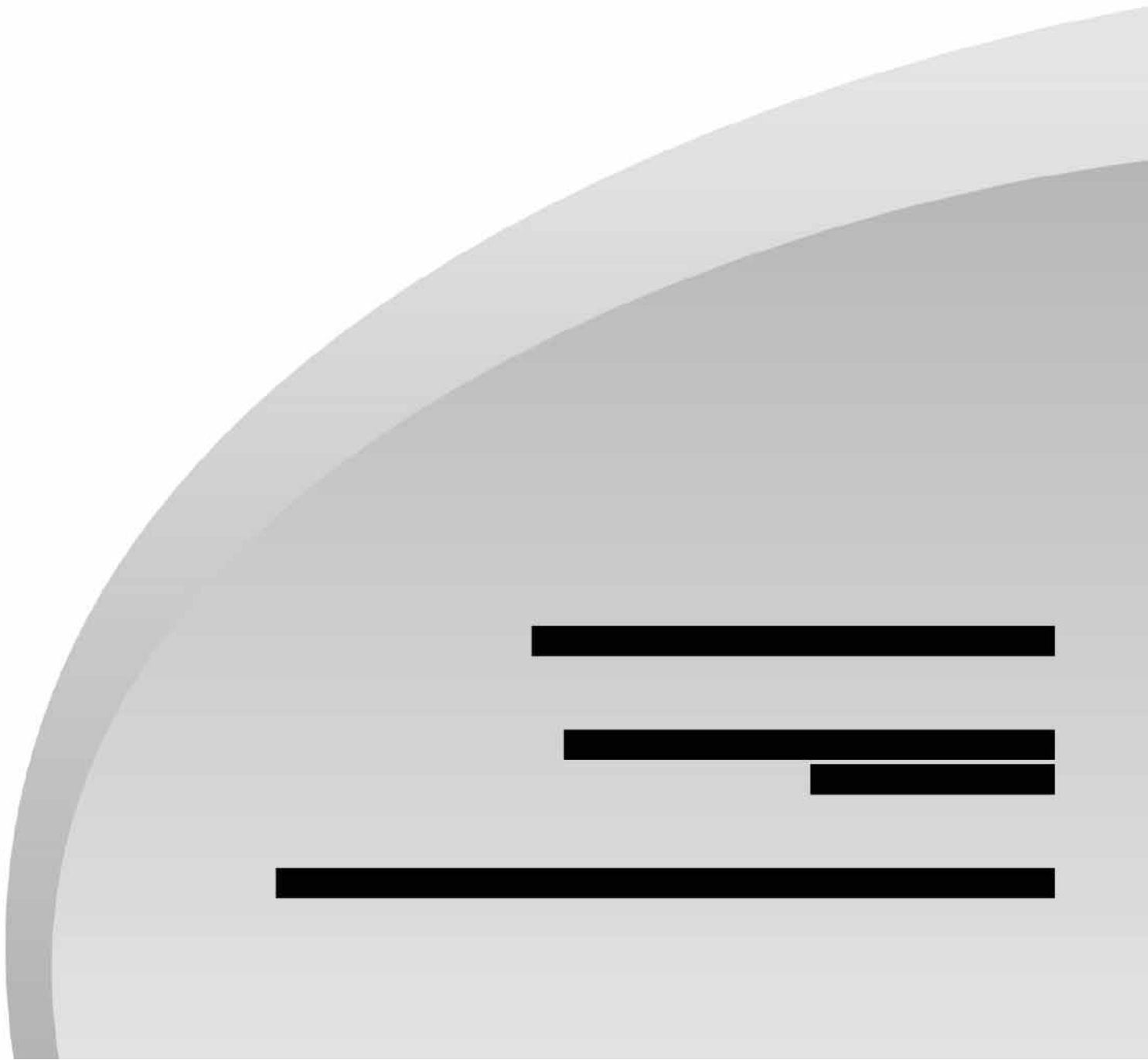






Deferazyroks (preparat Exjade<sup>®</sup>)  
w leczeniu nadmiernego obciążenia  
żelazem u dzieci i młodzieży –  
analiza użyteczności kosztów





\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## SPIS TREŚCI

<b>1. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>7</b>
<b>2. STRESZCZENIE</b> .....	<b>8</b>
<b>3. DEFERAZYROKS (PREPARAT EXJADE®) W LECZENIU NADMIERNEGO OBCIĄŻENIA ŻELAZEM U DZIECI I MŁODZIEŻY – ANALIZA UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1. Metodyka</b> .....	<b>10</b>
3.1.1. Cel analizy .....	10
3.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego .....	10
3.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej .....	14
3.1.4. Perspektywa .....	14
3.1.5. Horyzont czasowy .....	14
3.1.6. Dyskontowanie .....	15
3.1.7. Technika analityczna .....	15
<b>3.2. Efekty zdrowotne</b> .....	<b>16</b>
3.2.1. Poziom LIC i SF .....	17
3.2.2. Przeżycie pacjentów .....	18
3.2.1. Rezygnacja z leczenia oraz wystąpienie działań niepożądanych .....	20
<b>3.3. Model decyzyjny</b> .....	<b>20</b>
3.3.1. Opis modelu.....	20
3.3.2. Charakterystyka wyjściowa populacji .....	22
3.3.3. Dawka deferazyroksu .....	24
3.3.4. Dawka deferoksaminy .....	25
3.3.5. <i>Compliance</i> .....	26
3.3.6. <i>Użyteczności</i> .....	29
3.3.7. <i>Satysfakcja pacjentów z leczenia</i> .....	31
<b>3.4. Analiza kosztów</b> .....	<b>31</b>
3.4.1. <i>Koszty deferazyroksu i jego podania</i> .....	33
3.4.2. <i>Koszty deferoksaminy i jej podania</i> .....	34
3.4.3. <i>Koszty transfuzji elementów morfotycznych</i> .....	36
3.4.4. <i>Monitorowanie leczenia</i> .....	37
3.4.5. <i>Koszty leczenia działań niepożądanych</i> .....	39
3.4.6. <i>Zestawienie kosztów</i> .....	39
<b>3.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji</b> .....	<b>40</b>
<b>3.6. Wyniki analizy użyteczności kosztów</b> .....	<b>41</b>
3.6.1. Analiza podstawowa .....	41
3.6.2. Wartości CUR .....	43
3.6.3. Analiza wrażliwości .....	45
3.6.4. Analiza scenariusz skrajnych .....	48
<b>4. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH</b> .....	<b>50</b>

<b>4.1.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....</b>	<b>50</b>
<b>4.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....</b>	<b>53</b>
<b>4.1.2. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych .....</b>	<b>54</b>
<b>4.2. Przegląd użyteczności .....</b>	<b>62</b>
<b>4.2.1. Strategie wyszukiwania użyteczności .....</b>	<b>62</b>
<b>4.2.2. Diagram wyszukiwania użyteczności .....</b>	<b>64</b>
<b>4.2.3. Charakterystyka zidentyfikowanych badań dotyczących użyteczności.....</b>	<b>64</b>
<b>5. OGRANICZENIA ANALIZY .....</b>	<b>67</b>
<b>6. DYSKUSJA I WNIOSKI .....</b>	<b>69</b>
<b>7. SPIS TABEL .....</b>	<b>72</b>
<b>8. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>74</b>
<b>9. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>75</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Analiza przeprowadzona w 2009 roku

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

Aktualizacja analizy w 2012 roku

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

Data zakończenia analizy: maj 2012 r.

Dane kontaktowe:

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

## 1. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
CUR	współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
DFO	Deferoksamina
DFP	Deferypron
DSX	Deferazyroks
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
JGP	Jednorodna grupa pacjentów
kg	Kilogram
KKCz	koncentrat czerwonych krwinek
l	Litr
LIC	poziom żelaza w wątrobie (ang. <i>Liver Iron Concentration</i> )
mc.	masa ciała
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>Myelodysplastic syndrome</i> )
mg	Miligram
µl	Mililitr
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
rż.	rok życia
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
SF	poziom ferrytyny w osoczu (ang. <i>Serum Ferritin</i> )
sm	sucha masa ciała
TTO	metoda handlowania czasem (ang. <i>Time Trade-Off</i> )

## 2. STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem opracowania była analiza opłacalności zastosowania doustnego preparatu Exjade® (substancja czynna deferazyroks) w leczeniu dzieci i młodzieży z nadmiarem żelaza w organizmie wywołanym regularnie przyjmowanymi transfuzjami krwi w ramach programu lekowego.

Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] oraz z rozporządzeniem 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 [44].

### Metodyka

Analizę użyteczności kosztów poprzedziło przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej dla deferazyroksu w populacji dzieci i młodzieży [23].

[Redacted text block]

Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR), wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia deferoksaminą przez terapię deferazyroksem



(preparat Exjade®) w populacji dzieci i młodzieży z nadmiarem żelaza w organizmie.

Stabilność uzyskanych w analizie wyników oceniono w ramach analizy wrażliwości, poprzez zmianę wartości kluczowych parametrów i założeń

modelu. Ponadto przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych.

Analiza zawiera również przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania deferazyroksu w populacji pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie.

## Wyniki analizy użyteczności kosztów

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Wnioski końcowe

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **3. DEFERAZYROKS (PREPARAT EXJADE®) W LECZENIU NADMIERNEGO OBCIĄŻENIA ŻELAZEM U DZIECI I MŁODZIEŻY – ANALIZA UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW**

#### **3.1. Metodyka**

##### **3.1.1. Cel analizy**

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności zastosowania doustnego preparatu Exjade® (substancja czynna deferazyroks) w leczeniu dzieci i młodzieży z przewlekłym obciążeniem żelaza w ramach programu lekowego.

Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych („Wytyczne oceny technologii medycznych HTA”, Warszawa, kwiecień 2009, wersja 2.1 [1]) nazywanymi dalej Wytycznymi AOTM oraz z rozporządzeniem 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 [44].

##### **3.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego**

Ocenę opłacalności stosowania deferazyroksu (preparat Exjade®) w populacji dzieci i młodzieży z przewlekłym obciążeniem żelazem (nadmiarem żelaza, przeładowaniem żelazem) wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

##### **Populacja (P)**

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [8] preparat Exjade® wskazany jest w leczeniu:

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

- u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (<7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych;
- u pacjentów z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

Nadmierne obciążenie organizmu żelazem może wystąpić z wielu powodów, spośród których najczęstszy to przewlekła niedokrwistość wymagająca częstych transfuzji uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych, w przebiegu takich chorób jak [43]:

- D56 – talasemia beta;
- D57 – niedokrwistość sierpowatokrwinkowa;
- D61 – niedokrwistości aplastyczne, w tym:
  - zespół Diamonda – Blackfana;
  - anemia Fanconiego.
- D64 – inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte;
- D55 – niedokrwistości hemolityczne;
- D46 – zespoły mielodysplastyczne (MDS).

Przetaczanie preparatów krwi przyczynia się do zachwiania metabolizmu żelaza, poprzez dostarczanie 200 mg dodatkowego żelaza do organizmu w pojedynczej transfuzji jednej jednostki krwi. Ponieważ ludzki organizm nie posiada mechanizmu aktywnego wydalania żelaza, wielokrotne przetaczanie krwi prowadzi do trwałego podwyższenia stężenia żelaza i w konsekwencji do jego odkładania się w różnych tkankach i narządach, w szczególności w wątrobie, mięśniu sercowym i narządach wydzielania wewnętrznego [43].

Według projektu programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie” [43], deferazyroks (preparat Exjade®) będzie stosowany w ramach terapii chelatującej w celu:

- Zapobiegania uszkodzeniu tkanek i niewydolności narządów spowodowanych nadmiarem żelaza w organizmie poprzez:
  - usunięcie żelaza podanego podczas transfuzji;
  - zmniejszenie istniejącego obciążenia żelazem u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia poddawanych częstym transfuzjom preparatów krwi;
  - prewencję nadmiernego gromadzenia żelaza w organizmie w celu utrzymania prawidłowego stężenia żelaza we krwi.
- Zmniejszenia śmiertelności w młodym wieku w grupie chorych zależnych od transfuzji preparatów krwi;
- Poprawy jakości życia chorych.

Do terapii chelatującej zostaną włączone: dzieci powyżej 2 roku życia i młodzież poniżej 18 roku życia, u których w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu

krwinek czerwonych) doszło do przewlekłego obciążenia żelazem, a także u innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie, u których prowadzona jest terapia chelatująca rozpoczęta poniżej 18 roku życia (kryteria włączenia do programu [43]).

Populację docelową analizy stanowiły dzieci powyżej 2 roku życia i młodzież poniżej 18 roku życia z przewlekłym obciążeniem żelazem.

### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencję stanowi deferazyroks (preparat Exjade®) – lek chelatujący żelazo, stosowany raz dziennie na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Jest on ligandem wiążącym z dużym powinowactwem żelazo(III) w stosunku 2:1 [43].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [8] oraz opisem programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie” [43] terapię deferazyroksem (DSX) należy rozpocząć po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg mc.) koncentratu krwinek czerwonych lub gdy istnieją kliniczne uzasadnione dowody potwierdzające występowanie przewlekłego obciążenia żelazem (np. stężenie ferrytyny w surowicy > 1 000 µg/l).

Zalecana dawka początkowa deferazyroksu to 20 mg/kg mc. na dobę [8, 43]. Można rozważyć podanie dawki początkowej równej 10 lub 30 mg/kg mc. na dobę w zależności od poziomu stężenia żelaza w organizmie oraz ilości otrzymywanego koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej deferoksaminą można rozważyć podanie deferazyroksu w dawce odpowiadającej połowie dawki deferoksaminy. Podawaną dawkę leku należy obliczyć, a następnie zaokrąglić do najbliższej wartości umożliwiającej podanie leku w całej tabletkie. Tabletki rozpuszczają się w wyniku 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.

Nie zaleca się podawania dawek deferazyroksu powyżej 30 mg/kg mc., ponieważ istnieje ograniczone doświadczenie z zastosowaniem dawek tej wysokości. Jeżeli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia.

W populacji dzieci od 2. do 17. roku życia zalecenia dotyczące stosowania deferazyroksu są takie same jak dla pacjentów dorosłych. Określając dawkę leku należy uwzględnić zmianę masy ciała w populacji dzieci.

W Polsce deferazyroks jest zarejestrowany jako preparat o nazwie handlowej Exjade®. Podmiotem odpowiedzialnym za produkcję leku jest *Novartis Europharm*. 26 września 2007 r. Komisja Europejska przyznała firmie pozwolenie na dopuszczenie preparatu Exjade® do obrotu, ważne na terenie całej Unii Europejskiej. Ponieważ liczba pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem jest niska, gdyż choroba jest uznawana za „rzadką”, w dniu 13 marca 2002 r. preparat Exjade® uznano za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach).

### **Komparator (C)**

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię”. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1].

Według autorów projektu programu terapeutycznego oraz stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTM, standardem w leczeniu chelatującym od 40 lat jest podawanie deferoksaminy [43, 48].

[REDACTED]

Na podstawie powyższych faktów przy ocenie opłacalności leczenia deferazyroksem jako komparator przyjęto deferoksaminę (DFO).

### **Efekty zdrowotne (O)**

Głównymi punktami końcowym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych strategii w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [6, 53] były:

- poziom ferrytyny we krwi;
- stężenie żelaza w wątrobie (LIC).

W badaniach klinicznych generalnie uzyskano wyniki o podobnej skuteczności deferazyroku i deferoksaminy biorąc pod uwagę w/w surogaty (poziom ferrytyny, LIC) (rozdział 3.2). Dane kliniczne pozwalają wnioskować, że w Polsce przeżycie pacjentów pediatrycznych w wieku 2-15 lat poddanych terapii deferazyroksem w horyzoncie rocznym nie będzie niższe niż przeżycie tych pacjentów w trakcie terapii deferoksaminą (rozdział 3.2.2). Jednocześnie sposób podawania terapii (doustnie *versus* częste i długotrwałe wlewy dożylnie) ma istotny wpływ na użyteczność i jakość życia pacjentów.

W związku z powyższym w analizie ekonomicznej za miarę efektywności leczenia przyjęto uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life year*).







### **3.1.6. Dyskontowanie**

W związku z rozporządzeniem 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 [44], jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok, oszacowania powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ponieważ w niniejszej analizie uwzględniono roczny horyzont czasowy nie przeprowadzono dyskontowania.

### **3.1.7. Technika analityczna**

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania efektu zdrowotnego dla porównania terapii chelatującej deferazyroksem w porównaniu z leczeniem deferoxaminą dzieci i młodzieży z nadmiarem żelaza w organizmie spowodowanego częstymi transfuzjami krwi przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika użyteczności kosztów (ICUR),
- Analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Dodatkowo przeprowadzono również analizę scenariuszy skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność deferazyroksu u osób z przeładowaniem żelazem. Ponieważ nie odnaleziono analiz odnoszących się wyłącznie do dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, przegląd systematyczny przeprowadzono dla szerszej populacji, tj. pacjentów z obciążeniem żelazem w dowolnym wieku. Wyniki zamieszczono w rozdziale.

Odnaleziono długoterminowe badania klinicznych oceniających stosowanie deferazyroksu w populacji chorych z przeładowaniem żelazem. Jednakże są to badania jednoramienne, bez grupy kontrolnej. Z tego powodu walidacja zewnętrzna modelu nie była możliwa.

### 3.2. Efekty zdrowotne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w analizie efektywności klinicznej [23] odnaleziono randomizowane badania porównujące stosowanie deferazyroksu i deferoksaminy w populacji dzieci i młodzieży:

- z talasemią beta - *Cappelini 2006* (publikacje *Capellini 2006* [6] oraz *Kattamis 2005* [30]);
- z anemią sierpowatą - *Vichinsky 2006* [53].

Badanie *Cappelini 2006* dotyczyło pacjentów w wieku 2-53 lata. Jednakże w publikacji *Kattamis 2005* [30] podano charakterystykę wyjściową i stosowane dawki dla dzieci i młodzieży w wieku 2-15 lat.

Badanie *Vichinsky 2006* [53] również dotyczyło populacji pacjentów w wieku powyżej 2 lat (populacja pediatryczna stanowiła ok. 50%). Niestety autorzy nie przedstawili szczegółowej charakterystyki, dawek leków oraz wyników dla wyodrębnionej populacji pacjentów pediatrycznych.



Dane te zostały zestawione jedynie dla ogólnej populacji pacjentów (od 2 do <65 roku życia). Dodatkowo ok. 90% pacjentów było rasy czarnej. Z tego względu nie wykorzystano tego badania w niniejszej analizie i nie przeprowadzono modelowania dla pacjentów z anemią sierpowatą.

W poniższych rozdziałach przedstawiono skrótowo wyniki badania *Capellini 2006* [6, 30].

### 3.2.1. Poziom LIC i SF

W publikacji *Kattamis 2005* [30] do badania *Cappellini 2006* [6] zamieszczono wyniki efektywności klinicznej deferazyroksu (DSX) w porównaniu do deferoksaminy (DFO), w wiązaniu żelaza w organizmie dzieci z beta talasemią, poddawanych regularnym transfuzjom krwi. Ocena skuteczności obu typów terapii chelatującej prowadzono przez 1 rok, oddzielnie w trzech grupach wiekowych: 2-5, 6-11 i 12-15 lat. Efektywność terapii określano za pomocą dwóch rodzajów punktów końcowych: poziomu żelaza w wątrobie (LIC; ang. *liver iron concentration*) oraz poziomu ferrytyny w osoczu (SF; ang. *serum ferritin*). Uzyskane wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 1.**  
**Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po roku terapii (publikacja *Kattamis 2005* [30])**

Badanie	Interwencja	Grupa wiekowa	N	Średnia dawka leku [mg/kg mc.] (SD*)	Średnia wartość wyjściowa LIC [mg Fe/g sm.] (SD*)	Średnia wartość LIC po roku terapii [mg Fe/g sm.] (SD*)	Różnica średnich wartości końcowych [mg Fe/g sm.] (95% CI**)
Cappellini 2006 (II A) [6]	DSX	< 6 rż.	30	21,9 (7,6)	13,2 (7,4)	12,1 (4,4)	3,3 (1,18; 5,42)
	DFO		28	43,6 (9,2)	12,6 (6,0)	8,8 (3,8)	
	DSX	6-11 rż.	67	21,1 (8,5)	15,2 (10,6)	11,1 (7,7)	0,5 (-2,05; 3,05)
	DFO		68	42,5 (9,1)	13,2 (9,4)	10,6 (7,4)	
	DSX	12-15 rż.	57	18,0 (9,0)	12,4 (10,5)	9,6 (7,0)	-0,2 (-2,80; 2,40)
	DFO		49	43,5 (9,6)	13,3 (10,4)	9,8 (6,6)	

W przypadku obu interwencji odnotowano znaczący spadek LIC po roku terapii względem wartości obserwowanych na początku badania. Różnice między ocenianymi grupami były nieznaczne, co może sugerować podobną skuteczność obu leków. Obliczone różnice średnich końcowych wykazały, że jedynie w grupie dzieci poniżej 6 roku życia pacjenci uzyskali znamienne większy spadek wartości LIC po roku terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych na korzyść deferoksaminy.

**Tabela 2.**  
**Średnia wartość SF względem wartości wyjściowej po roku terapii (publikacja Kattamis 2005 [30])**

Badanie	Interwencja	Grupa wiekowa	N	Średnia wartość wyjściowa SF [ng/ml] (SD*)	Średnia wartość SF po roku terapii [ng/ml] (SD*)	Różnica średnich wartości końcowych [mg Fe/g sm.] (95% CI**)
Cappellini 2006 (II A) [6]	DSX	< 6 rż.	30	2479 (843)	2791 (1066)	1017 (535,63; 1498,37)
	DFO		28	2260 (874)	1774 (769)	
	DSX	6-11 rż.	67	3058 (1834)	2710 (1526)	271 (-222,21; 764,21)
	DFO		68	2745 (1633)	2439 (1356)	
	DSX	12-15 rż.	57	2813 (1567)	2787 (1494)	292 (-284,65; 868,65)
	DFO		49	2847 (1507)	2495 (1529)	

Analiza powyższych wyników pokazuje, iż we wszystkich subpopulacjach oprócz dzieci poniżej 6. roku życia stosujących DSX, po roku terapii doszło do spadku SF w porównaniu z wartościami odnotowanymi na początku badania.

### 3.2.2. Przeżycie pacjentów

W wyniku systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego w trakcie przygotowania analizy efektywności klinicznej deferazyroksu, nie odnaleziono żadnych badań porównujących przeżycie pacjentów po zastosowaniu deferazyroksu i deferoksaminy.

Wyniki badania Cappellini 2006 [6] dla LIC i SF wykazują, że u dzieci w grupach wiekowych 6-11 i 12-15 lat skuteczność rocznej terapii deferazyroksem jest taka sama jak skuteczność deferoksaminy, co pozwala zakładać, że w horyzoncie 1 roku przeżycie dzieci w wieku 6-15 lat będzie takie samo w obu ramionach terapeutycznych. Uzyskane wyniki dotyczyły dzieci z beta talasemią, natomiast w Polsce problem stosowania terapii chelatującej żelazo dotyczy dzieci z innymi rodzajami anemii: anemia Fanconiego, anemia sierpowata, zespół Diamonda-Blackfana, zespoły mielodysplastyczne. Ze względu na brak badań porównujących efektywność obu interwencji u dzieci obciążonych żelazem w wyżej wymienionych jednostkach chorobowych, założono, że skuteczność obu badanych chelatorów jest u takich dzieci podobna do skuteczności uzyskanej u dzieci z beta talasemią.

W populacji dzieci w wieku 2-5 lat efektywność rocznej terapii chelatującej, oceniana za pomocą parametrów LIC i SF, była statystycznie niższa w grupie przyjmującej deferazyroks w porównaniu do grupy otrzymującej deferoksaminy. Powyższy wynik może wynikać z braku równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Brak równowagi wynikał z faktu, iż pacjentom przyjmującym deferoksaminy pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole. W tym przypadku trudno jest jednoznacznie przyjąć, czy w horyzoncie jednego roku, terapii przeżycie pacjentów w wieku 2-5 lat będzie

identyczne w obu ramionach terapeutycznych, czy też jednak ujawni się jakaś różnica w przeżyciu na korzyść leczenia deferoksamina.

[REDAKTURA]

Jednocześnie wiadomo z wcześniejszych badań (Gabutti 1996 [21]), że skuteczność leczenia deferoksamina i związane z nim przeżycie pacjentów bardzo silnie zależy od ścisłego stosowania się do schematu podawania leku. Wraz ze spadkiem współczynnika *compliance* bardzo znacząco spada przeżycie pacjentów. Według opinii prof. Michała Matysiaka systematyczne leczenie doustne jest lepsze niż nieregularne leczenie parenteralne. Wszystkie powyższe informacje wskazują, iż w praktyce przeżycie pacjentów w wieku 2-5 lat przyjmujących deferazyroks wcale nie będzie gorsze niż w przypadku terapii deferoksamina.

Podsumowując, brak jest badań porównujących przeżycie pacjentów pediatrycznych przyjmujących deferazyroks i deferoksamina. Na podstawie oceny surogatów: poziomu ferrytyny w osoczu oraz poziomu żelaza w wątrobie, można przyjąć, że obie interwencje w horyzoncie jednego roku są równie skuteczne u dzieci w wieku 6-15, co pozwala założyć podobne roczne przeżycie. W warunkach kontrolowanej próby klinicznej, gdzie uzyskiwane współczynniki *compliance* dla deferoksaminy są zazwyczaj wysokie i wynoszą ok. 80-90% (Delea 2007 [11]) deferoksamina okazała się bardziej skuteczna w obniżaniu poziomu żelaza w osoczu i w wątrobie niż deferazyroks u dzieci w wieku 2-5 lat. Jednakże, w warunkach polskiej praktyki klinicznej, współczynnik *compliance* dla terapii podskórnej deferoksamina może być bardzo mały, zasadne jest przyjęcie założenia, iż w horyzoncie 1 roku doustna terapia deferazyroksem, gdzie sposób podania warunkuje możliwość bardzo wysokiego współczynnika *compliance*, będzie co najmniej równie skuteczna i przeżycie pacjentów nie będzie niższe.

Powyższe założenia dodatkowo potwierdzają wyniki badania Piga 2007 [42]. W badaniu tym zamieszczono dane o przeżyciu 434 pacjentów pediatrycznych (16,1% w wieku 2-5 lat; 44,2% w wieku 6-11 lat; 39,6% w wieku 12-15 lat) z beta talasemia, anemią sierpowatą i innymi anemiami, którzy przyjmowali deferazyroks przez okres 3,5 roku (mediana). W trakcie tego czasu zanotowano w tej grupie pacjentów tylko dwa zgony (2/434; 0,5% w skali 3,5 lat), które nie były związane z prowadzoną terapią chelatującą.

Reasumując, wszystkie powyższe przesłanki pozwalają wnioskować, że w Polsce przeżycie pacjentów pediatrycznych w wieku 2-15 lat poddanych terapii deferazyroksem w horyzoncie rocznym nie będzie niższe niż przeżycie tych pacjentów w trakcie terapii deferoksamina. W dalszej analizie przyjęto więc, że w horyzoncie 1 roku leczenia, przeżycie w obu ramionach terapeutycznych będzie na tym samym poziomie.





[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]



### 3.3.2. Charakterystyka wyjściowa populacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

### 3.3.3. Dawka deferazyroksu

[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 text block]

#### 3.3.4. Dawka deferoksaminy

[Redacted text block]





[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

### 3.3.6. Użyteczności

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

### 3.3.7. Satysfakcja pacjentów z leczenia

Stosowanie deferazyroksu nie tylko poprawia jakość życia pacjentów, ale również podnosi satysfakcję z leczenia. Badanie *Capellini 2007* [7] przeprowadzono na populacji 586 pacjentów w wieku powyżej 2 lat leczonych deferazyroksem (296 osób) lub deferoksaminą (290 osób) z beta talasemią. 92,0%, 89,6% oraz 85,1% pacjentów uznało terapię DSX za satysfakcjonującą lub bardzo satysfakcjonującą po odpowiednio 4 tygodniach, 24 tygodniach i pod koniec terapii. W przypadku leczenia DFO odsetki te wynosiły 50,4%, 44,0% oraz 38,7%. Sposób podawania deferazyroksu został uznany za wygodny przez odpowiednio 95,5%, 91,7%, 92,7% pacjentów po 4 tygodniach, 24 tygodniach i pod koniec terapii. W przypadku podawania deferoksaminy jedynie 21,3%, 17,4%, 11,3% pacjentów uznało go za wygodny po odpowiednio 4 tygodniach, 24 tygodniach i pod koniec terapii. W przypadku pacjentów, którzy przyjmowali DSX, a wcześniej byli leczeni również DFO, aż 96,9% preferowało terapię deferazyroksem.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.4. Analiza kosztów

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 3.4.4. Monitorowanie leczenia

[REDACTED]

[REDACTED] W ramach monitorowania wykonuje się badania biochemiczne, badania słuchu, badania wzroku, badania wzrostu, masy ciała i rozwoju seksualnego, monitorowanie pracy układu krążenia oraz badania obrazowe jamy brzusznej. Wszystkie powyższe świadczenia mogą być wykonywane w szpitalu w trakcie hospitalizacji związanych z podaniem KKCz oraz monitorowaniem terapii. Zestawienie roczne liczby poszczególnych badań wykonywanych w celu monitorowania terapii chelatującej żelazo zamieszczono poniżej.

**Tabela 19**  
**Monitorowanie terapii chelatującej żelazo za pomocą deferazyroksu lub deferoksaminy – populacja dzieci**

Badania	Przed rozpoczęciem terapii chelatującej	Kolejne miesiące terapii chelatującej														
		1 miesiąc*				2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		1	2	3	4											
Alat/Aspat, fosfataza alkaliczna, bilirubina	x	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ferrytyna w surowicy	x	x				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kreatynina w surowicy	X	x		x		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cystatyna C w surowicy	x	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Klirens kreatyniny wg wzoru Schwarza	x	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Badanie w kierunku proteinurii i glukozurii	x	x				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hormony tarczycy	x									x						x
Stężenie jonów w surowicy krwi: Na, K, Mg	x					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Badanie słuchu	x									x						x
Badanie wzroku (dno oka)	x									x						x
Wzrost, masa ciała i rozwój seksualny pacjentów	x							x				x				x
EKG	x									x						x
Echo serca	x									x						x
Rezonans magnetyczny serca	x															x
USG jamy brzusznej	x															x
Tomografia komputerowa jamy brzusznej	x															x

x – jeden znak „x” oznacza jedno badanie w danym okresie czasu

\* Pierwszy miesiąc leczenia rozbito na okresy tygodniowe (łącznie 4 tygodnie)

[Redacted content]

[Redacted content]

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

### 3.4.5. Koszty leczenia działań niepożądanych

W niniejszej analizie nie zostały uwzględnione koszty działań niepożądanych. Głównym powodem jest niekonsekwentne przedstawienie danych dotyczących występowania powikłań w badaniach [23]. Brak jest danych liczbowych o przypadkach konkretnych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży [6]. Uniemożliwia to oszacowania kosztów leczenia powikłań w wiarygodny sposób. Dodatkowo w badaniach klinicznych zgłaszane działania niepożądane opisywane były jako łagodne lub o umiarkowanym nasileniu, w związku z tym ich leczenie nie powinno generować wysokich kosztów.

### 3.4.6. Zestawienie kosztów

Poniższa tabela zestawia koszty terapii chelatujących z zastosowaniem deferoksaminy oraz deferazyroksu w scenariuszu istniejącym oraz nowym, wyznaczone z perspektywy NFZ (które są równe kosztom z perspektywy wspólnej).

**Tabela 21**  
Zestawienie kosztów

[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]

### 3.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji

[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 text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 3.6. Wyniki analizy użyteczności kosztów

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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











## 4. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

### 4.1.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania deferazyroksu (produkt leczniczy Exjade®) w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi. Ze względu na niewielką liczbę publikacji ekonomicznych dotyczących dzieci i młodzieży z rozważanym wskazaniem, nie zastosowano zawężenia dotyczącego wieku.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową deferazyroksu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline przez PubMed,*
- *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),*
- *Embase,*

oraz medyczne serwisy internetowe:

- *NICE (National Institute for Clinical Excellence),*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*: „*Economic evaluation*”.

Wyszukiwanie zakończono dnia 19.05.2012 r.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych) oraz doniesienia i streszczenia pochodzące z konferencji naukowych.

Zastosowane strategie wyszukiwania zamieszczono poniżej.

**Tabela 32**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 16.05.2012 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	deferasirox	440
2.	ICL670A	444
3.	ICL670	446
4.	ICL-670	441
5.	ICL-670A	441
6.	ICL 670	441
7.	ICL 670A	441
8.	Exjade	441
9.	4-(3,5-bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid	8
10.	4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid	12
11.	4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1h 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid	1
12.	cgp 72670	0
13.	cgp72670	2
14.	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	453
15.	economic* OR economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost* OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR financ* fee* OR charge* OR price or pric* OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR cost-consequence OR cost-minimisation OR ICER OR ICUR OR incremental OR budget OR budget* OR BIA OR CCA OR CMA OR CEA OR CUA OR CBA OR willingness-to-pay OR model OR model* OR decision tree OR probabilistic OR deterministic OR Markov OR simulation OR microsimulation	1 663 873
16.	14 AND 15	48

**Tabela 33**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (wyszukiwanie zakończone 17.05.2012)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	'deferasirox'/exp	1 240
2.	'deferasirox'/exp OR deferasirox	1 271
3.	'icl670a'/exp OR icl670a	1 240
4.	'icl670'/exp OR icl670	1 241
5.	'icl 670'/exp OR 'icl 670'	1 242
6.	'icl 670a'/exp OR 'icl 670a'	1 240
7.	icl AND 670	148
8.	icl AND 670a	31

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
9.	'exjade'/exp OR exjade	1 241
10.	'4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid'/exp OR '4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid'	1 240
11.	'4-(3,5-bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid'/exp OR '4-(3,5-bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid'	1 240
12.	'4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1h 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid'/exp OR '4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1h 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid'	1 240
13.	cgp AND 72670	7
14.	'cgp72670'/exp OR cgp72670	1 240
15.	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	
16.	economic OR 'economics'/exp OR economics OR 'cost'/exp OR cost OR costs OR costing OR cost* OR economic* OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic* OR (financ* AND fee*) OR charge* OR price OR pric* OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR 'cost consequence' OR 'cost minimisation' OR icer OR icur OR incremental OR 'budget'/exp OR budget OR budget* OR bia OR cca OR cma OR 'cea'/exp OR cea OR cua OR cba OR 'willingness to pay' OR 'model'/exp OR model OR model* OR (decision AND ('tree'/exp OR tree)) OR probabilistic OR deterministic OR markov OR 'simulation'/exp OR simulation OR microsimulation	3 906 220
17.	15 AND 16	294

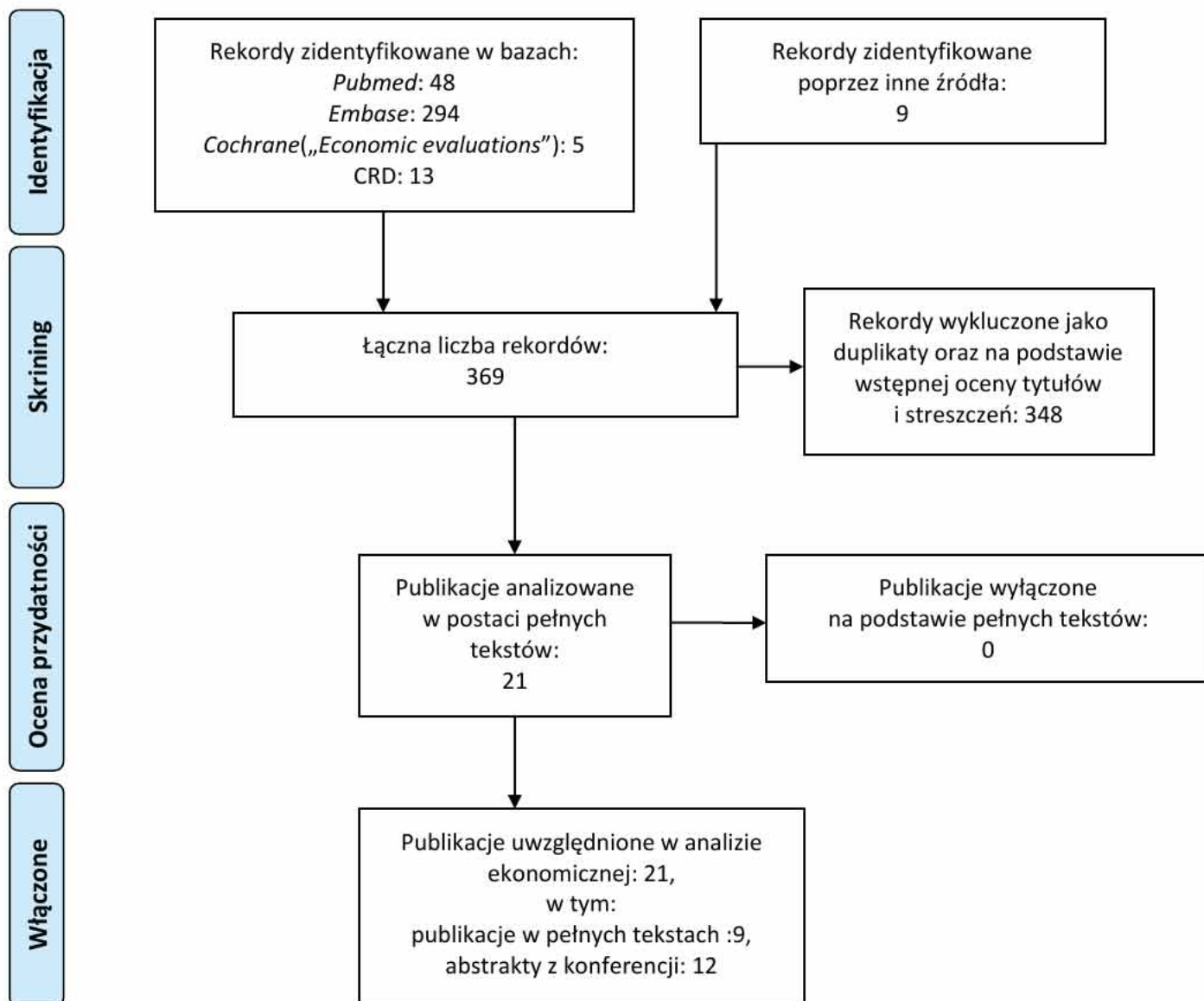
**Tabela 34**  
**Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane oraz CRD (data wyszukiwania 16.05.2012 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		Cochrane	CRD
1.	deferasirox	97	13
2.	ICL670A	3	0
3.	ICL670	55	2
4.	ICL-670	5	1
5.	ICL-670A	0	0
6.	ICL 670	5	1
7.	ICL 670A	0	0
8.	Exjade	24	0
9.	cgp 72670	3	0
10.	cgp72670	3	0
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	111	13
12.	Zawężenie "Economic Evaluations"	5	-

#### 4.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

**Wykres 4**  
**Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)**





#### 4.1.2. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 18 opublikowanych analiz farmakoekonomicznych (7 w postaci pełnych tekstów, 11 w postaci abstraktów konferencyjnych) oraz 3 przeglądy systematyczne (2 pełnotekstowe), oceniające opłacalność stosowania deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi. Ze względu na brak analiz w populacji dzieci, przegląd systematyczny przeprowadzono dla szerszej populacji, tj. pacjentów z obciążeniem żelaza w dowolnym wieku. Charakterystykę zidentyfikowanych analiz ekonomicznych przedstawiono poniżej.

**Tabela 35**  
Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania deferazyroksu w leczeniu pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/ horyzont czasowy	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
Durairaj 2011 [33]	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), deferipron (DFP)	pacjenci z niskim ryzykiem MDS wymagający częstych transfuzji krwi – mediana wieku 76 lat	analiza kosztów/ 10 lat	Wielka Brytania/ \$ dolar amerykański/ płatnika publicznego	brak danych	koszty leczenia pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2010	Całkowite koszty leczenia 35 pacjentów przez średnio 16 miesięcy wynoszą: DSX - \$2,064,800 DFO - \$562,880 DFP - \$561,056.
El Ougari 2011 [19] (abstrakt)	deferazyroks (DSX), brak terapii chelatującej	pacjenci z niskim ryzykiem MDS wymagający częstych transfuzji krwi – brak danych, ale horyzont 20-letni jest jednocześnie dożywnym	CUA/ dożywnym (20-letni)	Kanada/ \$ dolar kanadyjski/ płatnika publicznego	brak danych	QALY, LY	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.

Deferazyroks (preparat Exjade®) w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem u dzieci i młodzieży – analiza użyteczności kosztów

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/ horyzont czasowy	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
Luangasanatip 2011 [33]	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), deferipron (DFP)	pacjenci z talasemią wymagający transfuzji krwi – pacjenci w wieku 6-70 lat.	CUA/ dożywni	Tajlandia/ \$ dolar amerykański/ społeczna	koszt substancji, ich podania, monitorowania leczenia, komplikacji (neutropenia, sercowe), koszty transportu, specjalnego pożywienia, utraconej produktywności	QALY	Założenie: taka sama skuteczność DSX, DFO i DFP. Poziom compliance dla DSX i DFO – brak danych. Roczne wartości użyteczności: DFO – 0,61 DFP – 0,61 DSX – 0,85 Całkowite wartości QALY: DSX – 19,81 DFO = 14,04 DFP – 14,04. Całkowite koszty: DSX – \$680,804 DFO – \$157,940 DFP – \$66,823 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 [34] (abstrakt)	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), deferipron (DFP)	pacjenci z talasemią – brak informacji o wieku pacjentów	CUA/ dożywni	Tajlandia/\$ dolar amerykański/ społeczna	brak danych	QALY	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

Deferazyroks (preparat Exjade®) w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem u dzieci i młodzieży – analiza użyteczności kosztów

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/ horyzont czasowy	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
Lee 2010 [32] (abstrakt)	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	pacjenci z ciężką talasemią beta – brak informacji o wieku pacjentów	CUA/ dożywni	Chiny (Hong Kong)/ \$ dolar amerykański/ płatnika publicznego	koszt substancji, ich podania, monitorowania leczenia, komplikacji	QALY	Założenie: taka sama skuteczność DSX i DFO. Poziom compliance dla DSX i DFO – brak danych. 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 [51]	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	pacjenci z przeładowaniem żelazem i z niskim ryzykiem wystąpienia zespołów mielodysplastycznych (MDS) – mediana wieku 77 lat	CUA/ dożywni (20 letni)	Wielka Brytania/E/ płatnika publicznego	koszt substancji, ich podania, monitorowania leczenia, leczenia białaczki, komplikacji oraz transfuzji krwi	QALY, przeżycie całkowite	Założenie: taka sama skuteczność DSX i DFO. Poziom compliance dla DSX i DFO równy 85,7%. Całkowita wartość QALY: DSX – 5,02, DFO – 3,98. Całkowite koszty: DSX - £195,244, DFO - \$173,744, DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR=\$20,822/ QALY.
Kim 2009 [31]	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO),	pacjenci z przewlekłym przeładowaniem żelazem (rozpoczynający leczenie w wieku 50 lat)	CUA/ dożywni	Korea Południowa/ dolar amerykański \$/ społeczna	koszt substancji, ich podania, wizyt u lekarza, dojazdu do lekarza	QALY	Założenie: compliance: 74,24% DSX, 64% DFO. Łączne koszty substancji na 1 pacjenta: DSX - \$220,199, DFO - \$96,039. W przypadku pozostałych kosztów SA one niższe dla terapii DSX. Łączne koszty stosowania DSX są o \$3,197 niższe. Terapia ta powoduje zwiększenie wartości QALY o 2,63. Strategia DSX jest dominująca.



Deferazyroks (preparat Exjade®) w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem u dzieci i młodzieży – analiza użyteczności kosztów

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/ horyzont czasowy	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
McLeod 2009 [37]	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), deferipron (DFP)	pacjenci z talasemią beta i anemią sierpowatą z przewlekłym przeładowaniem żelazem – pacjenci w wieku 2-18+ lat	CUA/ 1 rok	Wielka Brytania/£/ płatnika publicznego	koszt substancji, ich podania, monitorowania leczenia	QALY	<p>Założenie: taka sama skuteczność DSX, DFO i DFP, 100% compliance dla DSX, DFP i DFO.</p> <p>Wyniki roczne przedstawiono oddzielnie dla pacjentów w wieku 2 lat, 3 lat, ...18+ lat.</p> <p>W zależności do wieku pacjenta i od przyjętych założeń strategia DSX jest dominującą lub bardziej kosztowną, ale bardziej efektywną. W tej sytuacji wartość ICER wynosi £4,959-£63,195/ QALY.</p> <p>W porównaniu DSX i DFP, deferazyroks jest strategią bardziej kosztowną i bardziej efektywną niż deferipron (ICUR = £12,224-£162,870). Jedynie przy założeniu takiej samej wartości użyteczności dla tych dwóch strategii, DSX jest bardziej kosztowne przy takiej samej skuteczności.</p>
Karnon 2008 [27]	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	pacjenci z przewlekłym przeładowaniem żelazem – pacjenci w wieku od 2 lat	CUA/ 1 rok	Wielka Brytania/£/ płatnika publicznego	koszt substancji, ich podania oraz działań niepożądanych, testy poziomu kreatyniny	QALY	<p>Założenie: taka sama skuteczność DSX oraz DFO. Minimalna dzienna dawka DSX = 20mg/kg.</p> <p>Roczna wartość QALY: DSX – 0,84, DFO – 0,66.</p> <p>DSX jest strategią dominującą dla pacjentów ważących co najwyżej 52 kg.</p> <p>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.</p>

Deferazyroks (preparat Exjade®) w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem u dzieci i młodzieży – analiza użyteczności kosztów

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/ horyzont czasowy	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
Delea 2007 [14]	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	pacjenci z ciężką talasemią beta, wymagający przetoczeń krwi – wiek pacjentów powyżej 2 lata	CUA/ dożywni	USA/\$/ płatnika publicznego	koszt substancji, ich podania, koszt powikłania (wyłącznie choroby serca)	QALY	Założenie: taka sama skuteczność DSX oraz DFO, compliance: 74% DSX, 64% DFO. Łączne koszty (na 1 pacjenta): DSX - \$445,139, DFO - \$571,156, Wartość QALY: DSX - 17,6, DFO - 13,2. DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR=\$28,255/ QALY.
Karnon 2007 [28] (abstrakt)	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	pacjenci z talasemią beta, anemią sierpowatą, zespołami mielodysplastycznymi, wymagający przetoczeń krwi – średni wiek pacjentów – 30,6 lat	CUA/ 1 rok	Wielka Brytania/£/ płatnika publicznego	koszt substancji, ich podania, koszt monitorowania poziomu kreatyniny i leczenia działań niepożądanych	QALY	Założenie: taka sama skuteczność DSX oraz DFO. Roczne koszty (na 1 pacjenta): DSX - £12,605, DFO - £14,021, Roczna wartość QALY: DSX - 0.808, DFO - 0.644. DSX jest strategią dominującą.
Karnon 2006 [29] (abstrakt)	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	pacjenci z talasemią beta, anemią sierpowatą, MDS, wymagający przetoczeń krwi – średni wiek pacjentów – 30,6 lat	CUA/ 1 rok	Wielka Brytania/£/ płatnika publicznego	koszt substancji, ich podania	QALY	Założenie: taka sama skuteczność DSX oraz DFO, compliance: DSX i DFO 83,7%. Roczne koszty (na 1 pacjenta): DSX - £11,250, DFO - £11,063, Roczna wartość QALY: DSX - 0.85, DFO - 0.61. DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR=£779/ QALY.

Deferazyroks (preparat Exjade®) w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem u dzieci i młodzieży – analiza użyteczności kosztów

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/ horyzont czasowy	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
Calabro 2006 [5] (abstrakt)	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO)	pacjenci z talasemią beta, wymagający przetoczeń krwi – wiek pacjentów 2 lata	CUA/ dożywni	Brazylia/dolar amerykański \$/ pacjenta	koszt substancji, ich podania, koszt powikłania (wyłącznie choroby serca)	QALY	Założenie: taka sama skuteczność DSX oraz DFO, compliance na podstawie badań. 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 (5) [17] (abstrakt)	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), brak leczenia chelatującego	pacjenci z ciężką talasemią beta, wymagający przetoczeń krwi – brak informacji o wieku pacjentów	CUA/ dożywni	kraje europejskie/C/ b.d.	koszt substancji, ich podania	QALY	Założenie: taka sama skuteczność DSX oraz DFO, compliance na podstawie badań. 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 (4) [15] (abstrakt)	deferazyroks (DSX)/ deferoksamina (DFO)	pacjenci z ciężką talasemią beta, wymagający przetoczeń krwi – brak informacji o wieku pacjentów	CUA/ dożywni	Kanada/dolar kanadyjski \$/ b.d.	koszt substancji, ich podania, leczenia powikłań	QALY	Założenie: taka sama skuteczność DSX oraz DFO, compliance na podstawie badań. DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR = \$45,054 /QALY

Deferazyroks (preparat Exjade®) w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem u dzieci i młodzieży – analiza użyteczności kosztów

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/ horyzont czasowy	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
Delea 2005 (3) [16] (abstrakt)	deferazyroks (DSX)/ deferoksamina (DFO)	pacjenci z talasemią, wymagający przetoczeń krwi – wiek pacjentów 2 i 17 lat	CUA/ dożywotni	USA/\$/b.d.	koszt substancji, ich podania, leczenia powikłań	QALY	Założenie: taka sama skuteczność DSX oraz DFO, compliance na podstawie badań. 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 (2) [13] (abstrakt)	deferazyroks (DSX)/ deferoksamina (DFO)	pacjenci z MDS, wymagającymi przetoczeń krwi – brak informacji o wieku pacjentów	CUA/ 1 rok	USA/\$/b.d.	koszt substancji i koszt ich podania	QALY	Założenie: taka sama skuteczność DSX oraz DFO, 100% compliance. Roczne koszty (na 1 pacjenta): DSX - \$35,672, DFO - \$27,993, Roczna wartość QALY: DSX - 0.78, DFO - 0.55. DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR = \$33,387 /QALY
Delea 2005 (1) [12] (abstrakt)	deferazyroks (DSX)/ deferoksamina (DFO)	pacjenci z anemią sierpowatą, wymagający częstych transfuzji – brak informacji o wieku pacjentów	CUA/ 1 rok	USA/\$/b.d.	koszt substancji i koszt ich podania	QALY	Założenie: taka sama skuteczność DSX oraz DFO, 100% compliance. Roczne koszty (na 1 pacjenta): DSX - \$22,922, DFO - \$21,436, Roczna wartość QALY: DSX - 0.82, DFO - 0.57. DSX jest strategią bardziej efektywną i bardziej kosztowną niż terapia DFO. ICUR = \$5,944 /QALY.

Deferazyroks (preparat Exjade®) w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem u dzieci i młodzieży – analiza użyteczności kosztów

**Tabela 36**  
Zidentyfikowane przeglądy systematyczne oceniające opłacalność stosowania deferazyroksu w leczeniu pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem

Publikacja	Interwencje	Populacja	Wyniki
Zhang 2011 [57]	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), deferipron (DFP), brak	pacjenci z talasemią beta, anemią sierpowatą, MDS wymagający częstych transfuzji krwi	Przegląd przeprowadzono w bazie Medline od 1999 do 2009 roku oraz na stronach www towarzystw i organizacji, a także wśród abstraktów konferencyjnych. Uwzględniono artykuły publikowane w języku angielskim. Odnaleziono 12 analiz oceniających koszty terapii chelatujących. Tylko jedna odnosiła się do stosowania DSX. Roczne koszty DSX w populacji pacjentów z MDS oszacowano na poziomie \$49,227. W pozostałych analizach koszty DFO w różnych wskazaniach oszacowano na poziomie \$15,378-74,104. Odnaleziono 7 analiz efektywności kosztów. Deferazyroks oceniono w sześciu. W dwóch porównano z brakiem terapii chelatującej (ICER=\$68,325-104,448), w czterech z DFO (ICER=15,414-68,325).
Lucania 2011 [35]	deferazyroks (DSX), deferoksamina (DFO), deferipron (DFP)	pacjenci z anemią sierpowatą	Przeszukano następujące bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Isi Web of Knowledge, the ClinicalTrials.gov register, Current Controlled Trials, WHO International Clinical Trials Registry Platform oraz ich referencje. Odnaleziono jedno retrospektywne badanie (Delea 2008), w którym roczne koszty podawania DFO oszacowano na poziomie \$20,670± 12,579.
Zhang 2010 [56] (abstrakt)	dostępna terapia chelatująca (ICT), deferoksamina (DFO)	pacjenci z talasemią beta, anemią sierpowatą, MDS wymagający częstych transfuzji krwi	Przegląd przeprowadzono w bazie Medline od 1999 roku oraz na stronach www towarzystw i organizacji, a także wśród abstraktów konferencyjnych. Większość odnalezionych analiz ekonomicznych porównywała bezpośrednie koszty medyczne związane z dostępną terapią chelatującą (ICT) i z podawaniem DFO pacjentów z przeładowaniem żelazem z talasemią beta lub anemią sierpowatą. Roczne koszty leczenia pacjenta z komplikacjami oszacowano na poziomie \$72,000-\$103,000.

## 4.2. Przegląd użyteczności

### 4.2.1. Strategie wyszukiwania użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych w stanie przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończono dnia 19.05.2012 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność pacjentów w podziale na stany zdrowotne uwzględnione w modelu.

Strategię wyszukiwania w bazie *Pubmed* skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. W poniższych tabelach przedstawiono wykorzystane strategie wyszukiwania użyteczności.

**Tabela 37**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 19.05.2012 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	Iron Chelation	2 998
2.	Iron Chelating Agents	22 489
3.	Agents, Iron Chelating	22 489
4.	Chelating Agents, Iron	22 489
5.	Iron Chelates	22 810
6.	Chelates, Iron	22 810
7.	iron chelation therapy	1 704
8.	iron chelation treatment	2 018
9.	iron overload	13 825
10.	Overload, Iron	13 825
11.	Transfusional iron overload	400
12.	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	35 544
13.	(utility) OR (utilities) OR (Euroqol) OR (Euro-qol) OR ("Qol estimate") OR ("Qol estimates") OR ("quality adjusted") OR (standard gamble) OR (SG) OR (time trade-off) OR (TTO) OR (HUI) OR (QWB) OR (EQ5D) OR (EQ-5D) OR ("feeling thermometer")	129 841
14.	12 AND 13	293

**Tabela 38**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (wyszukiwanie zakończone 19.05.2012 r.)**

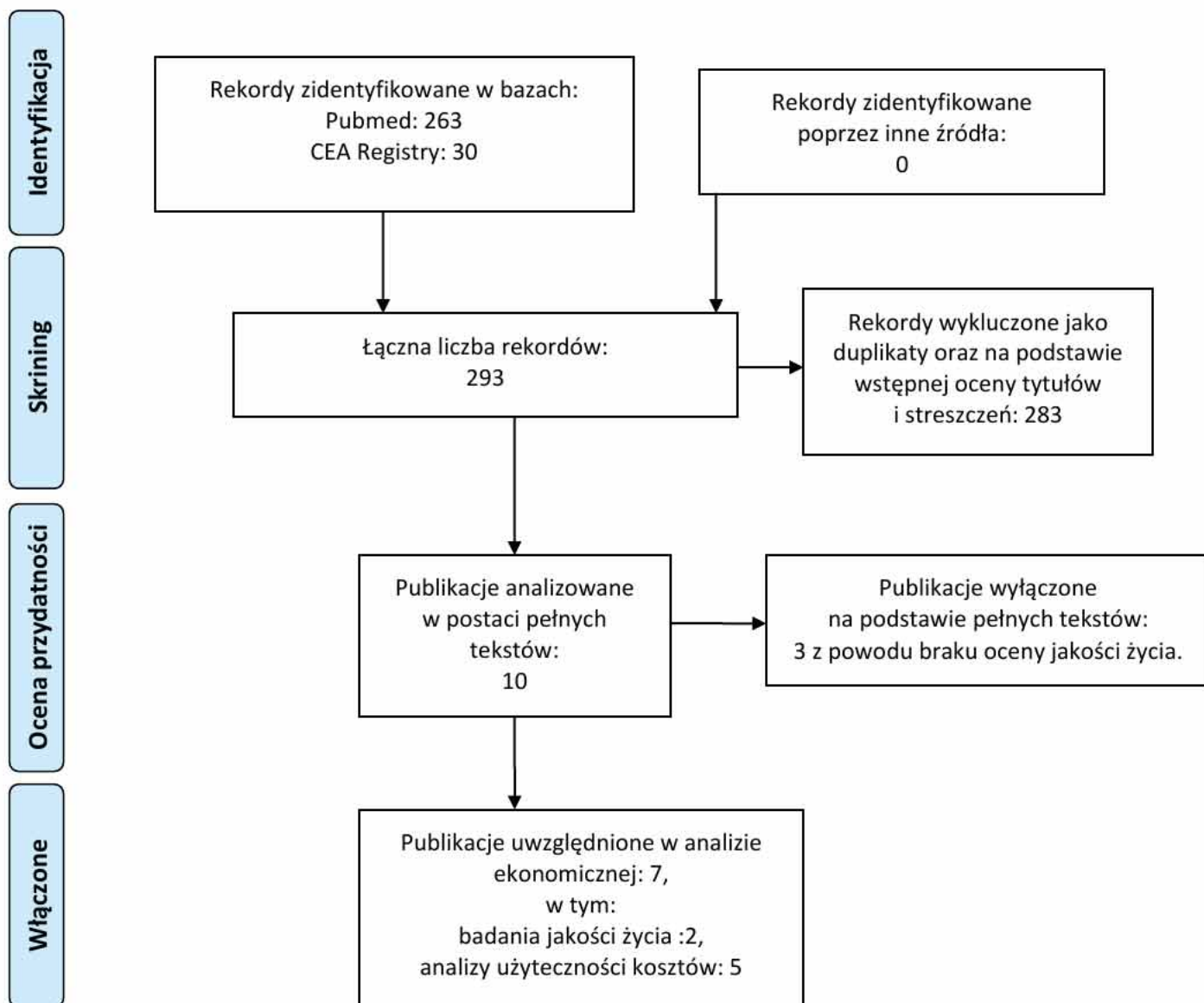
Lp.	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
1.	Iron Chelation	4
2.	Chelation Therapy	15
3.	Iron overload	11



#### 4.2.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

**Wykres 5**  
**Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)**



#### 4.2.3. Charakterystyka zidentyfikowanych badań dotyczących użyteczności

Charakterystykę badań wykorzystanych do oceny użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu przedstawiono poniżej (dokładniejszy opis analiz użyteczności kosztów zamieszczono w rozdziale 4.1.2).



Deferazyroks (preparat Exjade®) w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem u dzieci i młodzieży – analiza użyteczności kosztów

**Tabela 39.**  
Charakterystyka badań wykorzystanych do oceny użyteczności stanów zdrowia

Badanie/analiza	Cel badania i metodyka	Charakterystyka próby/ Źródło wartości	Wartości użyteczności
Luangasanatip 2011 [33]	Cel: analiza użyteczności kosztów deferazyroksu, deferoksaminy oraz deferipronu u pacjentów z przeładowaniem żelazem, z talasemią beta, którzy wymagają transfuzji krwi.	Wartości zaczerpnięto z badania Osbourne 2007 [1].	Podskórne infuzje deferoksaminy – 0,61, doustne tabletki deferazyroksu – 0,85
Sobota 2010 47 [1] (abstrakt)	Cel: pomiar użyteczności życia pacjentów z talasemią. Metodyka: Rodzice dzieci zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza Children's Health Questionnaire (CHQ) PF28.	Rodzice 99 dzieci włączonych do badania Thalassaemia Longitudinal Cohort. Dzieci w wieku średnio 9,7 lat, 48% chłopców, 59% Azjatów, 91% poddawanych częstym transfuzjom	Brak podanych wartości użyteczności dla badanych stanów zdrowia.
Tolley 2010 [51]	Cel: analiza użyteczności kosztów deferazyroksu w porównaniu z deferoksamina u pacjentów z przeładowaniem żelazem, z niskim ryzykiem zespołów mielodysplastycznych.	Wartości zaczerpnięto z analizy Karnon 2008 [27].	Podskórne infuzje deferoksaminy – 0,66, doustne tabletki deferazyroksu – 0,84
McLeod 2009 [37]	Cel: przegląd systematyczny oceniający skuteczność kliniczną i ekonomiczną deferazyroksu w porównaniu z innymi terapiami chelatującymi u pacjentów z przewlekłymi anemiami	Wartości zaczerpnięto z analizy Karnon 2008 [27].	Podskórne infuzje deferoksaminy – 0,66, doustne tabletki deferazyroksu – 0,84
Karnon 2008 [27]	Cel: analiza użyteczności kosztów deferazyroksu i deferoksaminy u pacjentów z przewlekłym przeładowaniem żelazem. W ramach analizy przeprowadzono pomiar użyteczności związanych z różnymi rodzajami terapii chelatującej: deferoksamina podawana w codziennych kilkugodzinnych wlewach podskórnych lub derazyroks stosowany doustnie. Metodyka: zastosowano technikę handlowania czasem (TTO). W badaniu tym, dla pacjentów z talasemią beta, wymagających stałych transfuzji krwi, wyróżniono dwa stany: stan A, w którym pacjent poddawany jest terapii chelatującej żelazo za pomocą podskórnych infuzji oraz stan B, gdzie pacjent przechodzi terapię chelatorem żelaza z wykorzystaniem doustnych tabletek.	Reprezentatywna grupa 120 dorosłych osób z populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii.	Podskórne infuzje deferoksaminy – 0,66, doustne tabletki deferazyroksu – 0,84
Delea 2007 [14]	Cel: analiza użyteczności kosztów deferazyroksu i deferoksaminy u pacjentów z talasemią beta, którzy wymagają transfuzji krwi	Wartości zaczerpnięto z badania Osbourne 2007 [1].	Podskórne infuzje deferoksaminy – 0,61, doustne tabletki deferazyroksu – 0,85

Deferazyroks (preparat Exjade®) w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem u dzieci i młodzieży – analiza użyteczności kosztów

Badanie/analiza	Cel badania i metodyka	Charakterystyka próby/ Źródło wartości	Wartości użyteczności
Osbourne 2007 [41]	<p><b>Cel:</b> pomiar użyteczności związanych z różnymi rodzajami terapii chelatującej: deferoksamina podawana w codziennych kilkugodzinnych wlewach podskórnych lub derazyroks stosowany doustnie w talasemii.</p> <p><b>Metodyka:</b> Badanie przeprowadzono przy zastosowaniu techniki handlowania czasem (TTO). Analizowano użyteczności dla trzech stanów pacjenta z talasemią, otrzymującego regularnie transfuzje krwi: (I) pacjent, poddawany terapii chelatującej (II) pacjent, poddawany terapii chelatującej za pomocą podskórnych infuzji deferoksaminą; (III) pacjent poddawany terapii chelatującej za pomocą doustnych tabletek deferazyroksu.</p>	Reprezentatywna próba 110 dorosłych osób z czterech różnych regionów Australii. 51% stanowiły kobiety, średni wiek pacjentów 35 lat.	Terapia chelatująca, bez dokładnego opisu – 0,75, Podskórne infuzje deferoksamin – 0,61, doustne tabletki deferazyroksu – 0,85

## 5. OGRANICZENIA ANALIZY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

### **Wyniki**

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej dla populacji dzieci i młodzieży, u których występuje przeładowanie żelazem w horyzoncie rocznym pokazują, że:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 7. SPIS TABEL

Tabela 1. Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po roku terapii (publikacja <i>Kattamis 2005</i> [30]) .....	17
Tabela 2. Średnia wartość SF względem wartości wyjściowej po roku terapii (publikacja <i>Kattamis 2005</i> [30]) .....	18
Tabela 3. Masa ciała dzieci w wieku 2 do 15 lat leczonych deferazyroksem wraz z odsetkiem pacjentów w każdej grupie wiekowej .....	23
Tabela 4. Wielkość średniej (wraz z odchyleniem standardowym), minimalnej i maksymalnej dawki deferazyroksu .....	24
Tabela 5. Wielkość średniej (wraz z odchyleniem standardowym), minimalnej i maksymalnej dawki deferoksaminy .....	26
Tabela 6. Wartości współczynników compliance dla terapii .....	26
Tabela 7. Wartości współczynników compliance dla terapii chelatujących (Jordan 2009, 2010) .....	27
Tabela 8. Wartości współczynników compliance dla deferazyroksu i deferoksaminy przyjęte w analizie podstawowej .....	29
Tabela 9. Użyteczności uzyskane dla pacjentów z anemią, wymagających regularnych transfuzji oraz terapii chelatującej w postaci podskórnych infuzji albo doustnych tabletek ( <i>Karnon 2008</i> ) .....	30
Tabela 10. Użyteczności uzyskane dla pacjentów z anemią, wymagających regularnych transfuzji oraz terapii chelatującej w postaci podskórnych infuzji deferoksaminy albo doustnych tabletek deferazyroksu ( <i>Osborne 2007</i> ) .....	31
Tabela 11. Charakterystyka preparatu Exjade® .....	33
Tabela 12. Średnia cena hurtowa leku Exjade® w danym okresie horyzontu czasowego analizy .....	34
Tabela 13. Charakterystyka preparatu Desferal® .....	34
Tabela 14. Charakterystyka grupy JGP (P19) – podanie deferoksaminy .....	34
Tabela 15. Charakterystyka grupy JGP (S05 oraz S06) – podanie deferoksaminy .....	35
Tabela 16. Ceny pomp stosowanych w podskórnych infuzjach leków .....	36
Tabela 17. Charakterystyka świadczeń – koszty koncentratu krwinek czerwonych .....	37
Tabela 18. Charakterystyka świadczeń – hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi .....	37
Tabela 19. Monitorowanie terapii chelatującej żelazo za pomocą deferazyroksu lub deferoksaminy – populacja dzieci .....	38
Tabela 20. Charakterystyka grupy JGP (P19) – badania kontrolne .....	39
Tabela 21. Zestawienie kosztów .....	39
Tabela 22. Zestawienie efektów zdrowotnych, kosztów jednostkowych i zużytych zasobów dla populacji dzieci leczonych deferazyroksem .....	40
Tabela 23. Zestawienie kosztów jednostkowych i zużytych zasobów dla populacji dzieci leczonych deferoksaminą .....	40
Tabela 24. Zestawienie kosztów w horyzoncie rocznym dla programu lekowego z zastosowaniem deferazyroksu u dzieci i młodzieży .....	41
Tabela 25. Wyniki analizy użyteczności kosztów .....	42
Tabela 26. Wyniki analizy użyteczności kosztów (perspektywa NFZ = perspektywa wspólna) .....	42



<b>Tabela 27. Wartości CUR dla rozważanych technologii .....</b>	<b>44</b>
<b>Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości FEB 80 vs ALL.....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 29. Ceny progowe – analiza wrażliwości .....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 30. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych .....</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 31. Ceny progowe – scenariusze skrajne.....</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 32 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 16.05.2012 r.).....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 33 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i> (wyszukiwanie zakończone 17.05.2012).....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 34 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> oraz <i>CRD</i> (data wyszukiwania 16.05.2012 r.).....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 35 Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania deferazyroksu w leczeniu pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem.....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 36 Zidentyfikowane przeglądy systematyczne oceniające opłacalność stosowania deferazyroksu w leczeniu pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem.....</b>	<b>61</b>
<b>Tabela 37 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 19.05.2012 r.) .....</b>	<b>62</b>
<b>Tabela 38 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> (wyszukiwanie zakończone 19.05.2012 r.).....</b>	<b>63</b>
<b>Tabela 39. Charakterystyka badań wykorzystanych do oceny użyteczności stanów zdrowia.....</b>	<b>65</b>

## **8. SPIS WYKRESÓW**

<b>Wykres 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów.....</b>	<b>22</b>
<b>Wykres 2. Struktura kosztów .....</b>	<b>41</b>
<b>Wykres 3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości .....</b>	<b>47</b>
<b>Wykres 4 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA).....</b>	<b>53</b>
<b>Wykres 5 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA).....</b>	<b>64</b>

## 9. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560>.
3. Adverti®, Producent wyposażenia specjalistycznego, <http://www.adverti.pl/>
4. Alvarez O, Rodriguez-Cortes H, Robinson N, Lewis N, Pow Sang CD, Lopez-Mitnik G, Paley C, Adherence to Deferasirox in Children and Adolescents With Sickle Cell Disease During 1-year of Therapy, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*: October 2009 - Volume 31 - Issue 10 - pp 739-744
5. 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*
6. Cappellini M., 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; 107: 3455-3462
7. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Porter J, Coates T, Jeng M, Lai ME, Mangiagli A, Strauss G, Girot R, Watman N, Ferster A, Loggetto S, Abish S, Cario H, Zoumbos N, Vichinsky E, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Abetz L, Rofail D, Baladi JF. 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.
8. Charakterystyka produktu leczniczego preparatu Exjade®
9. Charakterystyka produktu leczniczego Desferal®.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Ferriprox®.
11. Delea T, Edelsberg J, Sofrygin O, Thomas S, Baladi JF, Phatak P, Coates T, Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review, *Transfusion* 2007; 47: 1919-1929
12. 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
13. 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
14. 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

15. 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
16. 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
17. 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*
18. 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, *American Journal of Hematology* 2011 86:5 (406-410).
19. El Ouagari K., Migliaccio-Walle K., Lau H. and Bozkaya D. Cost -effectiveness of deferasirox in lower-risk myelodysplastic syndrome (MDS) in Canada, *Leukemia Research* 2011 35 SUPPL. 1 (S137-S138).
20. Finansowanie ochrony zdrowia w 2012 roku; Konferencja prasowa – Ministerstwo Zdrowia oraz Narodowy Fundusz Zdrowia; [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/prezentac\\_finans\\_11082011.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/prezentac_finans_11082011.pdf) (ostatni dostęp 18.04.2012)
21. Gabutti V., Piga A., Results of long-term iron-chelating therapy, *Acta Haematologica* 1996; 95: 26-36
22. Główny Urząd Statystyczny: Produkt krajowy brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009: <http://www.infor.pl/wskazniki/glowny-urząd-statystyczny/1618,Produkt-krajowy-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2007---2009.html>
23. ██████████ Analiza efektywności klinicznej deferazyroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii, Kraków 2012.
24. 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).
25. 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 (SCD), *Abstract: Value in Health*. 2010 May
26. Jordan L, Vekema F, Sengupta A, Corra M, Guo A, Sheng Duh M, Persistence and Compliance of Deferoxamine Versus Deferasirox in Medicaid Patients with Sickle-Cell Disease, *5th ASH Annual Meeting and Exposition , New Orleans 2009 (poster 1982)*
27. 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
28. 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*





44. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
45. Sayani F., Warner M., Wu J. et al. Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada Anemia Institute for Research & Education; Thalassemia Foundation of Canada; 2009; str. 1-84
46. Shashaty G., Clinical Review, NDA 21-882, Exjade (deferasirox, ICL-670), 2005,
47. Sobota A, Yamashita R, Trachtenberg F, Xu Y, Pakbaz Z, Odame I, Thompson A, Foote D, Kleinert D, Giardina P, Quinn C, Kwiatkowski J, Schilling L, Boudreaux J, Neufeld E, Parent-Reported Quality of Life in a Cohort of Patients with Thalassemia, Poster 252, 2010 ASPHO Abstracts Index
48. Stanowisko 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
49. Szczeklik A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011; Medycyna praktyczna Kraków 2011;
50. Taher A, Al Jefri A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Rofail D, Baladi JF, Habr D, Kriemler-Krahn U, El-Beshlawy A, Improved Treatment Satisfaction and Convenience with Deferasirox in Iron-Overloaded Patients with  $\beta$ -Thalassemia: Results from the ESCALATOR Trial, Acta Haematol 2010;123:220-225
51. 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).
52. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
53. Vichinsky E., Onyekwere O., Porter J., Swerdlow P., Eckman J., Lane P., Files B., Hassell K., Kelly P., Wilson F., Bernaudin F., Forni G.L., Okpala I, Ressayre-Djaffer C., Alberti D., Holland J., Marks P., Fung E., Fischer R., Mueller B.U., Coates T. for Deferasirox in Sickle Cell Investigators, A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease, British Journal of Haematology 2006;136(3): 501-8
54. Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
55. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z załącznikami
56. Zhang B, Donga PZ, Corral M, Miller JD, Pashos CL, Literature review of the economic burden of iron overload associated with  $\beta$ -thalassemia, sickle cell disease, and myelodysplastic syndromes in the United States (US), ISPOR 15th Annual International Meeting: Poster 2010
57. Zhang B., Donga P.Z., Corral M., Sasane M., Miller J.D. and Pashos C.L, Pharmacoeconomic considerations in treating iron overload in patients with  $\beta$ -thalassaemia, sickle cell disease and myelodysplastic syndromes in the us: A literature review, PharmacoEconomics 2011 29:6 (461-474)