



## **Rekomendacja nr 128/2013**

**z dnia 23 września 2013 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**

**Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021;  
500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045**

**w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021; 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za uzasadnione finansowanie leku Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021; 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi”.

Uzyskane w randomizowanych badaniach klinicznych wyniki wskazują, że deferazyroks jest terapią skuteczną w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych pacjentów. Wyniki jednoramiennych badań potwierdzają wnioski płynące z randomizowanych badań klinicznych o skuteczności ocenianej technologii o czym świadczy zaobserwowana redukcja stężenia żelaza w wątrobie oraz stężenia ferrytyny w surowicy krwi. Wyniki skuteczności praktycznej potwierdzają powyższe wnioskowanie. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa przy krótkoterminowym stosowaniu (do 12 miesięcy). W omawianym wskazaniu deferazyroks ma status leku sierocznego.

Odnalezione rekomendacje kliniczne również wskazują na zasadność stosowania deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem zależnego od transfuzji krwi.



## Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego Exjade (deferazyroks): 250 mg (EAN: 5909990613021) cenę zbytu netto [redacted]; Exjade (deferazyroks): 500 mg (EAN: 5909990613045) – cenę zbytu netto [redacted].  
Proponowana kategoria dostępności: lek finansowany w ramach programu lekowego [redacted]

Należy podkreślić fakt, że grupa limitowa obejmująca wnioskowaną technologię już istnieje. Produkt leczniczy Exjade obecnie znajdują się na wykazie leków refundowanych stanowiących załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w obrębie grupy limitowej 1112.0, Deferazyroks. Lek jest refundowany od 1.03.2013 r. dla dzieci poniżej 18 r.ż. w ramach programu lekowego „Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10 E.83.1).

## Problem zdrowotny

Obciążenie żelazem należy do grupy schorzeń określanych jako zespoły spichrzania żelaza, wśród których wyróżnia się wrodzoną, uwarunkowaną genetycznie hemochromatozę pierwotną oraz hemosyderozę, rozwijającą się jako wtórny do innych chorób, wrodzonych lub nabytych, zespół patologicznego gromadzenia żelaza. Hemosyderoza wtórna najczęściej towarzyszy niedokrwistościom wymagającym licznych transfuzji krwi. Do schorzeń, w przebiegu których często występuje obciążenie żelazem, związane z wykonywaniem transfuzji krwi, należą: niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistość aplastyczna, zespoły mielodysplastyczne, talasemia beta, zespół Blackfana-Diamonda, niedokrwistość Fanconiego oraz pierwotna mielofibroza (BCSH 2012), a także stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

W Unii Europejskiej przewlekłe obciążenie żelazem wymagające terapii chelatującej dotyczy ok. 102 000 osób. W Polsce, oszacowana przez eksperta klinicznego roczna liczba osób z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanymi transfuzjami krwi to 500 osób.

Odkładanie się złogów żelaza (hemosyderyna) wywiera niekorzystny wpływ na funkcję narządów. Skutkiem tych procesów jest uszkodzenie wątroby aż do marskości wąłcznie, rozwój kardiomiopatii i niewydolności serca, pojawiają się komorowe zaburzenia rytmu. Uszkodzenie przysadki powoduje zaburzenia wzrostu i niepłodność, uszkodzenie tarczycy prowadzi do niedoczynności narządu a zmiany w trzustce sprzyjają rozwojowi cukrzycy. Ponadto dochodzi do uszkodzenia stawów i zaburzeń odporności. Przeładowanie żelazem wywiera również niekorzystny wpływ na erytropoezę.

W leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem powstałego w wyniku transfuzji krwi stosuje się głównie terapię chelatującą. Obecnie dostępne są 3 leki chelatujące żelazo: deferoksamina, deferazyroks oraz deferypron. U chorych po przeszczepieniu szpiku/komórek krwiotwórczych terapią z wyboru jest flebotomia a gdy nie można jej przeprowadzić - leczenie chelatujące z użyciem deferoksaminy lub deforazyroksu.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Deferazyroks jest 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 zmniejszania stężeń tych metali w surowicy.

Wnioskowana interwencja będzie objęta programem lekowym, którego celem jest zapobieganie uszkodzeniu tkanek i niewydolności narządów spowodowanych nadmiarem żelaza w organizmie poprzez: usunięcie nadmiaru żelaza oraz/lub zmniejszenie istniejącego obciążenia żelazem u pacjentów dorosłych poddawanych częstym transfuzjom, prewencji nadmiernego gromadzenia żelaza w organizmie i utrzymanie prawidłowego stężenia żelaza we krwi. Ponadto wnioskowany program lekowy zakłada zmniejszenie śmiertelności w grupie chorych zależnych od transfuzji krwi oraz poprawę jakości życia tych chorych.

Kryteria włączenia do programu obejmują przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoxaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów w wieku powyżej 18 r.ż. ze schorzeniami wg klasyfikacji ICD-10: ( D56 - talasemia beta, D57 - niedokrwistość, sierpowatokrwinkowa, D61 - niedokrwistości aplastyczne, D64 - inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte, D55 - niedokrwistości hemolityczne, D46-MDS (zespoły mielodysplastyczne), D47.1 pierwotna mielofibroza, Z94.8- transplantacja narządu lub tkanki (przygotowanie do przeszczepu i okres po przeszczepie) oraz przewlekłe obciążenie żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u chorych z ciężką postacią talasemii beta w wieku powyżej 18 r.ż. Przewidywany czas leczenia, ze względu na przewlekły stan obciążenia żelazem określono na co najmniej 12 m-cy.

Kwalifikacji pacjentów do programu lekowego będzie dokonywać Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Nadmiarów Żelaza w Organizmie powołany przez Prezesa NFZ.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych w leczeniu stanów nadmiernego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi stosuje się deferoxaminę, deferazyroks (nie refundowany systemowo przez Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz deferypron (nie zarejestrowany w Polsce). Zalecenia odnośnie terapii chelatującej żelazo różnią się w zależności od schorzeń, których dotyczą.

Deferazyroks może być stosowany wymiennie z [redacted] w I linii leczenia lub w II linii leczenia dopiero po niepowodzeniu leczenia [redacted] lub występowaniu przeciwwskazań do jej podawania.

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu (DSX) z [redacted] w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych. DFO została uznana za właściwy komparator z uwagi na jej miejsce w wytycznych klinicznych. Pomimo braku systemowej refundacji stanowi aktualnie jedyny dostępny lek chelatujący w warunkach polskich.

W analizie wykorzystano wyniki dla rocznego, lub zbliżonego do rocznego (48-54 tyg.), okresu obserwacji. Jedynie dla badań z populacją po przeszczepieniu tkanek czasy obserwacji były krótsze (13-39 tyg.). Randomizowane badania kliniczne odnaleziono jedynie dla populacji pacjentów z anemią sierpowatą (SCA) oraz  $\beta$ -talasemią, odpowiednio badania [redacted] oraz [redacted].

W badaniu [redacted] nie otrzymano wyników istotnych statystycznie dla ogółu populacji włączonej do badania w zakresie obniżania wartości LIC oraz stężenia ferrytyny w surowicy krwi u pacjentów z SCA. Wykazano natomiast istotną statystycznie przewagę DSX nad [redacted] w zakresie zadowolenia (RR=3,56 (2,00; 6,35); NNT=2 (1; 2)), komfortu (RR=4,32 (2,19; 8,50); NNT=2(1; 2)) oraz chęci dalszego kontynuowania terapii (RR=8,01 (3,16; 20,34); NNT= 1(1; 2)) w grupie pacjentów wcześniej leczonych [redacted].

W badaniu [redacted] wykazano, że [redacted] jest istotnie statystycznie skuteczniejsza niż DSX (RR=0,80 (0,69; 0,92); NNT= 7(4; 18)) w redukowaniu wartości LIC u pacjentów z talasemią. Również w zakresie redukcji poziomu ferrytyny wykazano istotną statystycznie przewagę [redacted] nad DSX u pacjentów z początkową wartością LIC <14 mg Fe/g dw. W grupie pacjentów z wyjściową wartością LIC  $\geq 14$  mg Fe/g dw różnica średnich zmian stężenia ferrytyny nie była istotna statystycznie. Natomiast, istotna statystycznie przewaga DSX nad [redacted] została wykazana w zakresie oceny zadowolenia z leczenia (RR=2,20 (1,89; 2,57); NNT=2 (1; 2)), komfortu leczenia (RR=8,17 (5,89; 11,34); NNT=1(1;1)) oraz chęci kontynuowania terapii (RR=6,20 (4,62; 8,33); NNT=1 (1; 1)). W badaniu [redacted] statystycznie istotną różnicę uzyskano jedynie w odniesieniu do spadku wartości LIC (<10%) w grupie pacjentów otrzymujących DSX w dawce 10 mg/kg/dzień, różnica ta była na niekorzyść DSX – należy leczyć 3 pacjentów DSX zamiast [redacted], aby nie wystąpił jeden dodatkowy efekt redukcji LIC (<10%).

Uzyskane w randomizowanych badaniach klinicznych wyniki pozwalają przypuszczać, że DSX jest skuteczna w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych, przy czym jej skuteczność nie jest większa niż skuteczność kliniczna [redacted]. Za dodatkową korzyść dla pacjentów, wynikającą ze stosowania DSX, można uznać wyższy komfort oraz satysfakcję z leczenia względem pacjentów stosujących [redacted]. Pacjenci leczeni DSX również istotnie statystycznie częściej deklarowali chęć kontynuowania terapii niż pacjenci przyjmujący [redacted] co może przełożyć się na zwiększony *compliance* lub *adherence*.

Skuteczność DSX w leczeniu stanów nadmiaru żelaza w organizmie osób dorosłych w przebiegu innych schorzeń ujętych w programie lekowym była oceniana w jednoramiennych badaniach klinicznych.

Skuteczność DSX w populacji z anemią aplastyczną (AA) oceniana była w dwóch badaniach jednoramiennych (*EPIC 2010*, *Porter 2007*). W badaniu *EPIC 2010* uzyskano istotną statystycznie redukcję stężenia ferrytyny w ogólnej populacji pacjentów z AA, niezależnie od przyjmowanej dawki DSX (SD=-964 (-15 704; 13 894)). Wyniki dla pacjentów przyjmujących DSX w dawce 20-30 mg/kg/dzień nie były istotne. W badaniu *Porter 2007* przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów z zespołem Blackfana-Diamonda, będącego rodzajem AA, redukcję wartości LIC stwierdzono u 53,8% pacjentów stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień. Istotną statystycznie redukcję wartości LIC uzyskano u pacjentów z wyjściową wartością LIC  $\geq 7$  mg Fe/g dw (średnia(SD) = -3,7 (7,7), p=0,036).

Skuteczność kliniczna DSX w populacji pacjentów z zespołami mielodysplastycznym (MSD) była oceniana w 9 badaniach jednoramiennych (*Nolte 2013*, *Breccia 2012*, *List 2012*, *EPIC 2010*, *Ghoti 2010*, *Greenberg 2010*, *Metzgeroth 2009*, *Wimzal 2009*, *Porter 2007*). W większości badań oceniana była zmiana stężenia ferrytyny względem wartości wyjściowej, a w 5 badaniach uzyskano wyniki istotne statystycznie (*Nolte 2012*, *Breccia 2012*, *List 2012*, *Extend 2010*, *EPIC 2010*). Zmiany stężenia ferrytyny wahały się od -253  $\mu\text{g/l}$  (-7125; 14 145) w badaniu *EPIC 2010* do -1478  $\mu\text{g/l}$ . W badaniu *List 2012* zmianę stężenia ferrytyny przedstawiono jako wartość procentową, która wyniosła -23,2%. Istotną statystycznie redukcję wartości LIC uzyskano w dwóch badaniach (*Nolte 2013*, *Porter 2007*). W badaniu *Nolte 2013* mediana redukcji wartości LIC względem wartości wyjściowej wyniosła -6,4(9,60) mg/g dw, natomiast w badaniu *Porter 2007* mediana redukcji wartości LIC względem wartości wyjściowej wyniosła -9,9 (5,5) mg/g dw u pacjentów z wyjściowym LIC  $\geq 7$  mg/g dw, stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień.

Skuteczność kliniczna DSX w populacji pacjentów z innymi niedokrwistościami oceniana była w dwóch badaniach jednoramiennych (*EPIC 2010*, *Porter 2007*). W badaniu *EPIC 2010* uzyskano istotną statystycznie redukcję stężenia ferrytyny w surowicy, gdzie zmiana wartości średniej wyniosła -832,0 (-4522; 7064)  $\mu\text{g/l}$  względem średniej wartości wyjściowej. W badaniu *Porter 2007* uzyskano istotny statystycznie wynik dla redukcji wartości LIC u pacjentów z wyjściową wartością LIC  $\geq 7$  mg/g dw, stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień, średnia redukcja wyniosła -3,8 (7,1) mg/g dw względem średniej wartości wyjściowej.

Skuteczność DSX w leczeniu pacjentów z niedokrwistościami zależnymi od transfuzji krwi ogółem była oceniana w 3 jednoramiennych badaniach (*EPIC 2010*, *Porter 2007*, *NCT00235391*). Populacja włączona do powyższych badań nie obejmowała pacjentów po przeszczepie tkanek. W badaniu *EPIC 2010* uzyskano istotny statystycznie wynik w zakresie redukcji stężenia ferrytyny w surowicy, średnia zmiana mierzona względem średniej wartości wyjściowej wyniosła -264 (-15 704; 14 145)  $\mu\text{g/l}$ . W badaniu *Porter 2007* uzyskano istotne statystycznie wyniki dla oceny zmiany wartości LIC u pacjentów z wyjściowym LIC  $\geq 7$  mg/g dw przyjmujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień, średnia redukcja wartości LIC wyniosła -6,0 (7,8) mg/g dw.

Skuteczność DSX w populacji pacjentów po przeszczepie tkanek została oceniona w 3 jednoramiennych badaniach klinicznych (*Sivgin 2012*, *Busca 2010*, *Majhail 2010*), przy czym populację w badaniach stanowili pacjenci po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Istotny statystycznie wynik w zakresie redukcji stężenia ferrytyny uzyskano w populacji pacjentów z badania *Sivgin 2012*, u której nie był równocześnie wykonywany zabieg flebotomii, średnia redukcja względem wartości wyjściowej wyniosła -1503  $\mu\text{g/l}$ . Wyniki pozostałych

dwóch badań nie są istotne statystycznie, a populacje pacjentów włączane do tych badań są na tyle niewielkie że nie można na ich podstawie wyciągać wiarygodnych wniosków.

### **Skuteczność praktyczna**

Skuteczność praktyczną DSX oceniano w 3 badaniach jednoramiennych, w populacji pacjentów z MSD (Extend 2011, Exjange 2011) oraz pacjentów z SCA (Cancado 2012). Badania *Extend 2011* oraz *Exjange 2011* można uznać za ocenę skuteczności praktycznej DSX z uwagi na ich nieinterwencyjny charakter oraz prowadzenie obserwacji w warunkach codziennej praktyki lekarskiej. Wyniki istotne statystycznie uzyskano dla badania *Extend 2011*, gdzie średnia redukcja wartości stężenia ferrytyny, w populacji wcześniej leczonej chelatami, wyniosła  $-622 \mu\text{g/l}$ . Badanie *Cancado 2012* jest badaniem IV fazy, a uzyskane wyniki istotne statystycznie dotyczą średniej zmiany wartości LIC po 52 i 104 tygodniach obserwacji, odpowiednio  $-3,5 \text{ mg Fe/g}$  i  $-4,7 \text{ mg Fe/g}$ , oraz średniej zmiany stężenia ferrytyny po 104 tygodniach obserwacji wynoszącej  $-358,2 \mu\text{g/l}$ .

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem produktu leczniczego EXJADE należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, występujące u 26% pacjentów, oraz wysypka, która występuje u 7% pacjentów. Reakcje te zależą od dawki i z reguły mają charakter od łagodnych do umiarkowanych, w większości przypadków ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na częstsze występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, reakcji alergicznych, wysypki skórnej oraz podwyższonego stężenia kreatyniny u pacjentów stosujących DSX względem pacjentów stosujących [REDAKTOWANE]. Również wyniki jednoramiennego badania klinicznego EPIC 2010, obejmującego największą populację pacjentów (N=1744) spośród zidentyfikowanych badań jednoramiennych, wskazują na częste występowanie biegunek (14,4%), wysypki skórnej (10,0%), nudności (7,7%), bólów brzucha (5,6%), bólów w nadbrzuszu (3,9%), wymiotów (3,8%) oraz podwyższonych stężeń kreatyniny w osoczu o więcej niż 33% względem wartości wyjściowej (10,0%).

Odnalezione na stronie FDA (data wprowadzenia 2010 r.) informacje dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że terapia Exjade może powodować uszkodzenie nerek, wątroby, krwawienia z przewodu pokarmowego. Z uwagi na powyższe leczenie z wykorzystaniem DSX powinno podlegać ściśłemu monitorowaniu, w tym okresowym badaniom poziomu kreatyniny oraz klirensu kreatyniny, poziomu transaminaz oraz bilirubiny.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[REDAKTOWANE]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych.

W ramach analizy kosztów-użyteczności koszty i efekty zdrowotne terapii DSX porównano względem technologii opcjonalnej DFO. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy oraz z perspektywy społecznej. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Kluczowym ograniczeniem analizy jest fakt, że w [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Z uwagi na liczne ograniczenia dostępnych danych ustalone przez wnioskodawcę koszty mogą być obarczone wysokim stopniem niepewności.

Przyjmując perspektywę wspólną - płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, koszt terapii DSX w horyzoncie analizy wyniesie ok. [REDAKTOWANE] natomiast z perspektywy płatnika publicznego oraz społecznej odpowiednio [REDAKTOWANE]. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania DSX 250 mg [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego, [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy społecznej. Różnice dla oszacowań ICUR dla dawki DFX 500 mg w porównaniu do DFX 250 mg wyniosły ok. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Na oszacowane wartości może mieć wpływ dzienna dawka defarezyroksu, compliance i masa pacjenta (wnioski z analizy wrażliwości).

Przy wnioskowanej przez podmiot cenie zbytu netto, koszt terapii DSX [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego wynosi, dla prezentacji Exjade 250 i 500 mg odpowiednio [REDAKTOWANE]; natomiast z perspektywy społecznej [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości wielokierunkowej wykazały, że [REDAKTOWANE]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)**

Uzyskane w randomizowanych badaniach klinicznych wyniki wskazują, że stosowanie DSX związane jest z lepszym komfortem oraz satysfakcją z leczenia względem pacjentów stosujących [REDAKTOWANE]. Pacjenci leczeni DSX również istotnie statystycznie częściej deklarowali chęć kontynuowania terapii niż pacjenci przyjmujący [REDAKTOWANE], co może przełożyć się na poprawę *compliance* lub *adherence*.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W analizie wpływu na budżet oszacowano wydatki płatnika publicznego oraz płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ oraz NFZ+pacjent) związane z decyzją o objęciu refundacją defarezyroksu (Exjade) w ramach programu lekowego, w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy rozważono dwie opcje. [REDAKTOWANE]

Szacunki dotyczące populacji oparto na założeniach wnioskodawcy oraz opinii eksperta klinicznego. Założono,

Objęcie refundacją wnioskowanej technologii w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym będzie się wiązało

w porównaniu do sytuacji obecnej . Analogicznie, dla schematów minimalnego i maksymalnego zidentyfikowane inkrementalne koszty dla płatnika publicznego wyniosą odpowiednio u. Z perspektywy NFZ+pacjent w wariantcie najbardziej prawdopodobnym wyniki są takie same, z uwagi na dostępność terapii w ramach programu lekowego.

Rozpoczęcie refundacji preparatów Exjade® w leczeniu chorych na przewlekłe obciążenie żelazem, w spowodowałoby z perspektywy płatnika publicznego wzrost kosztów leczenia w wariantcie najbardziej prawdopodobnym w I roku finansowania o wartość:

W roku II koszty w

Z perspektywy NFZ+pacjent nastąpi wzrost kosztów leczenia w wariantcie najbardziej prawdopodobnym w I roku finansowania o wartość: W roku II koszty w

Dla scenariusza minimalnego i maksymalnego koszty wyniosą odpowiednio od w I roku refundacji i w II roku z perspektywy płatnika publicznego. Dla perspektywy NFZ+pacjent będzie to w I roku oraz w II roku.

Przedstawione koszty oszacowane dla opcji obarczone są wysokim stopniem niepewności, gdyż zakładają hipotetyczną sytuację w której komparator –DFO jest refundowany przez płatnika publicznego.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Pośród 29 odnalezionych rekomendacji 26 odnosi się do stosowania deferazyroksu w leczeniu przewlekłego zależnego od transfuzji krwi obciążenia żelazem. Najwięcej z nich dotyczy terapii chelatującej w zespołach mielodysplastycznych. Zgodnie wytycznymi polskimi z 2010 roku DSX należy stosować w II linii w przypadku niemożności stosowania DFO lub jeśli wystąpi nietolerancja leku lub brak efektów leczenia. W niektórych nowszych wytycznych rekomenduje się jednak jego stosowanie w I linii leczenia.

W leczeniu obciążenia żelazem w talasemii DSX zalecany jest zwykle w II linii, chociaż niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania go także w I linii leczenia, obok DFO. Z kolei u pacjentów po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych zaleca się DSX, obok DFO, w przypadku, gdy nie można przeprowadzić flebotomii (pomimo stosowania czynników stymulujących erytropoezę w ciągu 3-6 miesięcy po przeszczepie). W anemii aplastycznej stosuje się go w II linii, gdy leczenie DFO jest nieodpowiednie lub przeciwwskazane, a w anemii sierpowatokrwinkowej - w I linii, obok DFO.

**The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, USA (2013).** Wytyczne praktyki klinicznej w onkologii: zespoły mielodysplastyczne. 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.

**Children's Hospital & Research Center Oakland, USA (2012).** Wytyczne dotyczące leczenia talasemii. Deferazyroks jest rekomendowany w leczeniu przeciążenia żelazem u pacjentów z talasemią obok deferoksaminy. Nie wskazano który lek należy stosować jako terapię pierwszo liniową. Terapię chelatującą należy rozpocząć po około roku stosowania transfuzji krwi, co koreluje około 1 000 µg/l ferrytyny, poziomem stężenia żelaza w wątrobie  $\geq 3$  mg/g suchej masy. Dawka początkowa 20 mg/kg/dzień, dawka może być podwyższona do 30 mg/kg/dzień, w szczególnych przypadkach do 40 mg/kg/dzień, zwiększanie dawki o 5-10 mg/kg/dzień, co 3-6 miesięcy oparte na stężeniu żelaza.

**Fred Hutchinson Cancer Research Center and Seattle Cancer Care Alliance, USA (2012).** Długoterminowa obserwacja po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. HCRC&SCCA rekomenduje podawanie deferazyroksu, obok deferoksaminy, w przypadku, gdy nie można przeprowadzić flebotomii mimo stosowania erytropoetycznych czynników stymulujących w ciągu 3-6 miesięcy po przeszczepie a wskazane jest leczenie chelatujące żelazo. Wskazania do rozpoczęcia terapii – zawartość żelaza w wątrobie: 7 000-15 000 µg/g s.m., zawartość żelaza w szpiku kostnym: umiarkowanie wysoka od do wysokiej. Dawkowanie: 20-30 mg/kg/dzień.

**Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, 2012.** Wytyczne dotyczące leczenia MDS w tym przeciążenia żelazem. Deferazyroks jest lekiem z wyboru w leczeniu obciążenia żelazem w MDS, ponieważ jest skutecznym doustnym chelatorem o dobrze poznanym profilu toksyczności dla nerek, skóry i przewodu pokarmowego oraz istnieje rozległe doświadczenie kliniczne dotyczące jego stosowania. Rozpoczęcie terapii jest wskazane u pacjentów z MDS z okresowymi transfuzjami w ciągu ostatnich 6 miesięcy, którzy otrzymali co najmniej 10 KKCz i/lub u których poziom ferrytyny jest > 1000 ng/ml z indeksem wysycenia transferrytyny > 60%. Zalecana dawka to 20-30 mg/kg/dzień.

**Merseyside and Cheshire Cancer Network, Haematology Clinical Network Group, Wielka Brytania (2012).** Wytyczne dotyczące leczenia przeciążenia żelazem w MDS. HCNG rekomenduje deferazyroks w II linii leczenia przeciążenia żelazem zależnego od transfuzji w MDS po niepowodzeniu terapii deferoksaminy. Wskazaniem do leczenia chelatującego jest m.in. transfuzja  $\geq 25$  jednostek KKCz, poziom ferrytyny > 1000-1500, oczekiwana długość życia powyżej jednego roku, niskie lub pośrednie 1 ryzyko wg IPSS.

**The Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) and the Spanish Society of Blood Transfusion (SETS), Hiszpania (2012).** Wytyczne dotyczące czuwania nad bezpieczeństwem krwi (ang.



haemovigilance) u pacjentów przeładowanych żelazem po transfuzjach (talasemia beta, inne przyczyny). Wymienia deferazyroks jako lek zaaprobowany 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, przeładowanych żelazem z jakiegokolwiek przyczyny. Jeżeli stężenie ferrytyny spadnie poniżej 500 mcg/l, leczenie powinno być czasowo wstrzymane.

**American Association for the Study of Liver Disease, USA (2011).** Diagnoza i leczenie hemochromatozy, wytyczne kliniczne Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Badań nad chorobami wątroby. AASLD rekomenduje terapię deferazyroksem w przypadku nadmiernego obciążenia żelazem u pacjentów z niedokrwistością dyserytropoetyczną lub chroniczną anemią hemolityczną

**Dutch Institute for Healthcare Improvement, Holandia (2011).** Wytyczne dotyczące leczenia wtórnej hemochromatozy. Deferazyroks jest rekomendowany w leczeniu wtórnej hemochromatozy związanej z transfuzjami krwi w przypadku, gdy pacjent nietoleruje DFO i DFP lub w przypadku niskiego compliance, skutkującego niedostateczną chelatacją żelaza. Leczenie jest wskazane u pacjentów zależnych od transfuzji, którzy otrzymali więcej niż 20 jednostek erytrocytów, ich oczekiwana długość życia jest większa niż 1 rok a poziom ferrytyny > 1000 µg/l.

**North of England Cancer Network, Wielka Brytania (2011).** Wytyczne leczenia MDS. NECN rekomenduje stosowanie deferazyroksu w I linii u pacjentów ze wskazaniami do przeszczepu komórek macierzystych z MDS. Terapia chelatująca wskazana u chorych, u których stężenie ferrytyny przekracza 1 000 µg/l, którzy otrzymali zazwyczaj 25 transfuzji KKCz.

**Italian Society of Hematology, Włochy (2010).** Wytyczne kliniczne leczenia MDS. Ze względu na udowodnioną skuteczność, podanie doustne oraz korzystną farmakokinetykę deferazyroks jest lekiem pierwszego wyboru w terapii chelatującej żelazo w MDS. Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją terapii DSX powinny być leczeni deferoksaminą.

**Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polska (2010).** Zalecenia polskich ekspertów dotyczące leczenia poprzetoczeniowego przeładowania żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne (MDS). PTHiH rekomenduje stosowanie deferazyroksu w MDS w przypadku niemożności stosowania deferoksaminy w 12 godzinnej infuzji lub jeśli wystąpi nietolerancja leku lub brak efektów leczenia. DSX podaje się w dawce 20–40 mg 1 × dz. doustnie. Leczenie chelatorami żelaza jest wskazane u chorych z przeładowaniem żelazem spowodowanym przetaczaniem KKCz (chorzy uzależnieni od przetoczeń) i którzy mogą z tego leczenia odnieść korzyść: chorzy na MDS, leczeni przetoczeniami KKCz mający dobre rokowanie, w tym osoby chore na anemię oporną na leczenie (ang. *Refractory Anemia-RA*), anemię oporną na leczenie z obecnością patologicznych syderoblastów(ang. *RA with Ring Sideroblasts-RARS*) i zespół 5q-(ang. *5q- syndrome*) wg klasyfikacji WHO], oraz chorzy zaliczeni do grupy ryzyka niskiego i pośredniego 1 wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego(ang. *International Prognostic Scoring System-IPSS*) a także chorzy na idiopatyczną mielofibrozę oraz chorzy z nieefektywną erytropoezą wymagający przetoczeń KKCz.

Leczenie chelatorami żelaza jest ponadto wskazane w w/w grupach chorych oraz chorych zaliczonych do grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wg IPSS, którzy są kandydatami do transplantacji komórek krwiotwórczych. Chorzy nie powinni mieć ciężkich schorzeń towarzyszących mogących wpływać na rokowanie.

Leczenie chelatorami żelaza należy rozpoczynać jeśli chory otrzymał >24 j. KKCz i stężenie ferrytyny >1000 µg/l lub jeśli przetaczanie KKCz trwa dłużej niż 1 rok i stężenie ferrytyny >1000 µg/l. Leki chelatujące żelazo wskazane są również u chorych, będących kandydatami do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, jeśli stężenie ferrytyny >1000 µg/l, nawet gdy chory leczony jest przetoczeniami krwi krócej niż 1 rok.

Leki 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 allotransplantacji 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.

**Alberta Health Service, Kanada (2009).** Wytyczne kliniczne leczenia MDS. Deferazyroks jest **rekomendowany** w leczeniu przeciążenia żelazem w **MDS** obok deferoksaminy. Chelatację żelaza należy rozważyć u pacjentów z oczekiwaną długością życia powyżej 1 roku, i poziomem ferrytyny > 1000 µg/l, przetoczono > 20 jednostek krwi lub w przypadku udokumentowanego przeładowania żelazem narządów, zwłaszcza jeśli transfuzje krwi są w toku lub magazynowanie żelaza wzrasta z powodu nieefektywnej erythropoezy. Dawka: 20-30 mg/kg/dzień.

**Anemia Institute for Research & Education, Thalassemia Foundation of Canada, Kanada (2009).** Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu MDS w tym przeciążenia żelazem. Deferazyroks p.o. jest rekomendowany w II linii leczenia, gdy terapia DFO nieskuteczna, nietolerowana lub ze względu na brak compliance; chorzy ze stężeniem ferrytyny 1000-2500 µg/ml, LIC 7-15 mg/g suchej masy, sygnał w obrazach T2\*10-20 ms, funkcjonowanie serca w normie. Dawka: 10-30 mg/kg/dzień.

**British Committee for Standards in Haematology, Wielka Brytania (2009).** Wytyczne diagnostyczne i kliniczne w anemii aplastycznej. BCSH rekomenduje stosowanie deferazyroksu w przypadku, gdy leczenie DFO jest nieodpowiednie lub przeciwwskazane. Leczenie chelatujące należy rozważyć, gdy stężenie ferrytyny wynosi powyżej 1000 µg/l.

**North Trent Cancer Network, Wielka Brytania (2009).** Kliniczne i diagnostyczne wytyczne w terapii chelatującej nadmiar żelaza. NTCN **rekomenduje** podawanie deferazyroksu u pacjentów z obciążeniem żelazem:

- z MDS i innymi anemiami w II linii, w przypadku gdy leczenie DFO jest nieodpowiednie lub przeciwwskazane
- talasemią w II linii, w przypadku nietolerancji DFO i prawidłowej funkcji serca.

**Canadian consensus guideline, Kanada (2008).** Wytyczne leczenia przeciążenia żelazem w MDS. Deferazyroks jest zalecany w leczeniu przeciążenia żelazem w MDS obok deferoksaminy. Terapię należy rozpocząć, gdy stężenie ferrytyny przekracza 1000 µg/l, wysycenie transferyny na czczo > 0,5 niezależnie od liczby jednostek przetoczonych krwi, istnieje dowód na związane z żelazem uszkodzenie narządu. Dawka: 20-30 mg/kg/dzień.

**Fanconi Anemia Research Fund, USA (2008).** Wytyczne kliniczne leczenia anemii Fanconi'ego. Deferazyroks jest rekomendowany w leczeniu przeciążenia żelazem w anemii Fanconiego obok deferoksaminy. Wskazane, jeśli całkowita objętość przetoczonych KKCz osiągnie 200 ml/kg (12-18 transfuzji krwi) lub LIC >7 mg/g suchej masy; gdy brak danych odnośnie LIC, poziom ferrytyny utrzymujący się > 1 500 bez innych chorób związanych ze zmianą jej stężenia.

**Italian Society of Hematology, Włochy (2008).** Wytyczne dotyczące praktyki leczenia pacjentów z nadmiarem żelaza w przebiegu talasemii *major* i innych związanych z tym zaburzeń. ISH rekomenduje podawanie deferazyroksu w II linii leczenia w przypadku nietolerancji deferoksaminy lub działań niepożądanych, jako alternatywy dla deferypronu na podstawie lepszego profilu bezpieczeństwa.

**MDS Foundation', Świat (2008).** Konsensus dotyczący leczenia nadmiaru żelaza w zespołach mielodysplastycznych. MDS Foundation rekomenduje stosowanie deferazyroksu obok deferoksaminy i deferypronu w leczeniu pacjentów z MDS. Wybór leku jest uzależniony od decyzji lekarza, który powinien wziąć pod uwagę dostępność i koszt poszczególnych preparatów. Terapia chelatująca powinna być rozważana u chorych u których stężenie ferrytyny przekracza 1000 µg/L lub gdy chory wymaga minimum 2 jednostek miesięcznie przez co najmniej rok lub gdy chory zaczyna nie odpowiadać lub nie może mieć stosowanej pierwotnej terapii. Chelatację należy rozpocząć, gdy istnieje konieczność zachowania czynności narządu.

**MDS platform of the Austrian Society of Haematology and Oncology, Austria (2008).** Diagnostyka i leczenie pacjentów przeładowanych żelazem w zespołach mielodysplastycznych. MDS ASHO rekomenduje podawanie deferazyroksu w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania deferoksaminy (II linia leczenia), pod warunkiem prawidłowego funkcjonowania nerek.

Terapię chelatującą należy rozważyć na podstawie następujących parametrów:

- stężenie ferrytyny w surowicy > 2000 ng /ml (bez objawów aktywnego zapalenia lub choroby wątroby),
- niedokrwistość zależna od transfuzji,
- przewidywana długość życia ponad 2 lata,
- organopatia wynikająca z przeładowania żelazem (również gdy oczekiwana długość życia < 2 lat),
- planowana chemioterapia lub przeszczep komórek macierzystych.

**National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes in Japan Japonia (2008).**

Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z defektem szpiku kostnego (MDS, anemia aplastyczna, pierwotna mielofibroza, aplazja czysto czerwonokrwinkowa itd.). Rekomenduje się stosowanie deferazyroksu w leczeniu pacjentów zależnych od transfuzji z pierwotnym lub wtórnym defektem szpiku kostnego jako wygodniejszej alternatywy do deferoksaminy ze względu na sposób podawania leku. Terapia chelatująca jest wskazana jeśli stężenie ferrytyny jest > 1 000 µg/l przez co najmniej 2 miesiące lub chory otrzymał 20 jednostek transfuzji KKCz (40 japońskich jednostek).

**Sickle Cell Society, Wielka Brytania (2008).** Wytyczne kliniczne leczenia anemii sierpowatokrwinkowej. SCS rekomenduje deferazyroks obok deferoksaminy w leczeniu obciążenia żelazem w anemii sierpowatokrwinkowej. Terapię chelatującą należy rozważyć u pacjentów otrzymujących regularne transfuzje krwi (otrzymali co najmniej 20 transfuzji) lub stężenie żelaza w wątrobie jest ≥ 7 mg/g s.m.

**Thalasemia International Federation, Świat (2008).** Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia talasemii. TIF rekomenduje stosowanie deferazyroksu u pacjentów z talasemią powyżej 2 r.ż. (FDA) lub powyżej 6 r. ż. (EMA) przeładowanych żelazem po transfuzjach, obok deferoksaminy i deferypronu.

Dawkowanie:

- 20 mg/kg/dobę p.o. (dawka początkowa) – po 10-20 transfuzjach krwi (przyjęta ilość żelaza 0,3-0,5 mg/kg/dobę)
- 30 mg/kg/dobę p.o. – już istniejące obciążenie żelazem lub przyjęta ilość żelaza >0,5 mg/kg/dobę
- niższe dawki mogą pozwolić na kontrolę obciążenia żelazem – przyjęta ilość żelaza <0,3 mg/kg/dobę

U części chorych nie udaje się uzyskać odpowiedniego stężenia żelaza przy zastosowaniu dawki 30 mg/kg/dobę, dlatego skuteczność i bezpieczeństwo wyższych dawek jest poddawana analizie w badaniach klinicznych. Przeciwwskazany w przypadku niewydolności lub dysfunkcji nerek oraz ciąży.

**United Kingdom Thalassaemia Society, Wielka Brytania (2008).** Wytyczne kliniczne leczenia talasemii. Deferazyroks jest rekomendowany w I linii leczenia przeciążenia żelazem u chorych z talasemią obok deferoksaminy.

**Prescrire, Francja (2007).** Leczenie nadmiernego obciążenia żelazem. 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 deferypronom, innym preparatem doustnym, z którym deferazyroks nie był porównywany. Gdy stwierdza się nieskuteczność drugiej linii leczenia deferypronom, wskazane jest leczenie deferazyroksem, 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.

**Rekomendacje finansowe**

Odnaleziono 12 rekomendacji dotyczących ocenianej technologii. Większość z nich zaleca finansowanie deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem. W rekomendacji SMC 2007 nie zaleca się stosowania deferazyroksu u pacjentów z zespołami

mielodysplastycznymi, ponieważ pacjenci z MDS stanowili niewielką grupę w populacji badania klinicznego a także nie przedstawiono analizy ekonomicznej dla tej grupy pacjentów.

**Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM), Wielka Brytania 2011.** Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzją krwi. Zalecenia: GMMM rekomenduje finansowanie deferyzyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami:

- w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku  $\geq 6$  lat z powodu częstych transfuzji krwi.
- w drugiej linii u pacjentów w wieku  $\geq 2$  lat, gdy deferoksamina nie jest tolerowana, przeciwwskazana lub leczenie jest niewystarczające.

**Cancer Treatments Subcommittee of Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), Nowa Zelandia 2010.** Leczenie przewlekłego przeciążenia żelazem wtórnego do wrodzonych i nabytych niedokrwistości związanego transfuzjami krwi. Zalecenia:

CTSoP rekomenduje finansowanie deferyzyroksu, przyznając mu średnią wagę w leczeniu pacjentów z obciążeniem żelazem wtórnym do wrodzonej niedokrwistości, wynikającym z częstych transfuzji krwi. Ze względu na wysoki koszt, terapia musi być zalecona przez odpowiedniego specjalistę. Kontynuacja leczenia bez dalszych wymagań, jeśli spełnione są poniższe kryteria:

1. U pacjenta zdiagnozowano przewlekłe, poprzetoczeniowe przeciążenie żelazem
2. Oraz:
  - a. Pacjent jest w wieku  $<6$  lat; lub
  - b. Leczenie maksymalnymi dawkami deferypronu dowodzą o nieskuteczności terapii poprzez pomiar poziomu żelaza w surowicy, MRI T2 lub biopsję wątroby; lub
  - c. Leczenie deferypronom przynosi niepożądane efekty zdrowotne ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunki; lub
  - d. Leczenie deferypronom powoduje bóle stawów lub artretyzm; lub
  - e. Leczenie deferypronom powoduje agranulocytozę.

CTSoP rekomenduje finansowanie deferypronu lub deferyzyroksu (lub obu) przyznając mu średnią wagę u pacjentów obciążeniem żelazem związanym z transfuzjami krwi z powodu nabytej aplazji krwinek czerwonych.

CTSoP rekomenduje odrzucenie wniosku o finansowanie doustnej terapii chelatującej żelazo w obciążeniu żelazem związanym z transfuzjami wtórnym do przeszczepu komórek macierzystych i mielodysplazji. Uzasadnienie:

Zarówno deferyzyroks jak i deferypron mają podobną efektywność kliniczną. Ze względu na stosowanie raz na dobę, deferyzyroks wykazuje korzyści w przestrzeganiu zasad terapii, obecnie istnieje więcej dowodów dla jego stosowania u dzieci  $<6$  roku życia niż deferypronu. Jednakże deferoksamina powinna pozostać preparatem stosowanym w pierwszej linii leczenia u tych dzieci. Podkomitet zauważył, że deferyzyroks jest związany z uszkodzeniami i niewydolnością nerek, co jest istotne w związku z często dożywotnim stosowaniem leku. Ponadto deferyzyroks jest istotnie droższy niż deferypron.

**North East Treatment Advisory Group (NETAG), Wielka Brytania 2010.** Leczenia przewlekłego nadmiaru żelaza u pacjentów z niedokrwistościami hemolitycznymi takimi jak talasemia beta i anemia sierpowata

Zalecenia: Finansowanie deferyzyroksu jest **zalecane** jedynie w przypadku, gdy leczenie za pomocą deferoksaminy nie jest już uważane za właściwe ze względu na postępujący nadmiar żelaza w organizmie pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki deferoksaminy. Dalsze leczenie deferoksaminą może nie zostać uznane za stosowne w przypadku potwierdzonej nietoleracji, nadwrażliwości lub trwałego nieprzestrzegania zasad terapii.

Uzasadnienie: Podczas przeprowadzonego porównania stosowania doustnego deferyzyroksu z pozajelitową deferoksaminą zaobserwowano równoważną skuteczność oraz niewielkie polepszenie w zakresie użyteczności w przypadku deferyzyroksu. W sytuacjach, gdy leczenie deferoksaminą nie

jest już uważane za odpowiednie, na przykład z powodu nietolerancji lub braku compliance, deferyzoks można uznać za lek ratujący życie i ma szansę osiągnąć konwencjonalne kryteria opłacalności.

**Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care, Committee to Evaluate Drugs (CED). Kanada**

**2010.** Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem

Zalecenia: CED rekomenduje finansowanie deferyzoksu w ramach EAP (Exceptional Access Program) ze względu iż stanowi on alternatywę u pacjentów, u których deferoksamina nie jest opcją terapeutyczną.

EO (Executive Officer) w ślad za rekomendacją CED i na podstawie późniejszej umowy z producentem dotyczący leku, EO zdecydował się finansować deferyzoks w ramach EAP zgodnie z określonymi kryteriami.

Uzasadnienie: Występuje udowodniona skuteczność deferyzoksu w redukcji złogów żelaza wśród pacjentów z przewlekłym nadmiernym obciążeniem żelazem. Jednakże nie jest pewne, czy jego skuteczność jest dorównuje skuteczności deferoksaminy oraz może być związany z większą liczbą zdarzeń niepożądanych. CED uznaje potrzebę wprowadzenia alternatywnej terapii dla pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia deferoksaminą.

**Cambridgeshire Joint Prescribing Group (CJPG) Wielka Brytania. 2009.** Leczenie obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi

Zalecenia: CJPG rekomenduje finansowanie leku, jednak został on zakwalifikowany do kategorii RED (zastosowanie w ramach opieki specjalistycznej, nie w podstawowej opiece zdrowotnej).

Konieczne są dalsze prace w celu ustalenie dokładnego miejsca DSX w leczeniu obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi.

**All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Wielka Brytania (Walia) 2008.** Leczenie

przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi

Zalecenia: AWMSG rekomenduje refundację deferyzoksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem z powodu częstych transfuzji ( $\geq 7$  ml / kg / miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku  $> 6$  r.ż. oraz starszych. Jest zalecany także w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi w przypadku gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie w następujących grupach pacjentów:

- u pacjentów z innymi niedokrwistościami,
- u pacjentów w wieku 2-5 lat,
- u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wyniku sporadycznych transfuzji krwi ( $< 7$  ml / kg / miesiąc koncentratu krwinek czerwonych).

Uzasadnienie: Skuteczność deferyzoksu potwierdzona jest badaniami klinicznymi, na podstawie analizy efektywności kosztowej stwierdzono opłacalność stosowania deferyzoksu.

**Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). Wielka Brytania 2008.** Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem

Zalecenia: MTRAC rekomenduje finansowanie deferyzoksu jednak nie w podstawowej opiece zdrowotnej. Leczenie powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez doświadczonego lekarza w leczeniu obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi. Podczas leczenia deferyzoksem wymagane jest intensywne monitorowanie odpowiedzi oraz tolerancji leczenia. Nieznane jest działanie deferyzoksu na organy docelowe oraz długoterminowe bezpieczeństwo leku.

Uzasadnienie:

Istnieją stosunkowo słabe dowody na skuteczność deferyzoksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi.

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Kanada 2007.** Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem

Zalecenia: CADTH rekomenduje włączenie deferazyroksu na listę leków refundowanych, u pacjentów którzy wymagają terapii chelatującej, w przypadku przeciwwskazań do leczenia 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 niepożądanych niż deferoksamina. Jednakże zauważono potrzebę leczenia alternatywnego u pacjentów u których deferoksaminą nie jest opcją terapeutyczną ze względu na przeciwwskazania. W analizie ekonomicznej przyjęto lepszą jakość życia oraz wyższy wskaźnik compliance dla deferazyroksu w porównaniu z deferoksaminą, czego nie dowiedziono w badaniach klinicznych.

**East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB). Wielka Brytania 2007.** Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi.

Zalecenia: ELMMB rekomenduje finansowanie leku, został on zakwalifikowany w ramach kategorii RED (stosowany w ramach specjalistycznej opieki zdrowotnej, nie podstawowej).

Deferazyroks może być stosowany:

- w pierwszej linii leczenia talasemii beta u wszystkich pacjentów w wieku 6 lat i starszych wymagając częstych transfuzji krwi (> 7 ml/kg/miesiąc koncentratu krwinek czerwonych).
- w drugiej i trzeciej linii leczenia: pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 2-5 lat, pacjentów z talasemią beta wymagających nieczęstych transfuzji krwi lub u pacjentów z innymi rzadkimi niedokrwistościami, gdzie deferoksamina i / lub deferypron są przeciwwskazane, nie są tolerowane lub są niewystarczająco skuteczne.
- wyłącznie u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym wymagających długoterminowych transfuzji krwi jak z niedokrwistością syderoblastyczną lub zespołem 5q-, gdzie jednoczesna immunosupresja uniemożliwia zastosowanie deferoksaminy. Leczenie powinno być monitorowane przez specjalistę zgodnie z ChPL.

Deferazyroks powinien być finansowany w ramach podstawowej opieki zdrowotnej w ramach mechanizmu finansowania „pass-through”.

**Scottish Medicines Consortium (SMC). Wielka Brytania (Szkocja) 2007.** Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi

Zalecenia: SMC rekomenduje finansowanie deferazyroksu w terapii przewlekłego obciążenia żelazem związanego z leczeniem rzadkich nabytych lub odziedziczonych niedokrwistości wymagającego transfuzji krwi.

Uzasadnienie: Wykazano skuteczność kliniczną deferazyroksu, analiza efektywności kosztowej wykazała opłacalność leczenia deferazyroksem w por. z deferoksaminą.

Zalecenia: SMC nie rekomenduje stosowania deferazyroksu w terapii nadmiernego obciążenia żelazem w związku z regularnymi transfuzjami krwi u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi.

Uzasadnienie: Pacjenci z MDS stanowili niewielką grupę w populacji badania klinicznego oraz nie przedstawiono analizy ekonomicznej dla tej grupy pacjentów.

**French National Insurance HAS, 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 French National Insurance oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach. 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 znaczna.

**Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australia 2006.** Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z leczeniem zaburzeń erytropoezy

Zalecenia: PBAC rekomenduje finansowanie leczenia deferazyroksem:

- przewlekłego obciążenia żelazem u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych związanego z zaburzeniami erytropoezą;
- przewlekłego obciążenia żelazem związanego z zaburzeniami erytropoezy u pacjentów pediatrycznych w wieku 2 do 5 lat, którzy nie tolerują deferoksaminy lub u których deferoksamina jest nieskuteczna.

Uzasadnienie: Wyniki skuteczność i bezpieczeństwo dla deferazyroksu potwierdzone przez badania kliniczne nie są gorsze niż dla deferoksaminy. Wykazano efektywność kosztową deferazyroksu w porównaniu z deferoksaminą, należy jednak zauważyć, że ICER jest dość niepewny i może być wysoki.



#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2013 r. (znak: MZ-PL-460-16088-72/KKU/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021; 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 199/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny Exjade (deferazyroks) (EAN 5909990613021) we wskazaniu leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 200/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny Exjade (deferazyroks) (EAN 5909990613045) we wskazaniu leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.

#### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 199/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny Exjade (deferazyroks) (EAN 5909990613021) we wskazaniu leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 200/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny Exjade (deferazyroks) (EAN 5909990613045) we wskazaniu leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi
3. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-DS-4351-5/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021; 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.