iron-Overloaded Patients with β -ThalassaemiaBlood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008a; 112: Abstract 5409.
113.	Taher 2009	Taher A., El-Beshlawy A., Elalfy M.S., et al. Efficacy and Safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily ironoverloaded patients with β -thalassaemia: the ESCALATOR study. Journal compilation 2009; 82: 458- 465.
114.	Taher 2010]	Taher A., Jefri A.A., Elalfy M.S., et al. Improved treatment satisfaction and convenience with deferasirox in iron-overloaded patients with β -thalassaemia: results from the ESCALATOR trial. Acta Haematol 2010; 123: 220-225.
115.	Taher 2011	Taher A, Elalfy MS, Al Zir K et al. Achieving treatment goals of reducing or maintaining body iron burden with deferasirox in patients with (beta)-thalassaemia: Results from the ESCALATOR study. Eur J Haematol. 2011;87:349-354.
116.	Tolley 2010	Tolley K., Oliver N., Miranda E., Migliaccio-Walle K., Bozkaya D. and Li Q. Cost effectiveness of deferasirox compared to desferrioxamine in the treatment of iron overload in lower-risk, transfusion-dependent myelodysplastic syndrome patients, Journal of Medical Economics 2010 13:3 (559-570).
117.	Tunç 2012	Tunç B, Tavit B, Karakurt N et al. Deferasirox therapy in children with Fanconi aplastic anemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2012 May; 34(4):247-51.
118.	UKTS 2008	United Kingdom Thalassaemia Society. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 2008.
119.	VanOrden 2006	VanOrden H., Hagemann T., Deferasirox – An Oral Agent for Chronic Iron Overload, The Annals of Pharmacotherapy, 2006, June, vol 40; 1110-1117.
120.	Vichinsky 2005	Vichinsky E, Fischer R, Pakbaz Z, et al. 2005. Satisfaction and convenience of chelation therapy in patients with sickle cell disease (SCD): comparison between deferasirox (ExjadeR, ICL670) and deferoxamine (DFO) [abstract]. Blood 2005, 106:2334.
121.	Vichinsky 2006	Vichinsky E., Onyekwere O., Porter J. et al; Deferasirox in Sickle Cell Investigators: A randomized comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. British Journal of Haematology 2006; 136: 501-508.
122.	Vichinsky 2008a	Vichinsky E., Pakbaz Z., Onyekwere O.; et al Patient-reported outcomes of deferasirox (Exjade, ICL670) versus deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. Substudy of a randomized open-label phase II trial. Acta haematologica 2008; 119 (3): 133-141.
123.	Vichinsky 2011	Vichinsky E., Bernaudin F., Forni G.L; Long-term safety and efficacy of deferasirox (ExjadeR) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. British Journal of Haematology 2011; 154: 387-397

124.	WHO 2011	World Health Organisation (WHO). Review of Oral Iron Chelators (Deferiprone and Deferasirox) for the Treatment of Iron Overload in Pediatric Patients. 18 th Expert Committee 21-25.03.2011 http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/OrallronChelators.pdf
125.	Zarządzenie Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r.
126.	Zarządzenie Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.
127.	Zdebska 2006	Zdebska E., Krawcewicz A., Burzyńska B., Spychalska J., Kościelak J., Pierwszy przypadek homozygotycznej postaci β -talasemii w Polsce, Acta Haematologica Polonica 2006, 37, nr 1, 99-106.
128.	Zdebska 2006a	Zdebska E., Krawcewicz A., Adamowicz-Salach A., Jackowska T., Tejza B., Strojny W., Kuliszkiwicz-Janus M., Mokras U., Kościelak J.: β -Talasemia w Polsce. I. Mutacje śródziemnomorskie, Polski, polski merkuriusz lekarski, 2006, XX, 115, 53-56.

Korespondencja

koresp_120808_MZ_wymagania_min
koresp_120820_MZ_przekazanie_uzupelnien_analiz
koresp_120810_MZ_do_firmy_wymagania_min
koresp_120810_MZ_do_firmy_wymagania_min_2
koresp_120520_MZ_zlecenie
koresp_120709_MZ_wymagania_min
koresp_120730_NFZ_dane
koresp_wnioskodawca_120620_Novartis_aktualizacja_analiz
koresp_wnioskodawca_120817_Novartis_analzy_uzup_1
koresp_wnioskodawca_120817_Novartis_analzy_uzup_2
koresp_wnioskodawca_120831_Novartis_tajemnica_przeds

14. Załączniki

- Zal. 1. AKL_Exjade
- Zal. 2. APD_Exjade
- Zal. 3. CUA_Exjade
- Zal. 4. BIA_Exjade
- Zal. 5. AR_Exjade