



## Rekomendacja nr 69/2012

z dnia 17 września 2012 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Exjade® (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990613021, w ramach programu lekowego: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Exjade® (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990613021, w ramach programu lekowego: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie.

Rekomendacja dotyczy produktu leczniczego objętego programem lekowym wnioskowanym do oceny Agencji zleceniem Ministra Zdrowia.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Exjade® (deferazyroks, DSX); tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 250 mg, 28 tabletek, EAN 5909990613021, we wskazaniu: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie w ramach programu lekowego. Lek powinien być wydawany bezpłatnie dla pacjenta, w ramach oddzielnej grupy limitowej.

Wnioskowany przez Ministra Zdrowia program lekowy nosi tytuł: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (E.083.1), i zawiera rozpoznanie Z94.8 – transplantacja innego narządu lub tkanki. Natomiast podmiot odpowiedzialny nie wnioskował o objęcie refundacją leczenia populacji pacjentów z rozpoznaniem Z94.8 i we wniosku refundacyjnym i w przedłożonych raportach HTA nie uwzględniono populacji ze wskazaniem Z94.8 - transplantacja innego narządu lub tkanki.

Na podstawie dostępnych materiałów można wnioskować, że deferazyroks w leczeniu stanów nadmiaru żelaza w organizmie posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz charakteryzuje się podobną skutecznością w porównaniu z najczęściej stosowaną deferoksamina. Ponadto, przeprowadzone analizy wskazują, iż leczenie deferazyroksiem jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią deferoksamina.

Istotnym argumentem jest również fakt, iż lek jest skierowany do populacji pediatrycznej. W tej grupie docelowej możliwość doustnego stosowania deferazyroksu ma szczególne znaczenie, z uwagi na wygodę oraz większe prawdopodobieństwo realizowania zaleceń lekarskich.



Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, akceptuje proponowany instrument podziału ryzyka. Prezes przychyliła się również do opinii Rady, iż zasadne jest powołanie zespołu koordynującego, przy udziale którego powinna odbywać się realizacja wnioskowanego programu (w tym włączanie pacjentów do terapii), monitorowanie bezpieczeństwa oraz wyników leczenia.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku: Exjade, deferazyroks, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990613021, określił wskazanie medyczne, jako: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie. Cenę zbytu netto wnioskodawca określił na poziomie ██████████, w kategorii dostępności refundacyjnej „program lekowy”, z poziomem odpłatności dla pacjenta „lek wydawany bezpłatnie”.

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

Wersja programu zaakceptowana przez Ministra Zdrowia nosi tytuł: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (E.083.1), i zawiera również rozpoznanie Z94.8 – transplantacja innego narządu lub tkanki. Podmiot odpowiedzialny nie wnioskował o objęcie refundacją leczenia populacji pacjentów z rozpoznaniem Z94.8.

W związku z powyższym, w określeniu populacji docelowej nie uwzględniono wskazania Z94.8 „transplantacja innego narządu lub tkanki”.

### **Problem zdrowotny**

Nadmiar żelaza w organizmie to zagrażający życiu stan kumulacji tego pierwiastka w wyniku zaburzonej homeostazy i regulacji jego wchłaniania. Ocenia się, że ogólna ilość żelaza w organizmie zdrowego człowieka waha się między 3 a 4 g. Prawidłowe stężenie żelaza w organizmie wynosi od 40 do 50 mg/kg masy ciała. Przewlekłe obciążenie organizmu żelazem może wystąpić z wielu powodów. Należy wyróżnić dwa możliwe mechanizmy powstania przeładowania organizmu żelazem: pierwotny i wtórny. Pierwotny jest zdeterminowany przez uwarunkowania genetyczne, natomiast wtórny wynika z obecności innych jednostek chorobowych, w przebiegu których dochodzi do zwiększonego przyjmowania lub uwalniania żelaza.

Najczęstszą przyczyną przeciążenia żelazem jest niedokrwistość wymagająca wielokrotnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych w przebiegu takich chorób jak: talasemia beta (wg klasyfikacji ICD-10: D56), niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (D57), zespoły mielodysplastyczne (D46), anemia aplastyczna (D61) w tym zespół Diamonda-Blackfana, anemia Fanconiego, inne rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte (D64) oraz niedokrwistości hemolityczne (D55)

Odkładanie się nadmiaru żelaza w narządach wydzielania wewnętrznego u dzieci powoduje spowolnienie wzrostu i opóźnienie dojrzewania. Ma to związek z uszkodzeniem przysadki, a także pojawiającą się osteopenią i artropatią. Uszkodzenie trzustki w postaci zaburzeń funkcjonowania komórek wysp trzustkowych klinicznie objawia się cukrzycą (6-10% pacjentów). Zaburzenia endokrynologiczne obejmują także: niedoczynność tarczycy (9-11% pacjentów), przytarczyc (4%), zaburzenia dojrzewania płciowego, bezpłodność, hipogonadyzm hipogonadotropowy (35-55%) czy zanik owłosienia łonowego i pachowego (u dorosłych pacjentów). Do najgroźniejszych powikłań stanów przebiegających z nadmiarem żelaza należą zaburzenia kardiologiczne (33% pacjentów). Obserwuje się kumulację żelaza w mięśniu sercowym, która prowadzi do kardiomiopatii, zaburzeń rytmu pod postacią napadowego częstoskurczu nadkomorowego, ekstrasystolii nadkomorowych i komorowych, bloku przedsionkowo-komorowego, niewydolności krążenia oraz wzrostu ryzyka nagłego zgonu sercowego. Poza tym stwierdza się bóle i zmiany zwyrodnieniowe stawów międzypaliczkowych, ogólne osłabienie. Podczas badania przedmiotowego chorych przeładowanych żelazem można także zaobserwować zaniki naskórka, mieszków włosowych i gruczołów łojowych.

Cechą charakterystyczną tych zmian jest powstawanie ciemnego zabarwienia skóry, z obecnością przebarwień typu *diabetes bronze*, występujących głównie na twarzy, przedramionach i grzbiecie rąk, co ma związek z nagromadzeniem melaniny w warstwie podstawnej naskórka i narażeniem tych okolic na działanie promieni słonecznych.

Nieleczone przeciążenie organizmu żelazem prowadzi nieuchronnie do śmierci w drugiej bądź trzeciej dekadzie życia. W większości przypadków, przyczyną śmierci są powikłania obejmujące układ krążenia, np. kardiomiopatie, arytmie serca, zawał mięśnia sercowego. Uszkodzenie narządów z powodu przetłoczenia żelazem stanowi główną przyczynę zgonów u chorych na talasemię, u których wykonywane są regularne przetoczenia krwi bez właściwego leczenia chelatującego.

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi i nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy.

Produkt leczniczy Exjade® jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.

Exjade® jest także wskazany w leczeniu 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.

Przedłożony program lekowy skierowany jest do pacjentów w wieku 2-18 lat, z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym częstymi transfuzjami krwi. Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia zawiera opis przedmiotowego programu.

Produkt posiada status leku sierocego w stanach nadmiaru żelaza w organizmie wymagający terapii chelatującej.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W celu osiągnięcia zrównoważonego bilansu żelaza w organizmie pacjenta podaje się związki chelatujące żelazo (chelatory), których działanie ukierunkowane jest na wiązanie żelaza występującego głównie w wątrobie oraz czerwonych komórkach krwi w całym organizmie. Wytyczne praktyki klinicznej w ramach terapii chelatującej zalecają stosowanie deferoksaminy, deferazyroksu i deferypronu. Ten ostatni stosowany jest rzadziej i nie jest wymieniany w stanowiskach polskich ekspertów.

### **Skuteczność kliniczna**

Do przeglądu systematycznego włączono dwa niezależne badania randomizowane (RCT) porównujące deferazyroks z deferoksamina w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem z powodu

powtarzalnych transfuzji krwi. Badanie Cappellini 2006 dotyczyło pacjentów z talasemią beta major. Wyodrębnione wyniki subpopulacji pediatrycznej badania Cappellini 2006 pochodzą z abstraktu Kattamis 2005, gdyż opublikowane pełne teksty badania przedstawiały wyniki łącznie dla populacji dzieci i dorosłych.

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

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

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

### **Skuteczność praktyczna**

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

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

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

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

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Według analizy wnioskodawcy terapia deferazyroksem jest dobrze tolerowana, na co wskazuje stosunkowo niewielki odsetek rezygnacji z leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych należą działania ze strony układu pokarmowego (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka) oraz wysypka skórna. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w analizie wnioskodawcy oraz informacje odnalezione przez analityków, wskazują jednak na częste powikłania ze strony nerek i dróg moczowych i występowanie hepatotoksyczności.

Należy zwrócić uwagę, że profil bezpieczeństwa deferazyroksu może się różnić między pacjentami z różnymi jednostkami chorobowymi.

Novartis Oncology 2010 ostrzega przed uszkodzeniami lub niewydolnością nerek i wątroby oraz krwawieniami żołądkowo-jelitowymi oraz informuje, że w niektórych przypadkach doszło do zgonu

pacjenta - częściej były to osoby w zaawansowanym wieku, z zespołem mielodysplastycznym, towarzyszącym uszkodzeniem nerek lub wątroby bądź niskim poziomem płytek krwi.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Na podstawie przedłożonych materiałów, oraz stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup> w ocenie Prezes Agencji:

- kryteria włączenia do programu lekowego obejmują populację szerszą niż wskazania do stosowania zawarte w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), zarówno ze względu na przyczynę przewlekłego obciążenia żelazem, jak i wiek pacjentów;
- przyczyna przewlekłego obciążenia żelazem / współistniejące schorzenia w pierwszej linii leczenia: według zapisów ChPL, preparat Exjade w pierwszej linii leczenia stosuje się w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem powstałego w wyniku częstych transfuzji krwi u pacjentów: z jedną jednostką chorobową, tj. "ciężką postacią talasemii beta". Tymczasem zapisy programu lekowego w przypadku pierwszej linii leczenia nie doprecyzowują współistniejących jednostek chorobowych, w których preparat ma być stosowany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem powstałego w wyniku częstych transfuzji krwi, co więcej poszerzają populację o „innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie”, a więc takich, u których nadmiar żelaza nie jest wynikiem częstych transfuzji krwi;
- wiek pacjentów w pierwszej linii leczenia: przy zapisach programu dotyczących pierwszej linii leczenia obniżono dolną granicę wieku pacjentów ("powyżej 2 roku życia") względem ChPL ("6 lat i starszych"). Pewne niejasności budzi górna granica wieku pacjentów. Dla pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelaza powstałym w wyniku częstych transfuzji krwi określono ją jako "poniżej 18 roku życia" (co nie miało miejsca w ChPL), jednak w tym samym akapicie, w części odnoszącej się do „innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie”, znajduje się zapis „u których prowadzona jest terapia chelatująca rozpoczęta poniżej 18 roku życia”, dopuszczający kontynuowanie stosowania preparatu Exjade u pacjentów powyżej 18 roku życia;
- wiek pacjentów w drugiej linii leczenia: W ChPL przy zapisach dotyczących stosowania deferyzyroksu w drugiej linii leczenia (gdy leczenie deferoxaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie), wśród pacjentów z ciężką postacią talasemii beta wyróżniono grupę pacjentów z obciążeniem żelazem powstałym w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg mc. na miesiąc podawania koncentratu krwinek czerwonych- KKCz) i w wyniku nieczęstych transfuzji krwi ( $< 7$  ml/kg mc. na miesiąc KKCz). W pierwszej grupie zaleca się stosowanie deferyzyroksu w wieku od 2 do 5 lat, w drugiej grupie - w wieku 2 lat i starszych. Tymczasem w programie lekowym nie ma takiego podziału, a stosowanie deferyzyroksu u pacjentów z talasemią beta poleca się u pacjentów w wieku pomiędzy 2 i 18 rokiem życia;
- przyczyna przewlekłego obciążenia żelazem / współistniejące schorzenia w drugiej linii leczenia: W opisie programu podano błędny kod ICD-10 dla rozpoznania talasemii beta. Wymieniony w programie kod D56 obejmuje wszystkie talasemie; talasemia beta ma przypisany kod D56.1;
- w programie lekowym doprecyzowano schorzenia, w których ma być stosowany deferyzyroks, podczas gdy w ChPL poza talasemią beta nie były one szczegółowo określone ("inne rodzaje niedokrwistości");
- w pierwotnej wersji projektu lekowego (zał. nr 3 do wniosku refundacyjnego) nie uwzględniono schorzenia: Z94.8 – transplantacja innego narządu lub tkanki, stąd nie zostało ono ujęte w analizach wnioskodawcy, a tym samym nie mogło być przedmiotem analizy weryfikacyjnej. Wskazanie to zostało dodane w wersji programu uzgodnionej z MZ.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

Zastosowano techniki analityczne: analizę kosztów –konsekwencji i kosztów-użyteczności dla porównania: Exjade® (deferyzyroks) DSX vs. Desferal® (deferoxamina) DFO, z perspektywy: wspólnej Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) + pacjent i płatnika publicznego w rocznym horyzoncie czasowym. Nie przeprowadzono dyskontowania.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

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

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Z perspektywy NFZ roczny koszt terapii deferazyroksiem [REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

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

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

[REDAKTED] środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwanej ustawą o refundacji) [REDAKTED]

[REDAKTED]



natomiast nie zanotowano żadnego przypadku wystąpienia tej postaci choroby w Polsce.

Według informacji przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny obecnie w Polsce nikt z pacjentów nie jest leczony preparatem Exjade®.

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny w scenariuszu podstawowym wykazała

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

Wariant minimalny analizy wskazuje,

Wariant maksymalny analizy wskazuje,

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

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

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

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W analizie racjonalizacyjnej podmiot odpowiedzialny zaproponował rozwiązanie polegające na



[REDAKTURA], co uwolni środki w roku 2012 na poziomie [REDAKTURA] PLN.

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

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

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

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

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

Odnalezione dwie polskie rekomendacje kliniczne są pozytywne i dotyczą stosowania deferyzroku u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (PTHIT 2010, FZM 2009) i po transplantacji (PTHIT 2010), nie uwzględniają wieku pacjenta. Rekomendacje polskie nie odnoszą się do jednostki chorobowej talasemia beta major (homozygotyczna), być może dlatego, że według analizy wnioskodawcy i danych literaturowych nie zanotowano żadnego przypadku wystąpienia tej postaci choroby w Polsce.

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

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

### Rekomendacje kliniczne

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, (Polska 2010): „Zalecenia polskich ekspertów dotyczące leczenia poprzetoczeniowego przeładowania żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne (MDS)”. Rekomendacja wydana na podstawie wytycznych innych grup narodowych oraz grupy Roboczej Fundacji MDS. PTHiH rekomenduje stosowanie deferyzroku w przypadku niemożności stosowania deferoksaminy w 12 godzinnej infuzji lub jeśli wystąpi nietolerancja leku lub brak efektów leczenia. 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.

Fundacja Zespołu Mielodysplastycznego, (Polska 2009, Zespół Mielodysplastyczny, Podręcznik dla Pacjenta). Rekomendacja wydana na podstawie wytycznych NCCN oraz wytycznych Fundacji MDS, badań klinicznych fazy II. FZMDS rekomenduje podawanie deferyzroku, jako jedynego dostępnego w handlu leku chelatującego żelazo podawanego doustnie. Na podstawie badań fazy II wykazano znaczne

zmniejszenie przeładowanie żelazem u chorych z grupy niskiego lub średniego -1 ryzyka MDS po leczeniu przez 1 rok.

Thalasemia International Federation, (2008). Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia talasemii na podstawie prospektywnych randomizowanych badań klinicznych. TIF rekomenduje stosowanie deferazyroksu u pacjentów powyżej 2 roku życia. (FDA) lub powyżej 6 roku życia (EMEA) przeładowanych żelazem po transfuzjach, obok deferoksaminy i deferypronu.

MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload, (2005, 2007). Konsensus dotyczący leczenia nadmiaru żelaza w zespołach mielodysplastycznych na podstawie konsensusu opartego na badaniach fazy II. MDSFWGTIO rekomenduje stosowanie deferazyroksu obok deferoksaminy i deferypronu w leczeniu pacjentów z MDS, wybór czynnika chelatującego pozostawia się decyzji lekarza. Czas stosowania leczenia chelatującego powinien trwać tak długo, jak długo jest konieczne stosowanie terapii transfuzyjnej oraz jak długo pacjent pozostaje obciążony żelazem. Terapia chelatująca może zostać przerwana gdy poziom ferrytyny spadnie < 1000 ng/ml i nie są wymagane dalsze transfuzje, można ją również przerwać, gdy nie jest ona w najlepszym interesie dla pacjenta.

Ho 2011, (Australia 2011). Wytyczne do leczenia nadmiaru żelaza zależnej od transfuzji talasemii major, anemii sierpowatej i innych wrodzonych niedokrwistości na podstawie randomizowanych badań klinicznych fazy III, prospektywnych badań fazy IV. Według wytycznych australijskich rekomendowane jest podawanie deferazyroksu dzieciom w wieku 4-6 lat, jeżeli terapia deferoksamina nie jest efektywna. Dzieciom > 6 roku życia rekomenduje się podawanie deferazyroksu lub deferoksaminy w I linii leczenia. Rekomenduje się również zakończenie leczenia w przypadku, gdy stężenie ferrytyny spadnie poniżej 500 mcg/l. -

MDS platform of the Austrian Society of Haematology and Oncology, (Austria 2008). Diagnostyka i leczenie pacjentów przeładowanych żelazem w zespołach dysplastycznych na podstawie serii spotkań i konferencji w 2006 i 2007 r. MDS ASHO rekomenduje podawanie deferazyroksu w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania deferoksaminy (II linia leczenia), a jeśli deferazyroks nie jest tolerowany lub brak jest odpowiedzi na leczenie może być zastąpiony deferypronom lub innym lekiem eksperymentalnym (triapina, deferoksamina immobilizowana). Leczenie chelatujące powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne. Leczenie chelatujące można zakończyć, gdy stężenie ferrytyny osiągnie poziom poniżej 1000 ng/ml.

Prescrire, (Francja 2007). Leczenie nadmiernego obciążenia żelazem - rekomendacja oparta na obserwacji z badania prospektywnego oraz przeglądzie systematycznym międzynarodowych czasopism naukowych. Prescrire rekomenduje stosowanie preparatu deferazyroks wyłącznie, jako terapię trzeciej linii. Uznaje się, że doustny deferazyroks w stosunku do stosowanej w I linii leczenia deferoksaminy ma mniejszą skuteczność i powoduje 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. Należy uwzględnić pacjentów, którzy będą potrzebowali leczenia chelatującego do końca życia (ang. *lifelong necessity*).

Generalitat de Catalunya Departament de Salut, (Hiszpania 2007). Ocena skuteczności nowych terapii: Deferazyroks (Exjade). Rekomendacja oparta na przeglądzie systematycznym RCT. GCDS rekomenduje terapię deferazyroksem w I linii w przypadku pacjentów z chronicznym przeciążeniem żelazem w związku z beta talasemią u pacjentów > 6 roku życia oraz pacjentów chorych na inne niż beta talasemia niedokrwistości w wieku 2-5 lat, którzy nie reagują na terapię deferoksamina (II linia leczenia). GCDS rekomenduje stosowanie deferazyroksu w: leczeniu II linii przewlekłego przeciążenia żelazem wynikającego z częstych transfuzji krwi w przypadku pacjentów: chorych na inne typy anemii lub chorych na beta talasemię homozygotyczną, którzy wymagają sporadycznych transfuzji krwi, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia deferoksamina.

Remacha 2012, (Hiszpania 2012). Wytyczne dotyczące czuwania nad bezpieczeństwem krwi (ang.

*haemovigilance*) u pacjentów przeładowanych żelazem po transfuzjach (talasemia beta, inne przyczyny), na podstawie przeglądu literatury oraz konsensusu Spanish Society of Haemotherapy i Spanish Society of Blood Transfusion. Wytyczne wymieniają 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.

College voor zorgverzekeringen, (Holandia 2006), Ocena skuteczności deferazyroksu (Exjade). CVZ rekomenduje leczenie przewlekłego przeciążenia żelazem z powodu częstych transfuzji krwi pacjentów w wieku > 6 roku życia z beta talasemią oraz pacjentów chorych na inne niż beta talasemia niedokrwistości w wieku 2-5 lat, którzy nie reagują na terapię deferoksaminy. CVZ rekomenduje stosowanie deferazyroksu w leczeniu II linii chronicznego przeciążenia żelazem wśród pacjentów: z innymi rodzajami niedokrwistości; z beta talasemią homozygotyczną, którzy wymagają sporadycznych transfuzji krwi.

Health Service Executive, (Irlandia 2011). Wytyczne kliniczne dla pacjentów pediatrycznych z anemią sierpowatą. HSE wymienia deferazyroks wśród chelatorów (obok deferoksaminy i deferypronu) stosowanych u pacjentów pediatrycznych 12-18 lat z anemią sierpowatą.

Suzuki\_consensus, (Japonia 2008). Wytyczne dotyczące leczenia niedokrwistości plastykowej. Na podstawie wytycznych National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Wytyczne rekomendują stosowanie deferazyroksu w leczeniu niedokrwistości plastykowej, jako wygodniejszej alternatywy do deferoksaminy ze względu na sposób podawania leku. Jeśli stężenie ferrytyny będzie się utrzymywać w zakresie 500-1000 ng/ml lub poniżej można odstawić leczenie chelatujące.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, (Niemcy 2010). Diagnoza i leczenie wtórnego przeciążenia żelazem u pacjentów z wrodzoną niedokrwistością - rekomendacja wydana na podstawie przeglądu wytycznych AWMF oraz opinii eksperckich. AWMF rekomenduje terapię deferazyroksem w leczeniu I linii wtórnego przeciążenia żelazem u pacjentów z anemią sierpowatą oraz niedokrwistością Diamonda-Blackfana w wieku < 3r.ż. AWMF rekomenduje terapię deferazyroksem w leczeniu II linii wtórnego przeciążenia żelazem bez względu na wiek u pacjentów z: anemią sierpowatą; niedokrwistością Diamonda-Blackfana; innymi rzadkimi rodzajami anemii wymagającymi transfuzji krwi, w tym wrodzona niedokrwistość dyserytropoetyczna, niedokrwistość Franconiego.

Fred Hutchinson Cancer Research Center and Seattle Cancer Care Alliance, (USA 2012). Długoterminowa obserwacja po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych na podstawie ogólnie akceptowanej praktyki klinicznej po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. FHCR&SCCA rekomendują podawanie Exjade® (deferazyroks), obok Desferalu® (deferoksamina), 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. Terapię deferazyroksem można czasowo wstrzymać w przypadku spadku stężenia ferrytyny poniżej 500 mcg/ml.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, (USA 2012). Praktyczne wytyczne w onkologii: zespoły mielodysplastyczne, na podstawie konsensusu NCCN opartego na dowodach niższej jakości (kategoria 2A). Panel NCCN rekomenduje stosowanie deferazyroksu obok deferoksaminy w celu zmniejszenia poziomu żelaza u pacjentów, którzy otrzymali lub otrzymają więcej niż 20 transfuzji RBC, oraz mają poziom ferrytyny w surowicy > 2500 ng/ml, w celu zmniejszenia stężenia ferrytyny do <1000 ng/ml.

American Association for the Study of Liver Disease, (USA 2011). Diagnoza i leczenie hemochromatozy, Praktyczne wytyczne kliniczne Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Badań nad chorobami wątroby. Konsensus ekspertów osiągnięty na podstawie przeglądu systematycznego najnowszych publikacji spełniających kryteria włączenia (PubMed, publikacje z lat 1980-2010). AASLD rekomenduje terapię deferazyroksem w przypadku nadmiernego obciążenia żelazem u pacjentów z niedokrwistością dyserytropoetyczną lub chroniczną anemią hemolityczną.

Italian Society of Hematology, (Włochy 2008). Wytyczne dotyczące praktyki leczenia pacjentów z

nadmiarem żelaza w przebiegu talasemii major i innych związanych z tym zaburzeń na podstawie konsensusu panelu ekspertów (poziom D). ISH rekomenduje podawanie deferazyroksu w II linii leczenia w przypadku nietolerancji deferoksaminy lub działań niepożądanych, jako alternatywy dla deferypronu na podstawie lepszego profilu bezpieczeństwa. ISH rekomenduje podawanie deferoksaminy dzieciom poniżej 6 r. ż. w I linii leczenia. Opcja podawania doustnie deferazyroksu w terapii pierwszego rzutu powinna na razie być uznana za eksperymentalną i być wykonywana tylko w ramach badań klinicznych oraz nie jest rekomendowana przez ISH w leczeniu zamiast deferoksaminy.

East Lancashire Medicines Management Board, (Wielka Brytania 2012). Rekomendacja dotycząca nowego leku deferazyroksu (Exjade). Rekomendacja oparta na przeglądzie trzech RCT: faza III, niekontrolowana faza II próby skuteczności i kontrolowana faza II próby bezpieczeństwa. ELMMB rekomenduje terapię deferazyroksem w: I linii leczenia wśród pacjentów chorych na beta talasemię >6 r. ż. z przewlekłym nadmiernym obciążeniem żelazem; II lub III linii leczenia wśród pacjentów z beta talasemią homozygotyczną w wieku 2-5 lat. ELMMB rekomenduje terapię deferazyroksem w II lub III linii leczenia wśród pacjentów z: beta talasemią, wymagających sporadycznych transfuzji krwi; innymi rzadkimi typami anemii, gdy terapia desferoksaminą i/lub deferypronom nie jest wskazana lub nie jest tolerowana lub nie jest skuteczna. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stałemu zmniejszeniu poniżej 500 mcg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia.

National Health Service, (Wielka Brytania 2010). Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania terapii chelatującej żelazo u dzieci poddawanych regularnym transfuzjom krwi na podstawie konsensusu dotyczącego wyboru terapii chelatującej żelazo po transfuzjach krwi w dziedzicznych niedokrwistościach. NHS rekomenduje stosowanie deferazyroksu, jako II linii leczenia u dzieci w wieku 2-5 lat oraz jako I linii leczenia u dzieci powyżej 5 r. ż., obok deferoksaminy i deferypronu.

Greater Manchester Medicines Management Group (Wielka Brytania 2011). Ocena skuteczności terapeutycznej Deferazyroksu (Exjade®). GMMMG rekomenduje terapię deferazyroksem zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami: terapia I linii: pacjenci z beta talasemią heterozygotyczną w wieku  $\geq$  6 r. ż.; terapia II linii: pacjenci  $\geq$  2 r. ż., gdy deferoksamina jest nietolerowana, przeciwwskazana bądź nieodpowiednia.

Marsh\_2009, (Wielka Brytania 2009). Wytyczne diagnostyczne i kliniczne w anemii plastycznej na podstawie opinii ekspertów, doświadczenia lekarzy hematologów oraz przedstawicieli pacjentów. Wymienia deferazyroks obok deferoksaminy jako lek do indywidualnego rozważenia przez lekarza i pacjenta z niedokrwistością aplastyczną w leczeniu chelatującym gdy stężenie ferrytyny wynosi powyżej 1000 mcg/l.

North Trent Cancer Network, (Wielka Brytania 2009). Kliniczne i diagnostyczne wytyczne w terapii chelatującej nadmiar żelaza. NTCN rekomenduje podawanie deferazyroksu, obok deferoksaminy i deferypronu pacjentom z nadmiarem żelaza w organizmie spowodowanym: zespołem mielodysplastycznym zależnym od transfuzji w przypadku, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające; talasemią w przypadku nietolerancji deferoksaminy przy dobrym stanie kardiologicznym; niedokrwistością sierpowatokrwinkową w przypadku, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające. Można rozważyć przerwanie leczenia w przypadku, gdy stężenie ferrytyny będzie się utrzymywało stale poniżej 800-1000 mcg/l, nadal jednak wymagane jest monitorowanie poziomu żelaza.

Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee, (Wielka Brytania 2008). Terapia deferazyroksem (Exjade®) przewlekłego przeciążenia żelazem w podstawowej opiece zdrowotnej. Rekomendacja na podstawie jednego centralnego, wielośrodkowego, otwartego RCT fazy III. MTRAC nie rekomenduje terapii deferazyroksem przewlekłego przeciążenia żelazem na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej, ze względu na niewiarygodne dowody naukowe potwierdzające skuteczność preparatu.

#### Rekomendacje refundacyjne

Pharmaceutical Benefits Advisory Comitee, (Australia 2006). Leczenie pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych deferazyroksem. Zalecenia: PBAC rekomenduje refundację leczenia pacjentów >6 r.ż. Z zaburzeniami erytropoezy oraz 2-5 lat z zaburzeniami, u których stosowanie deferoksaminy jest

nieefektywne lub przeciwwskazane. Uzasadnienie: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu potwierdzone przez badania kliniczne nie są gorsze niż deferoksaminy. Analiza kosztowa wykazała efektywność kosztową deferazyroksu w porównaniu z deferoksaminą.

Haute Autorité de Santé, (Francja 2006). Włączenie na listę leków refundowanych przez French National Insurance i zgoda na stosowanie w szpitalach. Zalecenia: Rada Przejrzystości rekomenduje włączenie na listę leków refundowanych przez Narodowy Fundusz Ubezpieczeń Zdrowotnych oraz na listę leków zaakceptowanych do użytku podczas leczenia szpitalnego. Refundacja na poziomie 65%. Uzasadnienie: Produkt Exjade® powinien częściowo zapewnić zidentyfikowane potrzeby zdrowia publicznego. Produkt ma wysoką wartość stosunku skuteczności do bezpieczeństwa. Rzeczywista korzyść wynikająca z tego produktu leczniczego jest istotna.

Generalitat de Catalunya Departament de Salut, (Hiszpania 2007). Ocena skuteczności nowych terapii: Deferazyroks (Exjade®). Zalecenia: GCDS rekomenduje terapię deferazyroksem w 1) I linii leczenia w przypadku pacjentów z chronicznym przeciążeniem żelazem w związku z beta talasemią u pacjentów > 6 r.ż.; 2) II linii leczenia w przypadku pacjentów: chorych na inne niż beta talasemia niedokrwistości, w wieku 2-5 lat, chorych na beta talasemię homozygotyczną, którzy wymagają sporadycznych transfuzji krwi, którzy nie reagują na terapię deferoksaminą. Uzasadnienie: brak.

Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, CED, (Kanada 2010). Rekomendacja na temat włączenia leku Deferasirox (Exjade®) na listę leków zalecanych w terapii przeciążenia żelazem. Zalecenia: Komitet rekomenduje włączenie deferazyroksu (Exjade®) na listę leków dostępnych dla pacjentów wymagających terapii chelatującej, ale tylko w przypadku, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia deferoksaminą. Uzasadnienie: występuje udowodniona skuteczność deferazyroksu w redukcji złogów żelaza wśród pacjentów z chronicznym nadmiernym obciążeniem żelazem jednakże nie jest pewne, czy jego skuteczność jest dorównuje skuteczności deferoksaminy oraz czy może być związany z większą liczbą zdarzeń niepożądanych. Komitet uznaje potrzebę wprowadzenia alternatywnej terapii dla pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia deferoksaminą.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, (Kanada 2007). Rekomendacja końcowa i jej uzasadnienie dotyczące włączenia leku Deferasirox (Exjade) na listę leków zalecanych w terapii przeciążenia żelazem. Zalecenia: CADTH rekomenduje włączenie Exjade® na listę leków zalecanych pacjentom, którzy wymagają terapii chelatowej, ale tylko w przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia deferoksaminą. Warunki rozpoczęcia terapii deferoksaminą pacjentów cierpiących na chroniczne przeciążenie żelazem: pacjenci z anemią zależną od transfuzji w wieku >6 r. ż.; pacjenci z anemią zależną od transfuzji w wieku 2-5 lat, którzy nie mogą być poddani efektywnej terapii deferoksaminą. Uzasadnienie: mimo udowodnionej skuteczności deferazyroksu w redukcji złogów żelaza, nie jest pewna jego przewaga terapeutyczna nad deferoksaminą. Może on być związany z większą liczbą zdarzeń niepożądanych niż deferoksamina. Ponadto analiza ekonomiczna przedstawiona przez producenta leku, wykazująca znacznie wyższy wskaźnik koszt/efekt deferazyroksu od deferoksaminy, nie znalazł potwierdzenia w wynikach przeprowadzonych badań klinicznych.

Cancer Treatments Subcommittee of PTAC, (Nowa Zelandia 2010). Finansowane Deferazyroksu (Exjade®) w leczeniu przewlekłego przeciążenia żelazem. Zalecenia: CaTSOP rekomenduje refundację deferazyroksu, przyznając mu średnią wagę w leczeniu pacjentów z wtórnym nadmiernym obciążeniem żelazem, wynikającym z częstych transfuzji krwi w związku z wrodzonymi niedokrwistościami. Ze względu na wysoki koszt, terapia musi być zalecona przez odpowiedniego specjalistę. Kontynuacja leczenia bez dalszych wymagań, jeśli spełnione są poniższych kryteriów: u pacjenta zdiagnozowano przewlekłe, poprzetoczeniowe przeciążenie żelazem oraz: gdy pacjent jest w wieku <6 lat; lub leczenie maksymalnymi dawkami deferypronu dowodzi nieskuteczności terapii poprzez poziom żelaza w surowicy, MRI T2 lub biopsję wątroby; lub leczenie deferypronem przynosi niepożądane efekty zdrowotne ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunki; lub leczenie deferypronem powoduje bóle stawów lub artretyzm; lub leczenie deferypronem powoduje agranulocytozę. Uzasadnienie: Podkomitet ustalił, iż deferazyroks przyjmowany raz dziennie przynosi większe korzyści zdrowotne, szczególnie wśród dzieci < 6 r. ż. niż deferypron. Jednakże deferoksamina powinna pozostać preparatem stosowanym w pierwszej linii leczenia. Podkomitet zauważył, że deferazyroks jest związany z uszkodzeniami i niewydolnością nerek, co jest istotne w związku z często

dożywotnim stosowaniem leku. Ponadto deferazyroks jest istotnie droższy niż deferypron.

The All Wales Medicines Strategy Group Wielka Brytania (Walia 2008). Leczenie pacjentów z talasemią beta major > 6 r. ż. lub innymi typami anemii w wieku 2-5 lat. Zalecenia: AWMMSG rekomenduje refundację deferazyroksu w leczeniu przewlekłego przeciążenia żelazem z powodu częstych transfuzji u pacjentów z talasemią beta major > 6 r. ż. oraz u pacjentów z innym typem anemii niemogących być leczeni deferoksaminą, w wieku 2-5 lat lub z talasemią beta major. Uzasadnienie: skuteczność deferazyroksu potwierdzona jest badaniami klinicznymi, na podstawie analizy efektywności kosztowej stwierdzono opłacalność stosowania deferazyroksu.

East Lancashire Medicines Management Board, (Wielka Brytania 2007) . Rekomendacja dotycząca nowego leku deferazyroksu (Exjade). Zalecenia: ELMMB dopuszcza deferazyroks do ograniczonego użycia w leczeniu przewlekłego przeciążenia żelazem związanego z rzadkimi nabytymi lub wrodzonymi niedokrwistościami wymagającymi powtarzalnych transfuzji krwi. Uzasadnienie: brak

National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011. Leczenie pacjentów przeciążonych żelazem z talasemią beta major. Zalecenia: NICE rekomenduje finansowanie deferazyroksu w leczeniu przewlekłego przeciążenia żelazem spowodowanych częstymi transfuzjami krwi u pacjentów z talasemią beta major  $\geq$  6 r. ż. oraz u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni deferoksaminą z innymi typami anemii w wieku 2-5 lat lub z talasemią beta major. Uzasadnienie: Badania kliniczne wykazały, że skuteczność i bezpieczeństwo deferazyroksu nie są gorsze w porównaniu z deferoksaminą. Analiza kosztowa wykazała efektywność kosztową deferazyroksu w porównaniu z deferoksaminą.

Scottish Medicine Consortium, (Wielka Brytania 2007). Opinia na temat nowej terapii deferazyroksem (Exjade). Zalecenia: SMC dopuszcza stosowanie deferazyroksu w terapii nadmiernego obciążenia żelazem w związku z regularnymi transfuzjami krwi u pacjentów z beta talasemią. Deferazyroks jest również wskazany, jako alternatywa dla pacjentów z anemią sierpowatą, którzy nie tolerują leczenia deferoksaminą lub istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. Uzasadnienie: potwierdzona skuteczność kliniczna, analiza efektywności kosztowej wykazała opłacalność leczenia deferazyroksem w porównaniu 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 prób klinicznych oraz brak analizy ekonomicznej dla tej grupy pacjentów.

Warunki objęcia refundacją w innych krajach



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30 maja 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12525-180/KKU/12), uzupełnionego pismem z dnia 20 sierpnia 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-16088-8/KKU/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Exjade<sup>®</sup>, deferazyroks, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990613045; Exjade<sup>®</sup>, deferazyroks, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990613021 w ramach programu lekowego: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie, 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 78/2012 z dnia 17 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Exjade<sup>®</sup> (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021 we wskazaniu: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie.

## **Piśmiennictwo**

- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2012 z dnia 17 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021 we wskazaniu: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie.
- Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-7/2012. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej zbytu leku Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021; 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045, we wskazaniu: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie
- Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- Prezentacja wyników analizy weryfikacyjnej nr 4351-7/2012 z posiedzenia Rady Przejrzystości, Warszawa dn. 17 września 2012 r.