



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Wniosek o objęcie refundacją leku**  
**Exjade (deferazyroks)**  
**250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021**  
**500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045**  
**w ramach programu lekowego we wskazaniu:**  
**leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u**  
**pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem**  
**żelazem spowodowanym transfuzjami krwi**  
**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-DS-4351-5/2013

Data ukończenia: 13 września 2013 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz skrótów**

**AA** - (ang. *aplastic anaemia*) - anemia aplastyczna

**AE** - analiza ekonomiczna

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AKL** - analiza kliniczna

**ALT** – (ang. *alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**DFO** – deferoksamina

**DFP** – deferypron

**DSX** – deferazyroks

**EPIC** – ang. *Evaluation of Patients' Iron Chelation with Exjade*

**FHCRC** – ang. *Fred Hutchinson Cancer Research Center*

**KKCz** - koncentrat krwinek czerwonych

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**LIC** – (ang. *liver iron concentration*) – stężenie żelaza w wątrobie

**LIP** - (ang. *Labile Iron Pool*) - pula labilnego żelaza

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**MDS** – (ang. *Myelodysplastic Syndrome*) zespoły mielodysplastyczne

**MRI** (ang. *magnetic resonance imaging*) - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**NTBI** - (ang. *nontransferrin-bound iron*) -żelazo niezwiązane z transferyną

**PTHT** - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

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

**SCA** – (ang. *Sickle Cell Anemia*) – anemia sierpowatokrwinkowana

**SICT** – (ang. *Satisfaction with Iron Chelation Therapy*)

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

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

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

**WHO** - (ang. *World Health Organization*) - Światowa Organizacja Zdrowia

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	11
2.5.2. Status rejestracyjny .....	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
<b>3. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>16</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	45
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	59
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	65
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	65
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>68</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	68
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	69
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	73
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	74
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	74
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	75
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	75
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	78
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	78
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>80</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	80

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	81
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	83
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	83
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	85
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	85
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>87</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>88</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>89</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>90</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	90
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	93
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	96
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>98</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>101</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>102</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>106</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>111</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

**MZ-PLA-460-16088-72/KKU/13**  
**(27.06.2013)**

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku**  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

**Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabl.,  
EAN:5909990613021**

**Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabl.,  
EAN:5909990613045**

Wnioskowane wskazanie: **Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych**

Zgodnie z programem lekowym: „**Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi**”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego**
- lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

**bezpłatnie**

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

**Exjade 250 mg (EAN: 5909990613021) – [ ] [ ]**

**Exjade 500 mg (EAN: 5909990613045) – [ ] [ ]**

[ ] [ ] [ ] [ ]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne:.....

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

**Novartis Poland Sp.z o.o.**

**ul. Marynarska 15**

**02-674 Warszawa**

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

**Novartis Europharm Limited**

**Wimblehurst Road**

**Horsham**

**West Sussex, RH12 5AB**

**Wielka Brytania**

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Brak

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

**1.Deferoksamina (Desferal) – Novartis Pharma GmbH, Niemcy**

**2.Deferypron (Ferriprox®) – Apotex Europe B.V., Holandia**

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2013 r. znak: MZ-PLA-460-16088-72/KKU/13 (data wpływu do AOTM 28 czerwca 2012 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabl., EAN:5909990613021; Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabl., EAN:5909990613045; w ramach programu lekowego: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.

Do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy:

- **Analiza kliniczna:** Deferazyroks w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych. Analiza kliniczna, wersja 1.0. [REDACTED]
- **Analiza ekonomiczna:** Deferazyroks w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych. Analiza ekonomiczna, wersja 1.0. [REDACTED]
- **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:** Deferazyroks w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.0. [REDACTED]
- **Analiza racjonalizacyjna:** Deferazyroks w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0. [REDACTED]

Pismem z dnia 1 sierpnia 2013 r., znak: AOTM-DS-4351-5(3)/UC/2013 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Exjade względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388). Pismem z dnia 5 sierpnia, znak: MZ-PLR-460-18357-7/MG/13 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu wnioskującego o objęcie refundacją Exjade w ocenianym wskazaniu, firmy Novartis Poland Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień.

Pismem z dnia 22 sierpnia 2013 r., (data wpływu do Agencji 22 sierpnia 2013 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Exjade, przedłożone przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. w postaci zaktualizowanego kompletu analiz:

- **Analiza kliniczna:** Deferazyroks w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych. Analiza kliniczna, wersja 1.1. [REDACTED]
- **Analiza ekonomiczna:** Deferazyroks w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1. [REDACTED]
- **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:** Deferazyroks w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1. [REDACTED]

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

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RP Nr 78/2012 z dnia 17 września 2012 r.  Rekomendacja	<u>Zalecenia:</u> RP uważa za uzasadnione objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks; tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 250 mg i opakowaniu po 28 tabletek) / Exjade (deferazyroks; tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 500 mg i opakowaniu po 28	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Exjade® (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990613021/ Exjade® (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990613045, w ramach programu



## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

<p>Prezesa Agencji Nr 69/2012 z dnia 17 września 2012 r.</p> <p>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</p> <p>Stanowisko RP Nr 79/2012 z dnia 17 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 68/2012 z dnia 17 września 2012 r.</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Exjade®, (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990613045, w ramach programu lekowego: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie</p>	<p>tabletek) we wskazaniu: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie, bezpłatnie dla pacjenta, w ramach oddzielnej grupy limitowej, w ramach programu lekowego. Rada stwierdza ponadto na podstawie przeprowadzonych analiz, że terapia deferazyroksem przy podanej we wniosku refundacyjnym cenie zbytu netto preparatu w wymienionych dawkach i wiekości opakowań, jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią deferoksaminą z tych samych wskazań. Przedstawiony program wymaga dopracowania m.in. poprzez powołanie zespołu koordynującego i uwzględnienie wskazania Z94.8.</p> <p>Stanowisko Rady dotyczy rozpoznania E83.1 „zaburzenie przemiany żelaza” z pominięciem w określeniu populacji docelowej wskazania Z94.8 „transplantacja innego narządu lub tkanki”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości jest podyktowane możliwością doustnego stosowania deferazyroksu, co ma szczególne znaczenie w populacji pediatrycznej.</p> <p>Poprzez mniej uciążliwy sposób podania leku zwiększa się prawdopodobieństwo zrealizowania zaleceń lekarskich (compliance), co wpływa na efektywność terapii. Refundacja kosztów leczenia deferazyroksem w ramach programu lekowego umożliwia pełny dostęp do terapii populacji docelowej.</p> <p>Leczenie stanów nadmiaru żelaza w organizmie wpływa korzystnie na rozwój dziecka zakwalifikowanego do leczenia oraz ogranicza tempo narastania powłok w chorych poddanych terapii. Wpływa w konsekwencji na długość ich życia. Istotny dla prawidłowego funkcjonowania społecznego małych dzieci jest również pozytywny efekt psychologiczny wynikający z uniknięcia pozajelitowego podawania preparatów obniżających poziom żelaza i związanych z tym hospitalizacji. Ograniczenie częstości występowania i nasilenia powłok przewlekłego obciążenia żelazem przyczyni się także do zmniejszenia ogólnych kosztów leczenia w tej grupie chorych.</p> <p>Deferazyroks charakteryzuje się podobną efektywnością kliniczną i profilem bezpieczeństwa w porównaniu z innymi preparatami stosowanymi we wskazaniu „leczenie stanów nadmiaru żelaza w organizmie”.</p> <p>Terapię ocenia się jako kosztowo efektywną w porównaniu z terapią deferoksaminą (ICUR/ICER &lt; 3 x PKB per capita).</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości koresponduje ze Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej Nr 5/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010 o zasadności stosowania produktu leczniczego deferazyroks (EXJADE) we wskazaniu „leczenie nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci przy wykorzystaniu produktu leczniczego deferazyroks w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego...”, oraz Rekomendacją Prezesa Agencji Nr 2/2010 z dnia 18 stycznia 2010 w tej samej sprawie.</p> <p>W określeniu populacji docelowej nie uwzględniono wskazania Z94.8 „transplantacja innego narządu lub tkanki” ze względu na nie umieszczenie go przez podmiot odpowiedzialny we wniosku refundacyjnym i w przedłożonych raportach HTA.</p>	<p>lekowego: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie.</p> <p>Rekomendacja dotyczy produktu leczniczego objętego programem lekowym wnioskowanym do oceny Agencji Zleceniem Ministra Zdrowia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, 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.</p> <p>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.</p> <p>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 deferoksaminą. Ponadto, przeprowadzone analizy wskazują, iż leczenie deferazyroksem jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią deferoksaminą.</p> <p>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.</p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, 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.</p>
--	--	---

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologie alternatywne nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 2.4. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Obciążenie żelazem należy do grupy schorzeń określanymi jako zespoły spichrzania żelaza, wśród których wyróżnia się wrodzoną, uwarunkowaną genetycznie hemochromatozę pierwotną oraz hemosyderozę, rozwijającą się jako wtórny do innych chorób, wrodzonych lub nabytych, zespół patologicznego gromadzenia żelaza. Hemosyderoza wtórna najczęściej towarzyszy niedokrwistościom wymagającym licznych transfuzji krwi (Sikorska 2006). Do schorzeń, w przebiegu których często występuje obciążenie żelazem, związane z wykonywaniem transfuzji krwi, należą: niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistość aplastyczna, zespoły mielodysplastyczne, talasemia beta, zespół Blackfana-Diamonda, niedokrwistość Fanconiego (Kowalczyk 2009) oraz pierwotna mielofibroza (BCSH 2012), a także stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (FHCRC 2011).

#### Epidemiologia

W Unii Europejskiej przewlekłe obciążenie żelazem wymagające terapii chelatującej dotyczy ok. 102 000 osób (EMA 2007). W literaturze nie odnaleziono informacji, ilu chorych w Polsce dotyczy przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi. Oszacowana przez eksperta klinicznego roczna liczba osób z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanymi transfuzjami krwi to 500 osób.

Bardziej szczegółowe dane epidemiologiczne odnaleziono dla poszczególnych schorzeń, w przebiegu których dochodzi do przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi.

#### Anemia aplastyczna

Roczna zapadalność na anemię aplastyczną szacowana jest na 2-6 chorych na milion osób. Choroba ta może wystąpić w każdym wieku, jednak szczyt zachorowań przypada około 30 r.ż. Najczęstszą postacią wrodzoną jest niedokrwistość Fanconiego, dziedziczona autosomalnie recesywnie, której częstość występowania szacuje się na 1 na 100 000 urodzeń. Postacie nabyte występują najczęściej między 15 i 25 r.ż. oraz u osób w wieku powyżej 60 r.ż. (Szczeklik 2012) Nie odnaleziono danych określających, ilu chorych na AA jest poddawanych transfuzjom krwi. W opinii eksperta klinicznego przewlekłe obciążenie żelazem w przebiegu anemii aplastycznej dotyczy w Polsce około 20 osób.

#### Zespoły mielodysplastyczne (MDS)

Rocznie na świecie około 5 osób na 100 000 zapada na zespoły mielodysplastyczne, przy czym w populacji osób po 60 roku życia zapadalność ta wynosi 20-50 przypadków na 100 000 (Gatterman 2008). MDS diagnozuje się zazwyczaj u osób pomiędzy 60 a 75 rokiem życia. Według danych Polskiego Rejestru Chorych na MDS przetoczeń KKCz wymaga 54% chorych (PTHT 2010). Zdaniem eksperta klinicznego, przewlekłe obciążenie żelazem w wyniku transfuzji krwi występuje najczęściej w przebiegu MDS. Liczba chorych z MDS ze zdiagnozowanym przewlekłym obciążeniem żelazem wynosi w Polsce około 350 osób.

#### B-talasemia

Występowanie  $\beta$ -talasemii szacuje się na 1/100 000 na świecie oraz na 1/10 000 w Unii Europejskiej. Zgodnie z danymi Międzynarodowej Federacji Talasemii (ang. *Thalassemia International Federation*), na świecie jedynie ok. 200 000 pacjentów z talasemią jest zarejestrowanych jako otrzymujący regularne leczenie (Galanello 2011).

#### B-talasemia i anemia sierpowatokrwinkowa

Ponieważ talasemia i anemia sierpowatokrwinkowa (ang. *sickle-cell anaemia*, SCA) są chorobami genetycznymi, dane dotyczące zapadalności pokrywają się z liczbą urodzeń noworodków z tymi schorzeniami. Zgodnie z danymi prezentowanymi przez WHO, rocznie rodzi się około 210 000 dzieci z SCA i 90 000 z talasemią (WHO 2006). Na podstawie dostępnej literatury oraz opinii eksperckich nie było możliwe oszacowanie liczby osób z SCA lub  $\beta$ -talasemią w Polsce, u których diagnozuje się przewlekłe obciążenie żelazem w wyniku transfuzji krwi.

#### Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych

Występowanie obciążenia żelazem, u chorych po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych, w zależności od źródła waha się od 32% do 58% (Rose 2007).

Dodatkowo ekspert kliniczny wskazał, iż w Polsce około 30-35 chorych z pierwotną mielofibrozą leczy się również na przewlekłe obciążenie żelazem w wyniku transfuzji krwi.

### Etiologia i patogeneza

W przypadku konieczności częstego wykonywania przewlekłych przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (KKCz  $\geq 2$  j/miesiąc), należy liczyć się z możliwością wystąpienia przeciążenia żelazem, którego istotne klinicznie powikłania narządowe dotyczą zarówno wątroby, trzustki jak i serca. Dodatkowo, w przypadku schorzeń charakteryzujących się nieefektywną erytropoezą, zwiększa się wchłanianie żelaza w przewodzenie pokarmowym, co również prowadzi do przeładowania organizmu żelazem, min. dotyczy to MDS. W przebiegu talasemii i innych anemii wrodzonych stwierdza się wysokie stężenia białka GDF15, należącego do rodzin TNF- $\beta$ , które odgrywa kluczową rolę w regulacji obrotu żelazem (Dwilewicz-Trojaczek 2010). Nadmiar żelaza pojawia się w surowicy w postaci nie związanej z transferyną (ang. *nontransferrin-bound iron*, NTBI), w tej postaci bardzo szybko dostaje się do hepatocytów i komórek innych narządów. Obecne wówczas wolne żelazo komórkowe (ang. *Labile Iron Pool*, LIP) jest toksyczne dla komórek. Powoduje powstawanie wolnych rodników, które uszkadzają lipidy błony komórkowej, organelle komórkowe, co sprawia, że enzymy wydostają się z lizosomów i następuje śmierć komórki. Dochodzi także do nadmiernego wytwarzania TGF- $\beta$ , który nasila syntezę kolagenu i włóknienie narządu (PHTH 2010).

### Obraz kliniczny

Odkładanie się złogów żelaza (hemosyderyna) wywiera niekorzystny wpływ na funkcję narządów. Skutkiem tych procesów jest uszkodzenie wątroby aż do marskości włącznie, rozwój kardiomiopatii i niewydolności serca, pojawiają się komorowe zaburzenia rytmu. Uszkodzenie przysadki powoduje zaburzenia wzrostu i niepłodność, uszkodzenie tarczycy prowadzi do niedoczynności narządu a zmiany w trzustce sprzyjają rozwojowi cukrzycy. Ponadto dochodzi do uszkodzenia stawów i zaburzeń odporności. Przeładowanie żelazem wywiera również niekorzystny wpływ na erytropoezę.(PHTH 2010)

### Diagnostyka

Za badanie o dużej wartości diagnostycznej w poprzetoczeniowym przeciążeniu żelazem uznaje się oznaczenie stężenia żelaza w wątrobie. Stężenie żelaza w wątrobie (ang. *Liver Iron Concentration*, LIC) można oznaczyć metodą atomowej spektrometrii absorpcyjnej – określa się stężenie żelaza w suchej tkance wątroby (mg żelaza w 1 g suchej masy tkanki) oraz współczynnik wątrobowy żelaza (iloraz stężenia żelaza w  $\mu\text{mol}$  w 1 g suchej masy tkanki wątroby i wieku chorego). W celu oceny stężenia żelaza w wątrobie wykonuje się również biopsję wątroby. Badanie to jako inwazyjne obciążone jest ryzykiem wystąpienia powikłań. Z reguły biopsji wątroby nie wykonuje się u osób poniżej 40 r.ż, u których stężenie ferrytyny nie przekracza 1 000  $\mu\text{g/ml}$ , w związku z tym, iż nadmiar żelaza w tym wieku nie przekracza zazwyczaj 20 g i nie stanowi zagrożenia dla integralności hepatocytów. W ocenie stężenia żelaza w wątrobie wykorzystuje się również metodę SQUID (ang. *Superconducting Quantum Interference Device*) z zastosowaniem interferometru kwantowego. Metoda ta jest szeroko stosowana w ocenie stężenia żelaza w tkankach i kwalifikacji chorych do leczenia chelatującego. Metoda ta ma jednak ograniczenia: dyskwalifikacja z badania chorych z otyłością lub o niskiej masie ciała, a także dyskwalifikacja z badania osób posiadających wszczepione metalowe implanty (Korsak 2011). Do metod diagnostycznych pozwalających wykryć przeładowanie żelazem zalicza się również ocenę stężenia ferrytyny w surowicy, stopień saturacji transferyny, ocenę stężenia żelaza niezwiązanego z transferyną oraz rezonans magnetyczny (PHTH 2010). Badanie rezonansem magnetycznym może służyć do nieinwazyjnego pomiaru stężenia żelaza w mięśniu sercowym, jak również do określania stężenia Fe w wątrobie (Korsak 2011).

### Leczenie i cele leczenia

W leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem powstałego w wyniku transfuzji krwi stosuje się głównie terapię chelatującą (Korsak 2011). Obecnie dostępne są 3 leki chelatujące żelazo: deferoksamina, deferazyroks oraz deferypron. U chorych po przeszczepieniu szpiku/komórek krwiotwórczych terapią z wyboru jest flebotomia a gdy nie można jej przeprowadzić - leczenie chelatujące z użyciem deferoksaminy lub deforazyroksu (FHCRC 2011).

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna,	Exjade (deferazyroks), 250 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, doustnie, 28 tabl., EAN: 5909990613021
-------------------------------------	--

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

<b>droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Exjade (deferazyroks), 500 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, doustnie, 28 tabl., EAN: 5909990613045
<b>Substancja czynna</b>	deferazyroks
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania</b>	Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi i nie powoduje stałego zmniejszenia stężeń tych metali w surowicy.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej dopuszczone do obrotu są również<sup>1</sup>:

- Exjade (deferazyroks), 125 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 28 tabl., EAN: 5909990613007
- Exjade (deferazyroks), 125 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 84 tabl., EAN: 5909990613014
- Exjade (deferazyroks), 125 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 252 tabl., EAN: 5909990686971
- Exjade (deferazyroks), 250 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 84 tabl., EAN: 5909990613038
- Exjade (deferazyroks), 250 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 252 tabl., EAN: 5909990686988
- Exjade (deferazyroks), 500 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 84 tabl., EAN: 5909990613052
- Exjade (deferazyroks), 500 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 252 tabl., EAN: 5909990686995

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	1. 28.08.2006 (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.08.2011) 2. jw.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z programem lekowym: „Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi”
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<i>Dawka początkowa</i> Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego EXJADE to 20 mg/kg mc. na dobę. Można rozważyć podanie dawki początkowej 30 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy wymagają zmniejszenia zwiększonego stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują również ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu >4 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów). Można rozważyć podanie dawki początkowej 10 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy nie wymagają zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują także mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu <2 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów). <i>Dawka podtrzymująca</i> Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki produktu leczniczego EXJADE co 3 do 6 miesięcy w zależności od tendencji w

<sup>1</sup> OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW LECZNICZYCH z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej., [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf)



## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

	<p>stężeniu ferrytyny w surowicy. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzać stopniowo, zmieniając ją jednorazowo o 5 do 10 mg/kg mc., w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem). U pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu dawek 30 mg/kg mc. (np. ze stężeniami ferrytyny w surowicy stale utrzymującymi się powyżej 2500 µg/l i nie wykazującymi tendencji spadkowej w miarę upływu czasu), można rozważyć podanie dawek do 40 mg/kg mc. U pacjentów leczonych dawkami większymi niż 30 mg/kg mc., po uzyskaniu kontroli choroby (np. gdy stężenia ferrytyny w surowicy utrzymują się poniżej wartości 2500 µg/l i wykazują tendencję spadkową w miarę upływu czasu), należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 5 do 10 mg/kg mc. U pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnęło wartości docelowe (zazwyczaj pomiędzy 500 a 1000 µg/l) należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 5 do 10 mg/kg mc., pozwalające utrzymać stężenie ferrytyny w surowicy w zakresie wartości docelowych. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)</i> Zalecenia dotyczące dawkowania u osób w podeszłym wieku są takie same jak opisano powyżej.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 do 17 lat są takie same jak dla pacjentów dorosłych. Obliczając dawkę leku należy uwzględnić zmiany masy ciała dzieci w czasie. U dzieci w wieku między 2 a 5 lat, ekspozycja na lek jest mniejsza niż u dorosłych. W tej grupie wiekowej mogą być konieczne większe dawki niż u dorosłych. Jednakże dawka początkowa powinna być taka sama jak dla dorosłych, dostosowana do indywidualnych potrzeb. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego EXJADE u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy. Brak dostępnych danych.</p> <p>Nie badano produktu Exjade u pacjentów z <i>zaburzeniami czynności nerek</i>, jest on przeciwwskazany u pacjentów z klirensiem kreatyniny &lt;60 ml/min, <i>nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby</i>, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy znacząco zmniejszyć, a następnie stopniowo zwiększać do poziomu 50%. U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Do podania doustnego. Produkt leczniczy EXJADE musi być przyjmowany raz na dobę na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Tabletki rozpuszczają się w 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.</p>
<p><b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b></p>	<p>Produkt leczniczy EXJADE jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.</p> <p>Produkt leczniczy EXJADE jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoxaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat,</li> <li>- u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (&lt;7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych,</li> <li>- u pacjentów z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy EXJADE jest również wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatującej, gdy leczenie deferoxaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo, ponieważ bezpieczeństwo takiego leczenia skojarzonego nie zostało ustalone.</p> <p>Pacjenci z klirensiem kreatyniny &lt;60 ml/min.</p>
<p><b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b></p>	<p>TAK (stan nadmiarów żelaza w organizmie wymagający terapii chelatującej)</p>

Lek został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu przez FDA<sup>2</sup> (2 listopada 2005).

<sup>2</sup> <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Exjade 250 mg - [redacted] Exjade 500 mg - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

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

## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi (ICD-10: D56, D57, D61, D64, D55, D46, D47.1, Z94.8)
Cel programu	1. zapobieganie uszkodzeniu tkanek i niewydolności narządów spowodowanych nadmiarem żelaza w organizmie poprzez : a. usunięcie żelaza podanego podczas transfuzji. b. zmniejszenie istniejącego obciążenia żelazem u pacjentów dorosłych poddawanych częstym transfuzjom koncentratu krwinek czerwonych. c. prewencja nadmiernego gromadzenia żelaza w organizmie i utrzymania prawidłowego stężenia żelaza we krwi. 2. zmniejszenie śmiertelności w grupie chorych zależnych od transfuzji krwi. 3. poprawa jakości życia chorych.
Kryteria włączenia do programu	<b>1. Kwalifikacja świadczeniobiorców do terapii</b> Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Nadmiarów Żelaza w Organizmie. <b>2. Kryteria włączenia</b> 1) przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów w wieku powyżej 18 r.ż. ze schorzeniami wg klasyfikacji ICD-10: a) D56 - talasemia beta, b) D57 - niedokrwistość, sierpowatokrwinkowa, c) D61 - niedokrwistości aplastyczne, d) D64 - inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte, e) D55 - niedokrwistości hemolityczne, f) D46-MDS (zespoły mielodysplastyczne), g) D47.1 pierwotna mielofibroza, h) Z94.8- transplantacja narządu lub tkanki (przygotowanie do przeszczepu i okres po przeszczepie); 2) przewlekłe obciążenie żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$ ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u chorych z ciężką postacią talasemii beta w wieku powyżej 18 r.ż.; 3) przewidywany czas leczenia, ze względu na stan zdrowia pacjenta - co najmniej 12 m-cy.
Kryteria wyłączenia z programu	<b>3. Kryteria wykluczenia</b> 1) nadwrażliwość na substancję czynną (deferazyroks) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo, ponieważ bezpieczeństwo takiego

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

	<p>leczenia skojarzonego nie zostało ustalone;</p> <p>3) klirens kreatyniny &lt; 60 ml/min lub GFR &lt; 60 ml/min<math>\times</math>1,72m<sup>2</sup>;</p> <p>4) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (aktywność aminotransferaz wątrobowych przekraczająca 5 razy górną granicę normy);</p> <p>5) dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp), zespół złego wchłaniania glukozy/galaktozy lub ciężki niedobór laktazy;</p> <p>6) jednoczesne stosowanie produktów zobojętniających zawierających glin.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>1. Leczenie początkowe</b></p> <p>Leczenie deferazyroksiem powinno być rozpoczynane po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg m.c.) koncentratu krwinek czerwonych, lub gdy istnieją dane potwierdzające występowanie przewlekłego obciążenia żelazem (np. stężenie ferrytyny w surowicy &gt; 1000 µg/l).</p> <p><b>1.1 Dawkowanie deferazyroksu</b></p> <p>1) lek podaje się w dawce 20 mg/kg m.c. na dobę z wyjątkiem: pacjentów wymagających obniżenia stężenia żelaza w organizmie i otrzymujących jednocześnie ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg m.c. na miesiąc, u których można rozważyć podanie dawki początkowej 30 mg/kg m.c. na dobę, pacjentów nie wymagających zmniejszenia zasobów żelaza w organizmie, ale otrzymujących jednocześnie mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg m.c. na miesiąc, u których możliwe jest obniżenie dawki początkowej deferazyroksu do 10 mg/kg m.c. na dobę.</p> <p>W każdym przypadku należy monitorować efekt leczenia i w przypadku braku jego skuteczności rozważyć zwiększenie dawki leku.</p> <p>2) u pacjentów leczonych dotychczas skutecznie deferoksaminą można rozważyć podanie deferazyroksu w dawce początkowej odpowiadającej połowie dotychczasowej dawki deferoksaminy. Jeżeli obliczona w ten sposób dobową dawką deferazyroksu będzie mniejsza niż 20 mg/kg m.c., należy bardzo uważnie monitorować efekt terapii i w przypadku jej niewystarczającej skuteczności zwiększyć dawkę leku.</p> <p><b>2. Leczenie podtrzymujące</b></p> <p>1) Dostosowywanie dawki deferazyroksu należy przeprowadzać stopniowo, zmieniając ją jednorazowo o 5 do 10 mg/kg m.c., w zależności od indywidualnej odpowiedzi na stosowaną terapię i założonych celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem). W tym celu zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki deferazyroksu co 3 do 6 miesięcy w zależności od spadku bądź wzrostu stężenia ferrytyny w surowicy.</p> <p>2) Jeżeli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia.</p> <p>3) Dawkę deferazyroksu można zmniejszyć o 10 mg/kg m.c., jeśli klirens kreatyniny lub GFR zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy (&lt; 90ml/min.) lub GFR &lt; 90 ml/min<math>\times</math>1,72m<sup>2</sup> lub stężenie kreatyniny w surowicy podczas dwóch kolejnych wizyt zwiększy się do wartości powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku pacjenta.</p> <p>4) Leczenie należy przerwać, jeśli po zmniejszeniu dawki wystąpi zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy &gt; 33% powyżej wartości oznaczonych przed leczeniem lub klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy. Leczenie można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej.</p> <p>5) Można rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w przypadku nieprawidłowych wartości wskaźników czynności nerek lub w razie wystąpienia innych wskazań klinicznych. Jeśli pomimo zmniejszenia dawki i przerwy w podawaniu leku stężenie kreatyniny w surowicy pozostaje &gt;33% powyżej wartości oznaczonej przed leczeniem i utrzymują się nieprawidłowe wartości innych wskaźników czynności nerek (np. proteinuria, zespół Fanconiego), pacjenta należy skierować do specjalisty nefrologa i można rozważyć dalsze badanie specjalistyczne (takie jak biopsja nerki).</p> <p>6) Jeśli wystąpi stałe, progresywne zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, którego nie można przypisać innym czynnikom, leczenie deferazyroksiem należy przerwać. Po ustaleniu przyczyny nieprawidłowych wartości prób czynnościowych wątroby lub po uzyskaniu prawidłowych wartości aktywności aminotransferaz, można rozważyć ostrożne wznowienie leczenia mniejszą dawką ze stopniowym zwiększaniem dawki.</p> <p>7) Nie zaleca się podawania dawek powyżej 40 mg/kg m.c.</p> <p><b>3. Sposób podawania</b></p> <p>Stosowanie doustne.</p> <p>Deferazyroks musi być przyjmowany raz na dobę na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia.</p> <p>Tabletki należy rozpuścić celem uzyskania jednolitej zawiesiny w szklance wody, soku pomarańczowego lub jabłkowego (100 do 200 ml). Po spożyciu zawiesiny wszelkie resztki leku należy ponownie rozpuścić w niewielkiej ilości wody lub soku i wypić.</p> <p>Tabletek nie należy żuć ani połykać w całości.</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu</b></p> <p>1) ocena podmiotowa i przedmiotowa;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) parametry biochemiczne krwi:</p>

Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>a) stężenie elektrolitów,  b) aktywność aminotransferaz,  c) stężenie bilirubiny,  d) stężenie kreatyniny w surowicy krwi (dwukrotnie);</p> <p>4) klirens kreatyniny lub GFR;  5) stężenia żelaza, stężenie ferrytyny, stężenie transferyny, saturacja transferyny, całkowita zdolność wiązania żelaza.  6) badanie ogólne moczu;  7) EKG;  8) badanie okulistyczne (w tym badanie dna oka);  9) badanie kardiologiczne obejmujące echokardiografię;  10) badanie słuchu (audiogram).</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b>  Należy w sposób ciągły monitorować ilość przetoczonego koncentratu krwinek czerwonych.</p> <p><b>2.1 Badania wykonywane w trakcie leczenia</b></p> <p>1) badanie podmiotowe i przedmiotowe:  2) morfologia krwi z rozmazem - co 1 miesiąc;  3) parametry biochemiczne krwi - co 2 tygodnie w trakcie pierwszego miesiąca leczenia, następnie co 1 miesiąc;  a) elektrolity,  b) aktywność aminotransferaz,  c) stężenie bilirubiny,  4) stężenie ferrytyny-co 1 miesiąc;  5) stężenie kreatyniny w surowicy - co 1 tydzień w trakcie pierwszego miesiąca leczenia, a także po każdej modyfikacji sposobu prowadzenia terapii za pomocą deferazyroksu, a następnie co 1 miesiąc;  6) klirens kreatyniny lub GFR w surowicy-co 1 tydzień w trakcie pierwszego miesiąca leczenia lub po modyfikacji leczenia deferazyroksu, następnie co 1 miesiąc;  7) badanie ogólne moczu - co 1 miesiąc;  8) kontrola dodatkowych wskaźników czynności kanalików nerkowych - w razie potrzeby;  9) EKG-co 6 miesięcy;  10) badanie okulistyczne (w tym badanie dna oka) - co 1 rok;  11) badanie słuchu (audiogram)-co 1 rok;  12) badanie kardiologiczne obejmujące echokardiografię - co 1 rok;</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	Nie przedstawiono

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych w leczeniu stanów nadmiernego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi stosuje się deferoksaminę, deferazyroks oraz deferypron. Zalecenia odnośnie terapii chelatującej żelazo różnią się w zależności od schorzeń, których dotyczą.

Najwięcej wytycznych odnaleziono dla leczenia obciążenia żelazem w zespołach mielodysplastycznych. Zgodnie z nimi zaleca się terapię z użyciem deferoksaminy lub deferazyroksu, deferypron nie jest zwykle zalecany ze względu na niewielkie doświadczenie dotyczące jego stosowania oraz niekorzystny profil toksyczności hematologicznej (możliwość rozwoju granulopenii lub agranulocytozy). W wytycznych polskich z 2010 rekomenduje się DFO w I linii leczenia a w przypadku, gdy nie można zastosować deferoksaminy lub jeśli wystąpi nietolerancja, lub brak efektów leczenia - DSX (II linia). W niektórych wytycznych zaleca się jednak stosowanie DSX w I linii a DFO dopiero po niepowodzeniu terapii DSX.

W leczeniu obciążenia żelazem w talasemii, w I linii leczenia stosuje się zwykle DFO. DSX zalecany jest zwykle w II linii, chociaż niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania go także w I linii leczenia



obok DFO. Stosowanie DFP należy rozważyć w przypadku niepowodzenia terapii standardowej lub u pacjentów z zaburzeniami czynności serca z powodu nadmiaru żelaza.

U pacjentów po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych zaleca się flebotomię, ewentualnie w skojarzeniu z DFO, a w przypadku, gdy nie można przeprowadzić flebotomii (pomimo stosowania czynników stymulujących erytropoezę w ciągu 3-6 miesięcy po przeszczepie), DFO lub DSX.

Z kolei w anemii plastycznej zaleca się DFO a w przypadku, gdy leczenie DFO jest nieodpowiednie lub przeciwwskazane - DSX. Nie zaleca się stosowania DFP ze względu na stosunkowo dużą częstość występowania agranulocytozy. W anemii sierpowatokrwinkowej stosuje się DFO oraz DSX, DFP nie ma wskazań w leczeniu SCA.

Przedstawiono głównie najświeższe rekomendacje kliniczne, w tym polskie, europejskie i amerykańskie.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, 2010	Wytyczne dotyczą leczenia przeładowania żelazem spowodowanego przetaczaniem KKCz u chorych na zespoły mielodysplastyczne. Zalecane są następujące leki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>deferoksamina</b> w I linii leczenia,</li> <li>• <b>deferazyroks</b> (II linia), gdy nie można zastosować deferoksaminy w 12. godzinnej infuzji lub jeśli wystąpi nietolerancja lub brak efektów leczenia.</li> </ul> Deferypron nie jest zalecany u chorych na MDS, może spowodować rozwój granulopenii lub agranulocytozy.
	Warzocha, 2010	U pacjentów z MDS z obecnością del(5q) w leczeniu obciążenia żelazem stosuje się <b>deferoksaminę</b> (stała chelatacja).
Świat	MDS Foundation, 2007	W leczeniu obciążenia żelazem w MDS stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>deferazyroks, deferoksaminę, deferypron.</b></li> </ul> Wybór leku jest uzależniony od decyzji lekarza, który powinien wziąć pod uwagę dostępność i koszt poszczególnych preparatów. Flebotomia jest preferowana u pacjentów z dobrymi rokowaniami ponad rok po przeszczepie komórek macierzystych (SCT), z prawidłowym, stabilnym poziomem hemoglobiny.
	Thalasemia International Federation, 2008	W leczeniu obciążenia żelazem związanego z przetaczaniem krwi u chorych na talasemię stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>deferoksaminę</b> s.c. lub i.v.,</li> <li>• <b>deferypron</b> (II linia leczenia, gdy nie można zastosować DFO lub leczenie DFO jest nieefektywne),</li> <li>• <b>deferazyroks</b> [u dzieci &gt; 2 r.ż. (FDA), &gt; 6 r.ż. (EMEA)],</li> <li>• <b>leczenie skojarzone</b> – DFO + DFP (u pacjentów u których stężenie żelaza w organizmie lub sercu nie jest kontrolowane za pomocą monoterapii DFO lub DFP lub w obecności poważnej choroby serca).</li> </ul>
Austria	MDS Platform of the Austrian Society of Haematology and Oncology, 2008	W leczeniu przeciążenia żelazem w MDS zalecane są: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>deferoksamina</b> – I linia leczenia,</li> <li>– <b>deferazyroks</b> – II linia leczenia, w przypadku braku tolerancji lub odpowiedzi na leczenie DFO, pod warunkiem prawidłowego funkcjonowania nerek,</li> <li>– <b>deferypron</b> i inne leki eksperymentalne – III linia leczenia, w przypadku braku tolerancji na leczenie DSX, nieskuteczności lub poważnych działań niepożądanych (związanych z funkcją nerek) po zastosowaniu DSX lub u chorych ze stwierdzonym upośledzeniem funkcjonowania nerek.</li> </ul>
Francja	Prescrire, 2007	W leczeniu przeciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>deferoksamina</b> – I linia</li> <li>– <b>deferypron</b> – II linia</li> <li>– <b>deferazyroks</b> – III linia</li> </ul>
Hiszpania	Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, 2012	W leczeniu obciążenia żelazem w MDS lekiem z wyboru jest <b>deferazyroks</b> , ponieważ jest skutecznym doustnym chelatorem o dobrze poznanej toksyczności dla nerek, skóry i przewodu pokarmowego oraz istnieje rozległe doświadczenie kliniczne dotyczące jego stosowania. Stosowanie <b>deferoksaminy</b> jako terapii alternatywnej jest uciążliwe ze względu na brak przestrzegania zaleceń terapeutycznych (adherence). <b>Deferypron</b> nie jest zalecany w MDS ze względu na niewielkie doświadczenie dotyczące jego stosowania oraz jego profil toksyczności hematologicznej. Brakuje dowodów dotyczących skojarzonej terapii chelatującej w MDS.
	The Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) and the Spanish Society of Blood Transfusion (SETS), 2012	<b>Deferoksamina</b> – pacjenci z obciążeniem żelazem powyżej 3 r.ż i starsi (FDA i EMEA) <b>Deferazyroks</b> – I linia leczenia u pacjentów > 6 r. ż. oraz II linia leczenia u pacjentów powyżej 2 r.ż (FDA i EMEA) <b>Deferypron</b> – II linia leczenia pacjentów z ciężką postacią talasemii w wieku 10 lat lub starszych, u których stosowanie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie (EMEA)
Holandia	Dutch Institute for Healthcare Improvement, 2011	W leczeniu wtórnej hemochromatozy zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>deferoksaminę</b> jako lek pierwszego wyboru,</li> <li>– <b>deferypron</b> w przypadku akumulacji żelaza w sercu, ewentualnie w połączeniu z DFO,</li> <li>– <b>deferazyroks</b>, gdy pacjent nietoleruje DFO i DFP lub w przypadku niskiego compliance, skutkującego w niedostateczną chelatacją żelaza.</li> </ul>
Japonia	National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes in Japan, 2008	Wytyczne dotyczą pacjentów zależnych od transfuzji z pierwotnym (MDS, anemia aplastyczna, pierwotna mielofibroza, aplazja czysto czerwonokrwinkowa itd.) lub wtórnym defektem szpiku kostnego. <b>Flebotomia</b> nie jest wskazana u pacjentów z defektem szpiku kostnego. W leczeniu obciążenia żelazem stosuje się leki chelatujące – <b>DFO, DSX</b> .

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

Kanada	Alberta Health Service, 2009	W MDS w leczeniu obciążenia żelazem stosuje się terapię chelatującą z użyciem: – <b>deferoksaminy</b> s.c. lub i.v., – <b>deferazyroksu</b> p.o.
	Anemia Institute for Research & Education, Thalassemia Foundation of Canada, 2009	W leczeniu obciążenia żelazem w talasemii zaleca się: – <b>deferoksaminę</b> s.c. lub i.v. w I linii, – <b>deferazyroks</b> p.o. w II linii, gdy terapia DFO nieskuteczna, nietolerowana, brak compliance. Deferypron nie zarejestrowany w Kanadzie, ale powinien być wzięty pod uwagę u chorych u których leczenie DFO i DSX jest przeciwwskazane lub nieskuteczne; należy również rozważyć leczenie w skojarzeniu z DFO w szczególnych sytuacjach jak np. kardiomiopatia. Flebotomia – u chorych po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych z lub bez terapii chelatującej.
	Canadian consensus guideline, 2008	W leczeniu obciążenia żelazem w MDS zaleca się: – <b>deferoksaminę</b> s.c. lub i.v., – <b>deferazyroks</b> p.o. Flebotomia jest zalecana w pojedynczych przypadkach.
USA	American Association for the Study of Liver Disease, 2011	Terapia chelatująca z zastosowaniem <b>deferoksaminy</b> lub <b>deferazyroksu</b> w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem u pacjentów z zespołami <b>dyserytropoetycznymi</b> lub <b>chroniczną niedokrwistością hemolityczną</b> .
	Children's Hospital & Research Center Oakland, 2012	W talasemii stosuje się: – <b>deferoksaminę</b> s.c. lub i.v. (ograniczona skuteczność), – <b>deferazyroks</b> p.o., – <b>deferypron</b> – zgodnie z FDA w leczeniu chorych, u których standardowa terapia chelatująca nie jest skuteczna, należy rozważyć w szczególnych przypadkach jak kardiomiopatia, Można rozważyć <b>terapię skojarzoną (DFO z DFP lub DSX)</b> : – DFO/DSX – podwyższony poziom żelaza w sercu bez dysfunkcji serca (sygnał w obrazach T2* < 20 ms), – <b>DFO/DFP</b> ewentualnie <b>DFO/DSX</b> – kardiomiopatia indukowana żelazem, sygnał w obrazach T2* < 20 ms lub < 10 ms bez kardiomiopatii. U pacjentów po <b>przeszczepie komórek hematopoetycznych</b> wskazana jest <b>flebotomia</b> a gdy nie może być przeprowadzona <b>DFO</b> .
	Fanconi Anemia Research Fund, 2008	W leczeniu obciążenia w anemii Fanconi'ego stosuje się: – <b>deferoksaminę s.c. lub i.v.</b> , – <b>deferazyroks</b> – flebotomię u chorych po przeszczepie szpiku. Deferypron nie jest zarejestrowany w USA.
	Fred Hutchinson Cancer Research Center and Seattle Cancer Care Alliance, 2012	W leczeniu przeciążenia żelazem po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych zaleca się: – <b>flebotomia ± DFO</b> – zawartość żelaza w wątrobie > 15 000 µg/g s.m., zawartość żelaza w szpiku kostnym: bardzo wysoka, – <b>flebotomię w I linii</b> – zawartość żelaza w wątrobie: 7 000-15 000 µg/g s.m., zawartość żelaza w szpiku kostnym: umiarkowanie wysoka od do wysokiej, – <b>deferazyroks, deferoksaminę</b> w przypadku gdy nie można przeprowadzić flebotomii pomimo stosowania czynników stymulujących erytropoezę w ciągu 3-6 miesięcy po przeszczepie, zawartość żelaza w wątrobie: 7 000-15 000 µg/g s.m., zawartość żelaza w szpiku kostnym: umiarkowanie wysoka od do wysokiej.
	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2013	W leczeniu przeciążenia żelazem w MDS stosuje się: – <b>deferazyroks p.o.</b> (nie należy stosować u pacjentów z niskim klirensiem kreatyniny (<40 ml/min), – <b>deferoksaminę s.c.</b>
Wielka Brytania	British Committee for Standards in Haematology, 2009	U pacjentów z anemią aplastyczną w leczeniu obciążenia żelazem zalecane są: – <b>deferoksamina</b> s.c. lub i.v. jeśli zastosowanie leku w formie s.c. źle tolerowane, a chory ma założony centralny cewnik żylny, – <b>deferazyroks</b> p.o. w przypadku, gdy leczenie DFO jest nieodpowiednie lub przeciwwskazane. <b>Nie zaleca</b> się stosowania <b>deferypronu</b> u pacjentów z anemią aplastyczną ze względu na stosunkowo dużą częstość występowania agranulocytozy.
	British Committee for Standards in Haematology, 2012	Terapia chelatująca żelazo nie jest rutynowo zalecana w pierwotnej mielofibrozii.

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

	<b>Merseyside and Cheshire Cancer Network, Haematology Clinical Network Group, 2012</b>	Terapia chelatująca żelazo w MDS: – <b>deferoksamina</b> s.c. – I linia, – <b>deferazyroks</b> p.o. – II linia.
	<b>North of England Cancer Network, 2011</b>	W leczeniu obciążenia żelazem w MDS stosuje się: – <b>deferazyroks</b> p.o. (niewskazany, gdy szacowany klirens kreatyniny <60ml/min), – <b>deferoksaminę</b> s.c. lub i.v. (nietolerancja i/lub oporność na DSX). Deferypron nie jest wskazany u pacjentów z MDS.
	<b>North Trent Cancer Network, 2009</b>	Leczeniu obciążenia żelazem u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• talasemią: – <b>deferoksaminę</b> w I linii; – <b>deferazyroks</b> w II linii, w przypadku nietolerancji DFO i prawidłowej funkcji serca; – <b>deferypron lub leczenie skojarzone z DFO</b>, w przypadku nietolerancji DFO i nieprawidłowej funkcji serca z obciążeniem serca żelazem</li> <li>• MDS i innymi anemiami: – <b>deferoksaminę</b> w I linii leczenia – <b>deferazyroks</b> w II linii, w przypadku gdy leczenie DFO jest nieodpowiednie lub przeciwwskazane. Należy rozważyć stosowanie <b>deferypronu</b> (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z DFO) u pacjentów z zaburzeniami czynności serca z powodu nadmiaru żelaza.</li> </ul>
	<b>Sickle Cell Society, 2008</b>	W leczeniu obciążenia żelazem w anemii sierpowato krwinkowej stosuje się <b>deferoksaminę</b> (s.c.) oraz <b>deferazyroks</b> (p.o.). Deferypron nie ma wskazań w leczeniu SCA, jednak jeśli chory rozpoczyna terapię chelatującą od tego leku powinno to być jasno udokumentowane, a chory powinien być świadomy, że lek który stosuje nie jest wskazany w leczeniu tego schorzenia.
	<b>United Kingdom Thalassaemia Society, 2008</b>	W leczeniu przeciążenia żelazem w talasemii stosuje się: – <b>deferoksaminę</b> s.c., i.m. lub i.v. – I linia, – <b>deferazyroks</b> p.o. – I linia, – deferypron – II linia, brak tolerancji lub efektywności leczenia z użyciem DFO.
<b>Włochy</b>	<b>Italian Society of Hematology, 2008</b>	W leczeniu obciążenie żelazem u pacjentów z ciężką postacią talasemii i powiązanymi zaburzeniami zaleca się: – <b>deferoksaminę</b> – I linia leczenia u pacjentów < 6 r. ż.; – <b>deferazyroks</b> – II linia leczenia, w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności DFO, co wyklucza jej stosowanie; – <b>deferypron</b> – III linia leczenia, w przypadku nietolerancji lub oporności na leczenie DSX.
	<b>Italian Society of Hematology, 2010</b>	Ze względu na udowodnioną skuteczność, podanie doustne oraz korzystną farmakokinetykę <b>deferazyroks</b> jest lekiem pierwszego wyboru w terapii chelatującej żelazo w MDS. Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją terapii DSX powinny być leczeni <b>deferoksaminą</b> .

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami, w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	Desferal (deferoksamina) – stosowana u 20% pacjentów Brak leczenia – stosowana u 80% pacjentów	Brak leczenia i Desferal (deferoksamina)	Deferoksamina	Brak skutecznych metod, Deferoksamina jest uciążliwa w stosowaniu i mało skuteczna	Deferoksamina

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatnoś ci	Dopłata świadczenia biocy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy</b>										
Deferazyroxum	Exjade, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg	28 tabl.	5909990613021	1112.0, Deferazyroks	1508,97	1599,51*	1599,51	B.49. LECZENIE DOUSTNE STANÓW NADMIARU ŻELAZA W ORGANIZMIE (ICD-10 E.83.1)	bezpłatnie	0
Deferazyroxum	Exjade, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg	28 tabl.	5909990613045		3017,91	3198,98*	3198,98		bezpłatnie	0

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Komparatorem dla deferazyroksu, w analizie klinicznej oraz ekonomicznej, będzie ██████████. W zależności od wytycznych deferazyroks może być stosowany wymiennie z ██████████ w I linii leczenia lub w II linii leczenia dopiero po niepowodzeniu leczenia ██████████ lub występowaniu przeciwwskazań do podawania ██████████.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
██████████ ██████████ ██████████	██████████	Zgodnie z zapisami programu lekowego deferazyroks powinien być stosowany u osób z przeciwwskazaniami do stosowania ██████████ w związku z czym nie powinny one stanowić wzajemnie dla siebie alternatywy. Niemniej jednak światowe wytyczne zalecają również stosowanie deferazyroksu w I linii leczenia, obok ██████████. Deferopyron wymieniany jest przez światowe wytyczne jako lek III rzutu i nie jest zarejestrowany w Polsce. Flebotomia nie jest rutynowo wykonywaną procedurą. W związku z powyższym ██████████ wydaje się być najlepszym dostępnym komparatorem w obliczu braku innej refundowanej alternatywy.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu zidentyfikowano ██████████ przeglądów systematycznych. W trakcie wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego w Agencji nie odnaleziono innych przeglądów systematycznych niż te umieszczone w AKL wnioskodawcy.

Zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne *Meerpohl 2012a*, *Meerpohl 2012b*, *Meerpohl 2010* opublikowane przez Cochrane Collaboration i dotyczące odpowiednio populacji pacjentów z talasemią, anemią sierpowatokrwinkową i zespołami mielodysplastycznymi. Badania RCT odnalezione w ramach w/w przeglądów systematycznych pokrywają się z tymi zidentyfikowanymi w przeglądzie wnioskodawcy. Dla pacjentów z talasemią wykazano brak przewagi DSX nad DFO w sytuacji, gdy stosowane są standardowe dawki obydwu leków. Niemniej jednak uznano, że DSX stanowi istotną alternatywę dla DFO w leczeniu chorych na talasemię oraz inne wtórne schorzenia wynikające z występowania obciążenia żelazem, w przypadku nietolerancji lub braku odpowiedniego *compliance* związanego ze stosowaniem DFO (*Meerpohl 2012a*). Dla pacjentów z anemią sierpowatokrwinkową stwierdzono podobną skuteczność DSX i DFO (a właściwie: nie stwierdzono przewagi DSX w zakresie obniżania stężenia żelaza w wątrobie oraz ferrytyny w surowicy krwi ponieważ w jedynym zidentyfikowanym badaniu RCT dla tej populacji pacjentów (*Vichinsky 2006*) hipotezą badawczą jest hipoteza typu *superiority*), jednakże zaznaczono, że dowody skuteczności są ograniczone. (*Meerpohl 2012b*). Wykazano natomiast przewagę DSX nad DFO w zakresie komfortu i satysfakcji z leczenia oraz chęci kontynuowania terapii. Dla pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi nie odnaleziono jakichkolwiek badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo DSX (*Meerpohl 2010*).

W przeglądach *Maggio 2011*, *Lucania 2011*, *McLeod 2009* interwencją ocenianą było również stosowanie kombinacji leków chelatujących oraz ocena skuteczności DFP i DFO, które nie są przedmiotem niniejszej analizy. W związku z powyższym uwzględniono jedynie wyniki dotyczące skuteczności DSX. Dane z odnalezionych badań klinicznych sugerują porównywalną skuteczność DSX w dawce 20 mg/kg/dzień do DFO w zakresie redukcji wartości LIC, oraz przewagę DFO nad DSX w dawce 30 mg/kg/dzień w zakresie redukcji stężenia ferrytyny w surowicy krwi u pacjentów z anemią sierpowatokrwinkową i talasemią. Ponadto, zwrócono uwagę na korzystny krótkoterminowy profil bezpieczeństwa DSX oraz brak odpowiednich danych co do długoterminowego stosowania DSX. Podobne wnioski można wysnuć na podstawie przeglądów *Silva 2009* oraz *Lindsey 2007*.



Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną deferazyroksu w leczeniu nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																
<p><b>Meerpohl 2012a</b></p> <p>Źródła finansowania: The Cochrane Collaboration</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu u chorych z talasemią i przeciążeniem żelazem.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> w zależności od źródła: Do 24.06.2010: MEDLINE, EMBASE, EBMR, Biosis Previews, Web of Science, Derwent Drug File, XTOXLINE, rejestry badań klinicznych: www.controlledtrials.com, www.clinicaltrials.gov, www.who.int/ictpr/en/ do 24.06.2010; Do 03.11.2011: Group's Haemoglobinopathies Trials Register</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy na talasemię, bez względu na wiek, postać choroby i miejsce terapii, którzy otrzymali wielokrotne transfuzje krwi w przeszłości, bądź którzy otrzymują regularne transfuzje krwi obecnie, co wywołało przeciążenie żelazem (zdefiniowane jako stężenie ferrytyny powyżej 1 000 µg/l w co najmniej 2 pomiarach)</p> <p><b>Interwencja:</b> DSX</p> <p><b>Komparatory:</b> DFO, DFP</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•śmiertelność ogólna;</li> <li>•zmniejszenie uszkodzenia narządów, związanego z ekspozycją na działanie Fe;</li> <li>•zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>•stężenie żelaza w wątrobie;</li> <li>•działania niepożądane;</li> <li>•satysfakcja chorego z leczenia;</li> <li>•koszty leczenia w rocznym horyzoncie czasowym</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> grupa PLC 7-12 dni; grupa DFO 52 tyg.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 4 badania (<i>Galanello 1999; Nisbet-Brown 2001; Cappellini 2005b; Piga 2002</i>)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> przedstawiono tylko te wyniki efektywności i bezpieczeństwa, które były wynikiem metaanalizy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Badania</th> <th>RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Śmiertelność</td> <td rowspan="6">Cappellini 2005b Piga 2002</td> <td>0,33 (0,03; 3,12)</td> </tr> <tr> <td>Poziom kreatyniny powyżej normy</td> <td>2,57 (1,88; 3,51)</td> </tr> <tr> <td>Agranulocytoza</td> <td>0,0 (0,0; 0,0)</td> </tr> <tr> <td>Utrata słuchu</td> <td>1,12 (0,41; 3,05)</td> </tr> <tr> <td>Schorzenia soczewki</td> <td>0,39 (0,08; 2,00)</td> </tr> <tr> <td>Przerwanie leczenia</td> <td>1,19 (0,62; 2,29)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Uznano, że DSX stanowi ważną alternatywę w leczeniu chorych na talasemię oraz inne wtórne schorzenia wynikające z obciążenia żelazem. Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że DSX nie jest lepszy od DFO jeśli przyjęty zostanie standardowy rekomendowany wskaźnik dla dawki (1 mg dla DSX do 2 mg dla DFO), niemniej podobna skuteczność zależy od wielkości dawki DSX w porównaniu z DFO. Wyniki skuteczności w dłuższym okresie obserwacji wskazują na porównywalne wyniki osiągnięte przy zastosowaniu tych leków, jednak korzyści z leczenia DFO powinny zostać potwierdzone. Dane dotyczące bezpieczeństwa, szczególnie częstości występowania rzadkich toksyczności oraz długookresowe wyniki bezpieczeństwa w dalszym ciągu są ograniczone. Uznano, że mimo to deferazyroks powinien być oferowany jako alternatywa terapeutyczna wszystkim chorym na talasemię, którzy albo nie tolerują leczenia z zastosowaniem DFO albo nie stosują się podczas stosowania DFO do zaleceń. W opinii autorów przeglądu dane są niewystarczające do wydania ogólnej rekomendacji dotyczącej DSX w pierwszej linii leczenia. Jeśli chory preferuje stosowanie deferazyroksu może on zostać zastosowany w pierwszej linii leczenia u pojedynczych chorych po szczegółowej dyskusji z nimi na temat potencjalnych korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem.</p>	Punkt końcowy	Badania	RR (95% CI)	Śmiertelność	Cappellini 2005b Piga 2002	0,33 (0,03; 3,12)	Poziom kreatyniny powyżej normy	2,57 (1,88; 3,51)	Agranulocytoza	0,0 (0,0; 0,0)	Utrata słuchu	1,12 (0,41; 3,05)	Schorzenia soczewki	0,39 (0,08; 2,00)	Przerwanie leczenia	1,19 (0,62; 2,29)
Punkt końcowy	Badania	RR (95% CI)																	
Śmiertelność	Cappellini 2005b Piga 2002	0,33 (0,03; 3,12)																	
Poziom kreatyniny powyżej normy		2,57 (1,88; 3,51)																	
Agranulocytoza		0,0 (0,0; 0,0)																	
Utrata słuchu		1,12 (0,41; 3,05)																	
Schorzenia soczewki		0,39 (0,08; 2,00)																	
Przerwanie leczenia		1,19 (0,62; 2,29)																	
<p><b>Meerpohl 2012b*</b></p> <p>Źródła finansowania:</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu u chorych z anemią sierpowatokrwinkową i przeciążeniem żelazem.</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (bez względu na wiek, postać choroby), którzy otrzymywali w przeszłości powtarzające się transfuzje KKCz lub, u których stężenie ferrytyny było wyższe niż 1 000 µg/l w trakcie przy najmniej dwóch</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 1 badanie RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> wyniki z badania <i>Vichinsky 2007</i> (patrz: 3.3.2)</p>																

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

<p>The Cochrane Collaboration</p>	<p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> w zależności od źródła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Do 22.06.2009 r.: MEDLINE, EMBASE, EBMR, Biosis Previews, Web of Science, Derwent Drug File, XTOXLINE, rejestry badań klinicznych www.controlled-trials.com; www.clinicaltrials.gov; www.who.int./ictrp/en/</li> <li>•Do 06.04.2010 r.: Cystic Fibrosis &amp; Genetic Disorders Group's Haemoglobinopathies Trials Register</li> </ul>	<p>przeprowadzonych badań;</p> <p><b>Interwencja:</b> DSX</p> <p><b>Komparatory:</b> DFO, DFP, PLC</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•śmiertelność ogólna;</li> <li>•zmniejszenie uszkodzenia narządów, związanego z ekspozycją na działanie Fe;</li> <li>•zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>•stężenie żelaza w wątrobie;</li> <li>•działania niepożądane;</li> <li>•satisfakcja chorego z leczenia;</li> <li>•koszty leczenia w rocznym horyzoncie czasowym</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane</p>	<p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Deferazyroks wydaje się być lekiem tak samo skutecznym jak deferoksamina. Niemniej dowody dotyczące skuteczności (szczególnie w odniesieniu do punktów końcowych istotnych klinicznie) są ograniczone. Deferazyroks charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w krótkim okresie obserwacji, jednak okres obserwacji, dla którego analizowano dane jest zbyt krótki, żeby wnioskować o działaniach niepożądanych występujących w czasie długotrwałej terapii i uniemożliwia stwierdzenie, że jest to lek całkowicie bezpieczny. W badaniach klinicznych konieczne jest przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji, jak również dokonanie oceny częstości występowania rzadszych działań/zdarzeń niepożądanych.</p>
<p><b>Maggio 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Italian Ministry of Health, Italian Foundation for the Cure of Thalassaemia "Leonardo Giambone"</p>	<p><b>Cel:</b> Przegląd systematyczny oceniających skuteczność związków chelatujących żelazo u pacjentów z talasemią major zależną od transfuzji.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do lipca 2010</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z talasemią major bez względu na wiek</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•DFO vs PLC lub inna droga podania DFO</li> <li>•DFP vs DFO</li> <li>•DFX vs DFO</li> <li>•Terapia skojarzona (DFO+DFP) vs DFP lub DFO w monoterapii</li> <li>•Terapia sekwencyjna DFP – DFO vs DFP lub DFO w monoterapii</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- frakcja wyrzutowa LVEF;</li> <li>- poziom LIC;</li> <li>- poziomu żelaza w sercu na podstawie rezonansu magnetycznego T<sub>2</sub>;</li> <li>- zmiana stężenia ferrytyny (jako wartość końcowa względem wartości początkowej);</li> <li>- poziom wydalonego żelaza w moczu.</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p>	<p><b>Włączone badania:</b> 16 RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> wyn ki dotyczące porównania DFX vs DFO na podstawie Cappellini 2006 (patrz: 3.3.2)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>W ramach przeglądu dokonano oceny efektywności DFO, DFP oraz DSX w leczeniu chorych na talasemię major.</p> <p>Do badaniach zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego włączono łącznie 1 520 chorych. Tylko w 7,4% badań nie stwierdzono błędów metodycznych (<i>bias</i>). Badania oceniono w skali GRADE jako badania niskiej jakości.</p> <p>Wykazano podwyższone stężenia ferrytyny w czasie terapii DSX w dawkach 5, 10 i 20 mg/kg względem grup poddanych leczeniu DFO (odpowiednio p&lt;0,00001, p&lt;0,00001 oraz p=0,002). W przypadku stosowania DSX w dawce 30 mg/kg nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do DFO (p=0,07).</p> <p><u>Wniosek ogólny z przeglądu:</u> uzyskane wyn ki nie wskazują na przewagę żadnego z chelatorów. Wykazano znaczne ryzyko błędów metodycznych, w związku z czym potrzebne są badania z większą liczbą uczestników oraz dłuższym okresem obserwacji.</p>



## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

		<p>- chorzy z inną postacią talasemii, bądź przewlekłą niedokrwistością wymagającą transfuzji krwi;</p> <p>- artykuły wstępne, listy redakcyjne, opinie, badania na przypadkach, badania cross-over, badania nierandomizowane, badania quasi-randomizowane, publikacje w języku innym niż angielski.</p>	
<p><b>Lucania 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p><b>Cel:</b> Przedstawienie i porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów leczenia lekami chelatującymi u chorych z anemią sierpowatokrwinkową.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do lutego 2011</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z SCA lub podwójna heterozygota w połączeniu z sierpowato krwinkowością/beta talasemią</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.DFO s.c. lub i.v.</li> <li>2.DFP vs DFO</li> <li>3.DFX vs DFO</li> <li>4.Terapia złożona DFX+DFP</li> </ol> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>- zmiana poziomu LIC;</li> <li>- zmiana LVEF;</li> <li>- zmiana poziomu żelaza w sercu;</li> <li>- poziom wydalonego żelaza w moczu;</li> <li>- całkowite wydalanie żelaza;</li> <li>- całkowity poziom wchłoniętego żelaza;</li> <li>- działania niepożądane;</li> <li>- zakończenie udziału w badaniu.</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane, kohortowe, opisy przypadków*, analizy kosztów-efektywności</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> - artykuł wstępny, listy redakcyjne, opinie, badania w których nie wyodrębniono wyników dla chorych z SCA, publikacje w języku innym niż angielski, przeglądy, opisy przypadków; badania cross-over.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 14 badań</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> wyniki z badań <i>Vichinsky 2007</i> i <i>Capellini 2010</i> (patrz: 3.3.2)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Skuteczność DSX w obniżaniu stężenia żelaza w wątrobie oraz stężenia ferrytyny w surowicy krwi została wykazana z poziomem dowodów B (dane pochodzą z pojedynczych badań randomizowanych bądź nierandomizowanych).</p> <p>DSX wydaje się być równie skuteczny jak DFO. Choć krótkoterminowe stosowanie DSX wskazuje na jego akceptowalny profil bezpieczeństwa, to jednak zbyt krótki okres obserwacji, w dostępnych badaniach klinicznych, nie pozwala wykluczyć występowania zdarzeń niepożądanych przy długoterminowym stosowaniu DSX.</p>
<p><b>Meerpohl 2010</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> The Cochrane Collaboration</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dla doustnego stosowania deferazyroksu u chorych z zespołami mielodysplastycznymi</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 06. 2010</p> <p><b>Źródła:</b> MEDLINE, EMBASE, The</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z zespołami mielodysplastycznym (MDS) niezależnie od wieku oraz rodzaju MDS; otrzymujący co najmniej 2 transfuzje KKCz w ciągu miesiąca lub poziom ferrytyny powyżej 1 000 µg/l w co najmniej 2 pomiarach</p> <p><b>Interwencja:</b> DSX</p> <p><b>Komparatory:</b> DFO, DFP, PLC</p>	<p><b>Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.</b></p> <p>W wyniku wykonanego przeglądu nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo DSX u pacjentów cierpiących na zespoły mielodysplastyczne.</p>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

	<p>Cochrane Library, Biosis Previews, Web of Science, Derwent Drug File, XTOXLINE, rejestry badań klinicznych: Current Controlled Trials: <a href="http://www.controlled-trials.com">www.controlled-trials.com</a>, ClinicalTrials.gov: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>, ICTRP: <a href="http://www.who.int/ictcp/en/">www.who.int/ictcp/en/</a></p>	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżywalność ogólna;</li> <li>• zmniejszenie uszkodzenia narządów, związanego z ekspozycją na działanie Fe;</li> <li>• zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>• stężenie żelaza w wątrobie;</li> <li>• działania niepożądane;</li> <li>• satysfakcja chorego z leczenia;</li> <li>• koszty leczenia w rocznym horyzoncie czasowym</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane</p>	
<p><b>McLeod 2009</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b/d</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej i kosztowej terapii deferazyroksiem u chorych z przewlekłą niedokrwistością i przeciążeniem żelazem</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 03.2007</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z przewlekłą niedokrwistością wymagający transfuzji krwi</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DSX vs DFO</li> <li>2. DFP vs DFO</li> <li>3. DFO+DFP vs DFO, DFP w monoterapii</li> </ol> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>- zmiana poziomu żelaza w wątrobie (LIC);</li> <li>- zmiana poziomu żelaza w sercu;</li> <li>- ocena funkcjonowania serca;</li> <li>- wydalenie żelaza z moczem;</li> <li>- poziom żelaza w osoczu;</li> <li>- poziom transferyny;</li> <li>- wysycenie transferyny;</li> <li>- jakość życia;</li> <li>- stosowanie się do zaleceń;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania randomizowane;</li> <li>- badania porównujące deferazyroks z placebo, z innym lekiem chelatującym (deferoksamina, deferypron), uwzględniano również badania w których deferoksamina i deferypron stosowano w terapii skojarzonej;</li> <li>- badania oceniające zmianę stężenia ferrytyny, zmianę poziomu żelaza w wątrobie (LIC), zmianę poziomu żelaza w sercu (obraz T2*), jakość życia, bezpieczeństwo;</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b> 14 badań RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> na podstawie badań <i>Cappellini 2006, Piga 2006, Vichinsky 2007</i> (patrz: 3.3.2)</p> <p>Ze względu na wysoką heterogeniczność badań odstąpiono od przeprowadzania metaanalizy danych.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Dane z 2 odnalezionych badań klinicznych (<i>Cappellini 2006, Piga 2006</i>) u pacjentów z talasemią sugerują porównywalną skuteczność DSX w dawce 20 mg/kg/dzień do DFO pod względem redukcji wartości LIC. Natomiast w zakresie redukcji stężenia ferrytyny w surowicy krwi u pacjentów z SCA i talasemią skuteczniejsza wydaje się być DFO w porównaniu do DSX stosowanego w dawce 30 mg/kg/dzień.</p>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

		- włączano również pełne opracowania ekonomiczne porównujące 2 lub więcej leków chelatujących, w których oceniano koszty i konsekwencje;	
<p><b>Silva 2009</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b/d</p>	<p><b>Cel:</b> Odnalezienie publikacji naukowych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu w leczeniu przeciążenia żelazem.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> b/d</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z przeciążeniem żelazem</p> <p><b>Interwencja:</b> DSX</p> <p><b>Komparatory:</b> DFO</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na leczenie;</li> <li>- zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>- zmiana poziomu żelaza w wątrobie (LIC);</li> <li>- satysfakcja z leczenia;</li> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- analiza ekonomiczna</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> badania pierwotne, raporty HTA, przeglądy systematyczne</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 3 badania RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> na podstawie <i>Cappellini, Piga i Vichinsky</i> (patrz: 3.3.2); brak metaanalizy</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Aktualnie dostępne są 3 opublikowane badania kliniczne o niskiej jakości metodycznej, dotyczące oceny stosowania DSX względem DFO. Nie odnaleziono żadnych badań porównujących DSX z DFP. Pierwszorzędowym punktem końcowym w zidentyfikowanych badaniach było stężenie żelaza w wątrobie (w praktyce poziom żelaza oceniany jest poprzez pomiar stężenia ferrytyny w surowicy). Badania przeprowadzone z udziałem chorych na talasemię beta wskazują, że dawka DSX odpowiada połowie dawki DFO. U chorych na SCA deferazyroks nie jest bardziej skuteczny niż deferoksamina. W zidentyfikowanych badaniach DSX nie był oceniany u chorych na MDS. Zmiany poziomu ferrytyny w surowicy wydają się być korzystniejsze u chorych na talasemię beta i SCA, którzy byli leczeni DFO w porównaniu z DSX. Nie zidentyfikowano żadnego badania oceniającego stężenie żelaza w sercu u chorych leczonych DSX. Badania postmarketingowe dla DSX powinny przede wszystkim polegać na monitorowaniu niewydolności nerek, występowania cytopenii (agranulocytozy i trombocytopenii) oraz zaburzeń w obrębie żołądka i jelit, wątroby, nerek oraz krwi. Przy wyborze leku do terapii należy brać pod uwagę takie aspekty jak dowody z badań klinicznych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych leków, wpływ sposobu przyjmowania leku na stosowanie się chorego do planu terapeutycznego oraz aspekty kosztowe.</p>
<p><b>Lindsey 2007</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b/d</p>	<p><b>Cel:</b> Określenie mechanizmu działania, farmakokinetyki, skuteczności, bezpieczeństwa deferazyroksu u chorych z przeciążeniem żelazem związanym z transfuzjami krwi.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 02.2007</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z talasemią beta i przeciążeniem żelazem oraz wtórną hemosyderozą (po transfuzji krwi).</p> <p><b>Interwencja:</b> DSX</p> <p><b>Komparatory:</b> PLC, DFO</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- działania niepożądane;</li> <li>- wydalanie żelaza netto;</li> <li>- szybkość absorpcji;</li> <li>- pole pod krzywą stężeń;</li> <li>- wydalanie żelaza z moczem;</li> <li>- poziom LIC;</li> <li>- stężenie ferrytyny;</li> <li>- poziom żelaza w osoczu;</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b> 6 włączonych publikacji</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> na podstawie <i>Capellini 2006</i> i 5 badań I/II fazy; brak metaanalizy.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>W wyniku przeszukiwania literatury odnaleziono 5 badań I/II fazy oraz 1 badanie fazy III dotyczące stosowania DSX w populacji dzieci i dorosłych. Badania I/II fazy dotyczyły oceny farmakokinetyki i profilu bezpieczeństwa DSX i wykazały, że jest on lekiem relatywnie dobrze tolerowanym. działania niepożądane najczęściej raportowane w tych badaniach to zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz wysypka. Badanie III fazy włączone do analizy to otwarte badanie randomizowane, międzynarodowe dotyczące porównania DSX w dawkach od 5 do 30 mg/kg z DFO w dawkach od 20 do 60 mg/kg, 5 razy w tygodniu. W badaniu tym uczestniczyło łącznie 586 chorych na talasemię beta i stwierdzonym obciążeniem żelazem. Wykazano, że DSX i DFO charakteryzują się zbliżoną skutecznością, natomiast stosowanie DSX jest związane z większą częstością występowania działań niepożądanych. Autorzy wskazali, że deferazyroks jest pierwszym lekiem</p>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

		<ul style="list-style-type: none"><li>- poziom transferryny;</li><li>- wysycenie transferryny;</li><li>- zakończenie udziału w badaniu.</li></ul> <p><b>Metodyka:</b> badania kliniczne z udziałem ludzi</p>	stosowanym doustnie w leczeniu obciążenia żelazem w Stanach Zjednoczonych. Wydaje się być interwencją skuteczną i dobrze tolerowaną, niemniej jej skuteczność i bezpieczeństwo w dłuższych okresach obserwacji musi dopiero zostać zbadane.
--	--	--	---

\*w AKL wnioskodawcy umieszczona jest publikacja z roku 2010, nie mniej jednak wyniki są jednakowe jak w publikacji z roku 2012

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu w dawce 20-30 mg/kg m.c. z ██████████ w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji przeprowadzonych w ramach przeglądu systematycznego razem z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań dwuramiennych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu w porównaniu do ██████████ lub badań jednoramiennych oceniających skuteczność deferazyroksu.

W celu odnalezienia badań pierwotnych oraz doniesień wtórnych przeszukano:

- bazy danych: MEDLINE (via Ovid), EMBASE (via Ovid), The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination (CRD);
- rejestry badań klinicznych: CENTRAL, National Institutes of Health oraz Current Controlled Trials Register;
- strony internetowe: URPL, EMA, FDA.

W trakcie wyszukiwania w podstawowych bazach danych (Medline, Embase, Cochrane) zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej, interwencji badanej, interwencji kontrolnej, oraz metodyki badań. Przeszukiwanie stron internetowych oraz bazy CRD przeprowadzono z wykorzystaniem nazw substancji czynnej interwencji badanej oraz komparatora. W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych, których wyników zostały opublikowane bądź nie, oraz informacje dotyczące planowanych badań klinicznych.

Wyszukiwanie w AKL wnioskodawcy podzielone było na dwie części: pierwsze dotyczyło rozpoznań D56, D57, D61, D64, D55, D46 oraz D47.1 z datą ostatniego wyszukiwania 10 września 2012, oraz drugie dotyczące rozpoznania Z94.8 z datą ostatniego wyszukiwania 14 stycznia 2013. Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz danych oraz innych źródeł informacji medycznej zostały zbudowane poprawnie dla postawionego celu analizy. W trakcie wyszukiwania nie stosowano filtrów językowych, nie wprowadzono ograniczenia dotyczącego daty publikacji, pominięto również wyszukiwanie dla słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych. Wszystkie te założenia służyły zwiększeniu czułości strategii wyszukiwania i odnalezieniu wszelkich badań dla analizowanych interwencji. Nie stwierdzono niespójności w opisie wyszukiwania i selekcji publikacji przedstawionym w AKL wnioskodawcy, mogących świadczyć o błędach popełnionych w procesie wyszukiwania.

Wyszukiwanie kontrolne Agencji miało miejsce 22 lipca 2013 roku i obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne Medline (via PubMed) oraz Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Wyszukiwanie miało na celu potwierdzenie wyników wyszukiwania dokonanego przez wnioskodawcę oraz odnalezienie nowych badań, które spełniłyby kryteria włączenia/wykluczenia do przeglądu systematycznego, w tym doniesień opublikowanych po dacie złożenia wniosku. Z uwagi na ograniczenia czasowe strategia wnioskodawcy została odpowiednio zmodyfikowana, aby zwiększyć jej swoistość oraz zmniejszyć liczbę uzyskanych abstraktów. W wyniku wyszukiwania kontrolnego zidentyfikowane 2 publikacje opublikowane przed datą złożenia wniosku (Karimi 2012 oraz Nolte 2013) spełniające kryteria włączenia wnioskodawcy, a nie uwzględnione w analizie. Badania te zostały włączone do AKL przez wnioskodawcę na etapie uzupełnień do wymagań minimalnych. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, a opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające wszystkie kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, a także uwzględniające przynajmniej jeden, z wymienionych w tabeli poniżej, punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia. W kryteriach włączenia przedstawionych w AKL uwzględniono zarówno możliwość włączenia badań oceniających skuteczność kliniczną, jak również badań oceniających skuteczność praktyczną.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z przewlekłym obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji krwi powstałym w przebiegu niedokrwistości</li> <li>dorośli chorzy z przewlekłym obciążeniem żelazem, których poddano zabiegowi przeszczepienia tkanek</li> </ul> (włączane będą również badania dotyczące populacji obejmującej dorosłych oraz dzieci, jeśli dzieci nie stanowiły w badaniu znaczącej większości chorych (powyżej 50% chorych), w przypadku gdy dzieci stanowiły znaczącą większość chorych włączane będą tylko publikacje, w których przedstawiono wyniki w podziale na podgrupy dorosłych i dzieci);	niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy z pierwotnym obciążeniem żelazem	Należy mieć na uwadze, iż zgodnie z zapisami PL kwalifikowani będą pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia deferoksaminą. W związku z powyższym populacja zdefiniowana w kryteriach włączenia jest szersza od tej zdefiniowanej w PL.
Interwencja	deferazyroks w dawce 20-30 mg, chyba że w badaniu podano łączny wynik dla szerszego zakresu dawek;	inna niż wyżej wymieniona	Brak uwag
Komparatory			
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, zmiana poziomu żelaza w wątrobie, zmiana poziomu żelaza w sercu;</li> <li>zmiana poziomu ferrytyny oraz profil bezpieczeństwa;</li> </ul>	nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji, oraz metaanalizy;</li> <li>badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa),</li> <li>badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa),</li> <li>badania jedno i dwuramienne (w przypadku badań jednoramiennych włączane będą tylko takie, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych; w przypadku braku badań „head-to-head” włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy niesystematyczne (nie spełniające kryteriów Cook' a)</li> <li>opisy pojedynczych przypadków, opracowania poglądowe,</li> <li>publikacje z poważnymi ograniczeniami metodyki, które w znaczący sposób wpływają na wiarygodność wyników,</li> </ul>	Brak uwag
Inne kryteria	publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	publikacje w językach innych niż wymienione w kryteriach włączenia	Brak uwag

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do AKL wnioskodawcy włączono [ ] publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu, w tym:

a) [ ] randomizowane badania kliniczne:

•SCA: [ ]

•B-talasemia: [ ]

b) [ ] nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną:

---

- **B-talasemia:** [redacted]

c) [redacted] jednoramiennych badań klinicznych oceniających skuteczność DSX:

- **SCA:** [redacted]

- **B-talasemia:** [redacted]

- **AA:** [redacted]

- **MDS:** [redacted]

- **Inne niedokrwistości:** [redacted]

- **Niedokrwistości zależne od przetoczeń ogółem:** [redacted]

- **Allogeniczny przeszczep szpiku:** [redacted]

d) [redacted] jednoramienne badania oceniające skuteczność praktyczną DSX:

- **SCA:** [redacted]

- **MSD:** [redacted]

W tabeli poniżej [Tabela 12] przedstawiono charakterystykę badań [redacted], których wyniki zostały wykorzystane w analizie weryfikacyjnej.



Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
<p>Źródło finansowania: Novartis Pharma</p>	<p>RCT, niezaślepienie typu open-label, wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 65 z 12 krajów,</p> <p><b>Jadad wnioskodawca:</b> 2 <b>Jadad AOTM:</b> 2 <b>Podtyp:</b> IIA</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> non-inferiority,</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg.; faza extension: 5 lat,</p> <p><u>Analiza wyników:</u> ITT niezachowana,</p>	<p><b>deferazyroks (DSX):</b> doustnie w postaci zawiesiny raz dziennie na pół godziny przed śniadaniem (7 dni w tygodniu). Dawka: 5, 10 u pacjentów z mniejszymi wartościami LIC, 20 u pacjentów wymagających redukcji średnich wartości LIC lub 30 mg/kg dziennie u pacjentów wymagających redukcji wysokich wartości LIC;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> <b>52 tyg. okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•wiek <math>\geq</math> 2. roku życia</li> <li>•zdiagnozowana <b>talasemia beta</b> major z przewlekłym obciążeniem żelazem z powodu transfuzji krwi (LIC <math>\geq</math> 2 mg Fe/g dw)</li> <li>•przynajmniej 8 transfuzji krwi rocznie</li> <li>•pisemna zgoda na udział w badaniu</li> <li>•stosowanie 2 efektywnych metod antykoncepcji (kobiety o potencjale rozrodczym);</li> </ul> <p><b>Faza extension:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Zakończony udział w badaniu III fazy (<i>Cappellini 2006</i>) nad deferazyroksem dla 12-miesięcznego okresu obserwacji (core phase), (zdiagnozowana talasemia beta major)</li> <li>•U dziewcząt, które przeszły menarche (określenie oznaczające wystąpienie u dziewcząt pierwszej miesiączki) oraz u kobiet aktywnych seksualnie stosowanie podwójnej antykoncepcji</li> </ul> <p>•pisemna zgoda na udział w badaniu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <b>52 tyg. okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ALT <math>&gt;</math>250 U/l (w ciągu roku przed włączeniem do badania);</li> <li>•przewlekła postać WZW typu B;</li> <li>•aktywna postać WZW typu C;</li> <li>•pozytywny wyn k testu na HIV w wywiadzie</li> <li>•stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy</li> <li>•współczynnik białko/kreatynina w moczu <math>&gt;</math> 0,5 mg/mg;</li> <li>•zespół nerczycowy</li> <li>•niekontrolowane nadciśnienie tętnicze</li> <li>•wydłużony skorygowany odstęp QT</li> <li>•infekcja układowa na 10 dni przed włączeniem do badania</li> <li>•zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz inne schorzenia towarzyszące uniemożliwiające prawidłowe wchłanianie leków przyjmowanych doustnie</li> <li>•inne zaburzenia uniemożliwiające zastosowanie terapii deferazyroksem lub deferoksaminą</li> <li>•okulistyczne powikłania terapii chelatującej w wywiadzie; niedostateczna odpowiedź na deferoksaminę; niestosowanie się do zaleconej terapii</li> </ul> <p><b>Faza extension:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> <li>•Pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń lekarza (compliance) w przypadku wcześniejszych terapii lub, u których stwierdzono takie podejrzenie</li> </ul>	<p>Wiek: 17 +/- 9,47 (DSX), 17,3 +/- 9,96</p> <p><u>Rasa:</u> DSX: <b>biała (88,9%)</b>, Afroamerykanin (0,7%), Azjata (3,0%), inna (7,4%); <b>biała (86,6%)</b>, Afroamerykanin (0,3%), Azjata (3,4%), inna (9,7%)</p> <p><u>Liczebność grup:</u> DSX: 296,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Stężenie żelaza w wątrobie (LIC);</li> <li>•Poziom ferrytyny w surowicy (SF);</li> <li>•Działania niepożądane;</li> <li>•Rezygnacje z udziału w badaniu;</li> <li>•Zgony;</li> <li>•Rozwój fizyczny i seksualny (jedynie w przypadku osób poniżej 16 roku życia)</li> <li>•Bilans netto żelaza</li> <li>•Bezpieczeństwo;</li> <li>•Działania niepożądane;</li> <li>•Rezygnacje z udziału w badaniu;</li> </ul>
<p>Źródło finansowania:</p>	<p>Badanie RCT, niezaślepienie, typu <i>open label</i>, wieloośrodkowe (4 ośrodki),</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•DSX 10 mg/kg/dzień;</li> <li>•DSX 20 mg/kg/dzień;</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>•Talasemia <math>\beta</math> i przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi;</li> <li>•Leczenie deferoksaminą dawką co najmniej 30 mg/kg przez 5 dni/tydz. Przez 4</li> </ul>	<p>Wiek: DSX 10 mg/kg/dzień – 23,7 (17-33); DSX 20 mg/kg/dzień - 25,6</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zmiana poziomu LIC;</li> <li>•Zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>•Parametry</li> </ul>



## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
Novartis Pharma AG, Switzerland	<p><b>Jadad wnioskodawca:</b> 3 <b>Jadad AOTM:</b> 3 <b>Podtyp:</b> IIA</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> niezdefiniowano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 tyg.</p> <p><u>Analiza wyn ków:</u> ITT niezachowana,</p>		<p>tygodnie przed włączeniem do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Regularne transfuzje krwi;</li> <li>•W ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania spełniony przynajmniej jeden warunek: minimum 2 pomiary stężenia ferrytyny w surowicy, wyniki w granicach 2 000 – 8 000 µg/l i/lub co najmniej jeden pomiar LIC (metodą SQUID) z wynikiem w przedziale 5-15 mg/g;</li> <li>•Poziom hemoglobiny po transfuzji krwi w przedziale 10,5-13,5 g/dl w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, włączając jeden pomiar w okresie <i>washout</i> (5 dni przed rozpoczęciem terapii).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ALT lub AST powyżej 250 U/l;</li> <li>•Klirens kreatyniny &lt; 80 ml/min;</li> <li>•Nadciśnienie;</li> <li>•Blok przedsionkowo-komorowy;</li> <li>•Wydłużony odcinek QT lub wymagana terapia digoksyną lub innym lekiem mającym wpływ na wydłużenie czasu refrakcji w węzle A-V;</li> <li>•Stwierdzenie zaćmy lub innej choroby oczu mającej związek z wcześniejszą terapią chelatującą.</li> </ul>	<p>(19-50);</p> <p>Rasa: brak danych; <u>Liczebność grup:</u> DSX 10 mg/kg/dzień – 24, DSX 20 mg/kg/dzień;</p>	<p>farmakokinetyczne;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Działania niepożądane.</li> </ul>
<p>██████████</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>RCT open-label, Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 44</p> <p><b>Jadad wnioskodawca:</b> 3 <b>Jadad AOTM:</b> 3 <b>Podtyp:</b> IIA</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> superiority;</p> <p><u>Analiza wyn ków:</u> mITT (pacjenci, którzy otrzymali chociaż jedną dawkę leku);</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie;</p> <p><u>faza extension:</u> 5 lat, analiza ITT niezachowana, dwa ramiona,</p>	<p><b>DSX:</b> <u>Dawkowanie:</u> wyjściowo 10 mg/kg, następnie 10-30 mg/kg (w zależności od wyjściowego LIC) doustnie w postaci zawiesiny, raz dziennie, pół godziny przed śniadaniem (7 dni w tygodniu).</p> <p>██████████</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> <b>52 tyg. okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•pacjenci z SCA i nadmiarem żelaza po powtarzanych transfuzji krwi; wiek ≥ 2 lat;</li> <li>•regularne transfuzje krwi lub transfuzje sporadyczne, jeśli pacjenci otrzymali ≥ 20 jednostek krwinek czerwonych lub jego ekwiwalent;</li> <li>•dozwolone wcześniejsze stosowanie preparatów chelatujących;</li> <li>•poziom ferrytyny w surowicy ≥ 1000 µg/l;</li> <li>•LIC ≥ 2 mg Fe/g suchej masy w przypadku prostych transfuzji oraz ≥ 5 mg Fe/g suchej masy w przypadku transfuzji wymiennych</li> <li>•dozwolona wcześniejsza terapia beta-blokerami lub inhibitorami ACE;</li> </ul> <p><b>Faza extension:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacjenci, którzy ukończyli 52-tygodniowe badanie podstawowe Vichinsky 2006 oceniające deferazyroks (core phase);</li> <li>•poziom stężenia ferrytyny ≥ 500 µg/ml</li> <li>•Zdolność do przestrzegania wszystkich związanych z badaniem procedur, dyscypliny terapeutycznej, testów i badań laboratoryjnych</li> <li>•U dziewcząt, które przeszły po pierwszej miesiączce oraz u kobiet aktywnych seksualnie stosowanie efektywnej (podwójnej) metody antykoncepcji, lub przebycie klinicznie udokumentowanej całkowitej histerektomii i/lub owariektomii, podwiązanie jajowodów lub brak menstruacji z powodu bycia w okresie postmenopauzalnym przez co najmniej 12 miesięcy</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <b>52 tyg. okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy;</li> <li>•białkomocz (współczynnik białko/kreatynina w moczu ≥0,5 mg/mg potwierdzony w</li> </ul>	<p><u>Liczebność grup:</u> <b>DSX:</b> 132 (52 tyg. okres obserwacji), 185 (faza extension), ██████████</p> <p><u>Wiek:</u> <b>DSX:</b> 3-54 lat ██████████</p> <p><u>Rasa:</u> <b>DSX:</b> Kaukaska (6,1%), Czarna (89,4%), inna (4,5%); extension: Kaukaska (5,9%), <b>Czarna (90,3%)</b>, inna (3,8%) ██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Stężenie Fe w wątrobie (LIC);</li> <li>•Poziom ferrytyny w surowicy (SF);</li> <li>•Działania niepożądane;</li> <li>•Compliance;</li> </ul>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
			trakcie 2 wizyt) •aktywna postać WZW typu B lub C; blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia), wydłużenie odstępu QT; •terapia digoksyną lub lekami o podobnym działaniu; •okulistyczne powikłania terapii chelatującej <b>Faza extension:</b> •Poziom stężenia ferrytyny w surowicy krwi przekraczający stosowną do wieku górną granicę normy (ULN) w czasie tygodnia poprzedzającego włączenie do badania •Pacjenci z ALT=500 U/l w czasie tygodnia poprzedzającego włączenie do badania •Kobiety w ciąży lub karmiące piersią •Pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń lekarza (compliance) w przypadku wcześniejszych terapii lub, u których stwierdzono takie podejrzenie •Potwierdzona zaćma lub utrata słuchu wskutek terapii chelatującej żelazem w okresie 4 tygodni przed baseline •Pacjenci stosujący ocenianą w badaniu interwencję w okresie 4 tygodni przed lub miejscową terapię w okresie 7 dni przed pierwszą wizytą (baseline).		
<b>EPIC 2010</b> Cappellini 2010 Lee 2010 Gattermann 2010 Porter 2012  <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	Badanie wielośrodkowe, nierandomizowane, prospektywne, jednoramienne badanie 3 fazy  <b>Podtyp badania:</b> IV C  <u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg	<b>DSX:</b> początkowa dawka dobową DSX: 20 mg/kg m.c. (dla pacjentów otrzymujących 2-4 jednostek koncentratu krwinek czerwonych miesięcznie). Początkowa dawka DSX 30 mg/kg m.c. była zalecana u pacjentów otrzymujących częstsze transfuzje natomiast dawka DSX 10 mg/kg m.c. u pacjentów wymagających rzadszych transfuzji.	<u>Kryteria włączenia:</u> • Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku $\geq 2$ roku życia; • Przeladowanie żelazem w wyniku częstych transfuzji definiowane jako stężenie ferrytyny we krwi $\geq 1000$ ng/ml lub mniejsze niż 1000 ng/ml w przypadku udokumentowanych wielokrotnych transfuzji (udokumentowane > 20 transfuzji lub przyjęcie 100 ml/kg masy ciała koncentratu krwinek czerwonych); • Potwierdzone za pomocą R2 MRI stężenie żelaza w wątrobie $\geq 2$ mg/g suchej masy; • Pacjenci pediatryczni o masie ciała wystarczającej by móc przyjąć najmniejszą dostępną dawkę leku (to jest 125 mg). <u>Kryteria wykluczenia:</u> •ALT $\geq 300$ U/L; •Niekontrolowane, systemowe nadciśnienie; •Stężenie kreatyniny we krwi powyżej górnej normy; •Zespół nerczycowy w wywiadzie; •Klinicznie istotne objawy toksyczności ocznej w wywiadzie, będąca konsekwencją stosowania leków chelatujących; •Choroby systemowe: sercowo-naczyniowe, nerkowe lub wątrobowe; •Jakkolwiek zabieg chirurgiczny lub inna procedura medyczna mogąca wpłynąć na wchłanianie się DSX; •Przyjmowanie leków o działaniu systemowym lub stosowanych w chorobach tropikalnych, będących przedmiotem badań klinicznych, odpowiednio na 4 tygodnie lub 7 dni przed włączeniem do badania; •Uzależnienie od narkotyków lub alkoholu udokumentowane na 12 miesięcy przed włączeniem do badania; •Nie stosowanie się do zaleceń lekarskich (brak compliance) podczas wcześniejszych terapii.	<u>Liczba pacjentów:</u> 1744  <b>Choroby podstawowe:</b> •talasemia – 1115 (63,9%), •MDS – 341 (19,6%), •AA – 116 (6,7%), •SCA – 80 (4,6%), •rzadkie anemie – 43 (2,5%), •inne – 49 (2,8%)  <b>Wiek[średnia(zakres)]:</b> •ogółem – 30,6 (2-89) •talasemia – 18,2 (2-72) •MDS – 67,9 (11-89) •AA – 33,3 (2-79) •SCA – 23,9 (4-60) •rzadkie anemie – 39,5 (2-82) •inne – 50,3 (4-83)	<u>I-rzędowe PK:</u> • Różnica w stężeniu ferrytyny na końcu i na początku badania <u>II-rzędowe PK:</u> •Absolutna zmiana stężenia ferrytyny w rozbiciu na podgrupy pacjentów, •Zdarzenia niepożądane, •Ciężkie zdarzenia niepożądane
<b>Nolte 2013</b>	Badanie wielośrodkowe,	<b>DSX:</b>	<u>Kryteria włączenia:</u>	<u>Liczba pacjentów:</u> 50	•odpowiedź na

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
<u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	prospektywne, jednoramienne  <b>Podtyp badania:</b> IV C  <u>Okres obserwacji:</u> 1 rok	Dawka 20 mg/kg/dzień – dla pacjentów z $\leq 4$ KKCz na miesiąc Dawka 30 mg/kg/dzień – dla pacjentów $>4$ KKCz	<ul style="list-style-type: none"> <li>•MDS niskiego lub umiarkowanego ryzyka w skali IPSS;</li> <li>•Przeciążenie żelazem w wyniku transfuzji (przyjęcie <math>\geq 20</math> jednostek KKCz i poziom ferrytyny <math>\geq 1000</math> <math>\mu\text{g/l}</math>;</li> <li>•wiek powyżej 18 r.ż.;</li> <li>•oczekiwana długość życia <math>\geq 12</math> msc</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•przyjmowanie wcześniej DSX (terapia za zastosowaniem DFO lub DFP przed włączeniem do badania była dozwolona);</li> <li>•hemosyderoza spowodowana innymi czynnikami ryzyka niż przyjmowanie regularnych transfuzji ( w szczególności hemochromatozą wrodzoną);</li> <li>•brak kontroli nad chorobą układową (jeżeli występuje);</li> <li>•podwyższone stężenie kreatyniny o więcej niż 1,5 powyżej górnej granicy i/lub białkomocz</li> </ul>	<b>Wiek</b> , mediana (zakres): 69 (40-83)	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie;</li> <li>•zmiana poziomu żelaza w wątrobie;</li> <li>•zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>•działania niepożądane;</li> <li>•zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych;</li> <li>•zgon</li> </ul>
<b>Cancado 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Oncology	Badanie prospektywne, jednośrodkowe, otwarte, jednoramienne, IV fazy  <b>Podtyp badania:</b> IV C  <u>Okres obserwacji:</u> 2 lata	<b>DSX:</b> wszyscy pacjenci niezależnie od wyjściowych wartości LIC i ferrytyny otrzymywali dawkę 20 mg/kg/ dzień, następnie dawka była dostosowywana (od 5 do 30 mg/kg/dzień)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•SCA i przeciążenie żelazem po transfuzji krwi (<math>\geq 20</math> j. KKCz i ferrytyna <math>&gt; 1000</math> <math>\mu\text{g/l}</math> w co najmniej 2 pomiarach w przebiegu 6 msc przed włączeniem do badania)</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zapalenie wątroby typu B lub C;</li> <li>•serum kreatyniny powyżej górnej granicy normy;</li> <li>•testy wątrobowe (ALAT, AspAT) powyżej 250 U/l;</li> <li>•ciąża, laktacja</li> </ul>	<u>Liczba pacjentów:</u> 31  <b>Wiek</b> , mediana (zakres): 25 (9-49)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana poziomu LIC;</li> <li>•zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>•zmiana T2*;</li> <li>•zmiana LVEF;</li> <li>•zgon</li> </ul>
<b>Sivgin 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	Badanie retrospektywne, jednoramienne  <b>Podtyp badania:</b> IV C	<b>DSX:</b> dawka początkowa - 20 mg/kg/ dzień	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•chorzy po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, którzy rozpoczęli stosowanie DSX z odnotowania powodu poziomu ferrytyny wynoszącego co najmniej 1000 <math>\mu\text{g/l}</math></li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych	<u>Liczba pacjentów:</u> 23  <b>Wiek</b> [mediana(zakres)]: 31 (17; 54)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zmiana stężenia żelaza we krwi;</li> <li>•zmiana całkowitej zdolności wiązania żelaza;</li> <li>•zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>•redukcja stężenia ferrytyny do poziomu poniżej 1000 <math>\mu\text{g/l}</math>;</li> <li>•zmiana wysycenia transferrytyny;</li> <li>•częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</li> <li>•częstość występowania zgonów;</li> <li>•zaprzestanie stosowania terapii z powodu działań niepożądanych</li> </ul>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
<b>Breccia 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Badanie jednośrodkowe, retrospektywne, jednoramienne  <b>Podtyp badania:</b> IV C <b>Okres obserwacji:</b> 36 msc	<b>DSX:</b> dawka początkowa zależna od liczby transfuzji •2-4 j. KKCz/msc – 20 mg/kg • <2 j. KKCz/msc – 0 mg/kg • 30 mg/kg z ferrytyną > 1000 µg/l po 3 msc stosowania DSX	<u>Kryteria włączenia:</u> •Chorzy na MDS; •Leczenie DSX poza badaniami klinicznymi; •Niskie/ średnie ryzyko IPSS w momencie włączenia do badania; •przyjęcie ponad 20 jednostek KKCz i wykazane przeciążenie żelazem z poziomem ferrytyny ponad 1000 µg/l;  <u>Kryteria wyłączenia:</u> •stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy; •testy wątrobowe powyżej 3-krotności górnej granicy normy	<u>Liczba pacjentów:</u> 40  Wiek [mediana (zakres)]: 66 (31-90)  •25 pacjentów było uprzednio bezskutecznie leczonych DFO	•zmiana stężenia ferrytyny; •działania niepożądane; •zgony
<b>List 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Badanie wielośrodkowe, prospektywne, jednoramienne, otwarte, II-fazy  <b>Podtyp badania:</b> IV C <b>Okres obserwacji:</b> 3 lata	<b>DSX:</b> dawka początkowa 20 mg/kg/dzień; następnie dopasowywana w zależności poziomu ferrytyny w surowicy – max 40 mg/kg/dzień	<u>Kryteria włączenia:</u> •≥18 r.ż. chorzy na MDS niskiego lub pośredniego ryzyka IPSS (typu 1.); •przyjęcie co najmniej 20 jednostek KKCz; poziom ferrytyny ponad 1000 µg/ml; •dozwolone wcześniejsze stosowanie DSX lub DFO (zakończenie przyjmowania min. 1 dzień przed rozpoczęciem udziału w badaniu); •stan sprawności oceniony na maksymalnie 2 w skali ECOG; •przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy; •poziom kreatyniny poniżej dwukrotności górnej granicy normy, brak lub minimalny białkomocz; •poziom ALAT, AspAT maksymalnie 500U/l; <u>Kryteria wyłączenia:</u> b/d	<u>Liczba pacjentów:</u> 176; 173 ≥ 1 dawkę DSX  Wiek [mediana (zakres)]: 71 (21-90) <b>Rasa:</b> •Kaukaska – 159 (91,9%) •Czarna – 4 (2,3%) •Azjatycka – 4 (2,3%) •inna – 6 (3,5%)	• odpowiedź na leczenie; • zmiana poziomu LPI; • uzyskanie LPI w normie; • zmiana stężenia ferrytyny; • zmiana wysycenia transferrytyny; • działania niepożądane; • zakończenie udziału w programie z powodu działań niepożądanych; • zgony
<b>EXJANGE</b> Gattermann 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	Badanie wielośrodkowe, prospektywne, jednoramienne, nieinterwencyjne <u>Badanie realizowane w warunkach codziennej praktyki lekarskiej</u>  <b>Podtyp badania:</b> IV C <b>Okres obserwacji:</b> [mediana (zakres)]: 341 (43-606)	<b>DSX:</b> dawka początkowa – 20 mg/kg >14 ml/kg/msc KKCz – 30 mg/kg <7 ml/kg/ msc KKCz – 10 mg/kg	<u>Kryteria włączenia:</u> nie zastosowano <u>Kryteria wyłączenia:</u> nie zastosowano	<u>Liczba pacjentów:</u> 44  Wiek [średnia (SD)]: 69,6 (8,4) <b>Rasa:</b> •Kaukaska – 39 (88,6%); •Azjatycka – 0 (0,0%); •inna – 3 (6,8%); •b/d - 2 (4,5%)	•zmiana stężenia ferrytyny; •działania niepożądane; •zakończenie udziału w programie z powodu działań niepożądanych; •zgony
<b>EXTEND</b> Gattermann 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	Badanie wielośrodkowe, prospektywne, jednoramienne, nieinterwencyjne <u>Badanie realizowane w warunkach codziennej</u>	<b>DSX:</b> dawka początkowa – 20 mg/kg >14 ml/kg/msc KKCz – 30 mg/kg <7 ml/kg/ msc KKCz –	<u>Kryteria włączenia:</u> nie zastosowano <u>Kryteria wyłączenia:</u> nie zastosowano	<u>Liczba pacjentów:</u> 123  Wiek [średnia (SD)]: 70,4 (10,7) <b>Rasa:</b> •Kaukaska – 110	•zmiana stężenia ferrytyny; •działania niepożądane; •zakończenie udziału w programie z powodu

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
	praktyki lekarskiej  <b>Podtyp badania:</b> IV C <b>Okres obserwacji:</b> [mediana (zakres)]: 341 (43-606)	10 mg/kg		(89,4%) •Azjatycka – 0 (0,0%) •inna – 7 (5,7%) •b/d - 6 (4,9%)	działań niepożądanych; •zgon
<b>Majhail 2010</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	Badanie jednośrodkowe, prospektywne  <b>Podtyp badania:</b> IV C <b>Okres obserwacji:</b> 6 msc	<b>DSX:</b> dawka 20 mg/kg/ dzień	<u>Kryteria włączenia (ogólne):</u> • chorzy w wieku co najmniej 18 lat; • chorzy, którzy przeżyli przez co najmniej rok po allo-HSCT; • stężenie ferrytyny powyżej 1000 µg/l; • LIC wynoszący co najmniej 5 mg/g suchej masy (ocena na podstawie MRI); • włączono zarówno chorych, u których stosowano kondycjonowanie mieloablacyjne i niemieloablacyjne; <u>Kryteria wykluczenia (ogólne):</u> • przeciwwskazania do MRI; • nawrót lub progresja pierwotnego schorzenia. <u>Kryteria włączenia (dodatkowe, dla chorych leczonych DSX):</u> • stan zdrowia wg ECOG od 0 do 2; • oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 6 miesięcy; • stężenie kreatyniny w osoczu nie wyższe niż 1,6 mg/dl i klirens • kreatyniny wynoszący co najmniej 60 ml/min w 2 pomiarach wykonanych w czasie 30 dni przed włączeniem do badania); • odpowiednia rezerwa hematopoetyczna (całkowita liczba neutrofilii wynosząca co najmniej 1,0 x10 <sup>9</sup> /l, • stężenie hemoglobiny wynoszące co najmniej 8,0 mg/dl i liczba płytek krwi wynosząca co najmniej 50 x10 <sup>9</sup> /l; • prawidłowe funkcjonowanie wątroby (ALT i AST mniejsze niż 5 razy powyżej górnej granicy normy; • brak aktywnej infekcji lub niekontrolowanej GVHD; • kobiety nie będące w ciąży oraz nie karmiące piersią i stosujące odpowiednią antykoncepcję; • nie stosowanie DSX w czasie 12 mies. przed rozpoczęciem udziału w badaniu.	<u>Liczba pacjentów:</u> DSX: 3; Flebotomia: 8; Brak leczenia: 5  <b>Wiek</b> [średnia (zakres)]: 45,7 (41; 45; 51)	• zmiana LIC; • zmiana stężenia ferrytyny; • częstość występowania zdarzeń niepożądanych; • czasowe zaprzestanie stosowania DSX
<b>Greenberg 2010</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	Badanie wielośrodkowe, prospektywne, jednoramienne  <b>Podtyp badania:</b> IV C <b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie	<b>DSX:</b> dawka 20 mg/kg/ dzień – dawka mogła ulec zwiększeniu w zależności od poziomu ferrytyny w surowicy tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> • kobiety i mężczyźni; wiek ≥ 18 lat; • niskie lub umiarkowane ryzyko w skali IPSS; • przyjęcie ≥20 jednostek KKCz; • obciążenie żelazem, definiowane jako stężenie ferrytyny w surowicy ≥1 000 µg/l; <u>Kryteria wykluczenia:</u>	<u>Liczba pacjentów:</u> 24  <b>Wiek</b> [średnia (zakres)]: 68,6 (55-81) <b>Rasa</b> kaukaska – 100%	• zmiana poziomu/ redukcja LIC; • zmiana poziomu/ uzyskanie normy labilnej puli żelaza; • zmiana/ redukcja stężenia ferrytyny; • zmiana wysycenia <input type="checkbox"/> transferry;



## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie kreatyniny w surowicy 2x powyżej górnej granicy normy;</li> <li>• poziom ALT lub AST 5x powyżej górnej granicy normy;</li> <li>• klinicznie lub laboratoryjnie stwierdzone aktywne WZW B lub C</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane;</li> <li>• zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych;</li> <li>• zgony.</li> </ul>
<b>Busca 2010</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	Badanie prospektywne, jednoramienne  <b>Podtyp badania:</b> IV C <u>Okres obserwacji:</u> 39 tyg.	<b>DSX:</b> dawkowanie – 10 mg/kg/ dzień (N=1) 20 mg/kg/dzień (N=2)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy, u których od stycznia 1999 roku wykonano allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, przeżyli i utrzymywała się u nich remisja całkowita, a minimalny okres obserwacji wynosił 3msc</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d	<u>Liczebność grupy zakwalif kowane:</u> 102  <u>Liczebność grupy dla której dostępne są wyniki:</u> 3  <b>Wiek</b> [mediana (zakres)]: 47 (21; 67)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>• częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych;</li> <li>• zaprzestanie stosowania DFX z powodu kompl kacji związanych z allo-HSCT</li> </ul>
<b>Metzgeroth 2009</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Competence Network Acute and Chronic Leukemias, oraz Novartis Pharma	Badanie jednośrodkowe, prospektywne, II fazy  <b>Podtyp badania:</b> IV C <u>Okres obserwacji:</u> 12 msc	<b>DSX:</b> dawka 20 mg/kg/dzień W zależności od zmian stężenia ferrytyny w surowicy dawka mogła się zwiększać – max 30 mg/kg/dzień	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stwierdzony MDS;</li> <li>• przyjęcie <math>\geq 20</math> jednostek KKCz;</li> <li>• stężenie ferrytyny w surowicy <math>&gt;500 \mu\text{g/l}</math>;</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy (<math>&gt;1,3 \text{ mg/dl}</math>);</li> <li>• poziom ALT <math>&gt;250 \text{ U/l}</math>;</li> <li>• ostre lub przewlekłe WZW; zakażenie HIV;</li> <li>• białkomocz (<math>&gt;1 \text{ 000 mg/d}</math>);</li> <li>• wydłużony odcinek QT;</li> <li>• blok przedsionkowo-komorowy stopnia II-III;</li> <li>• stwierdzenie istotnych klinicznie objawów toksyczności w obrębie narządu wzroku mających związek z wcześniejszą terapią chelatującą;</li> <li>• zaburzenia żołądkowo-jelitowe mogące mieć wpływ na wchłanianie leku;</li> <li>• uzależnienie od alkoholu lub stosowanie chemioterapii</li> </ul>	<u>Liczba pacjentów:</u> 12  <b>Wiek</b> [mediana (zakres)]: 76 (53-91)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu LIC;</li> <li>• zmiana poziomu żelaza w sercu;</li> <li>• poprawa lub normalizacja obrazu T2* serca;</li> <li>• zmiana poziomu żelaza w szpiku kostnym;</li> <li>• zmiana stężenia ferrytyny;</li> <li>• zmiana stężenia hemosyderyny;</li> <li>• działania niepożądane;</li> <li>• zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych</li> </ul>
<b>Wimzal 2009</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Uniwersytet Medyczny w Wiedniu	Badanie jednoramienne, prospektywne  <b>Podtyp badania:</b> IV A <u>Okres obserwacji:</u> 25 msc	<b>DSX:</b> w dawce 500-1500 mg/dzień Jeżeli nie wystąpiły działania niepożądane to dawkę podnoszono do 20 mg/kg/dzień	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• b/d</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• b/d</li> </ul>	<u>Liczba pacjentów:</u> 14  <b>Wiek</b> [średnia (zakres)]: 70,7 (62; 86)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja stężenia ferrytyny;</li> <li>• zmiana wysycenia transferrytyny;</li> <li>• działania niepożądane;</li> <li>• zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych</li> </ul>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
<b>Porter 2007</b> <b>NCT00303329</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	Prospektywne badanie II fazy  <b>Podtyp badania:</b> IV A  <u>Okres obserwacji:</u> 1 rok	<b>DSX:</b> podawany 1 raz dziennie, 30 minut przed śniadaniem, wodna zawiesina leku, dawkowanie było uzależnione od wyjściowego LIC [Fe/g suchej masy]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3: DSX 5 mg/kg/d</li> <li>• &gt;3-7: DSX 10 mg/kg/d</li> <li>• &gt;7-14: DSX 20 mg/kg/d</li> <li>• &gt;14: DSX 30 mg/kg/d</li> </ul> <u>Okres podawania DSX:</u> 1 rok	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety i mężczyźni;</li> <li>• wiek <math>\geq</math> 2 lat;</li> <li>• anemia spowodowana transfuzjami krwi (z wyłączeniem SCA);</li> <li>• minimum 8 transfuzji krwi /rok;</li> <li>• LIC <math>\geq</math>2mg Fe/g suchej masy (stwierdzone za pomocą SQUID);</li> <li>• oczekiwana długość życia &gt; 1 roku;</li> <li>• chorzy na MDS (włączani bez ograniczeń w klasyfikacji morfologicznej i prognostycznej);</li> <li>• chorzy z <math>\beta</math>-talasemią, którzy nie zachowali odpowiednio wysokiego compliance w leczeniu DFO (&lt;50%), oraz z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na leczenie DFO;</li> <li>• chorzy leczeni wcześniej DFP: zakończenie terapii minimum 28 dni przed rozpoczęciem leczenia DSX</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy;</li> <li>• Kryteria wykluczenia z Cappellini 2006:</li> <li>• ALT powyżej 250 U/L w ciągu roku przed włączeniem do badania;</li> <li>• przewlekła infekcja WZW B lub aktywna infekcja WZW C;</li> <li>• pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV w wywiadzie;</li> <li>• poziom kreatyniny powyżej normy;</li> <li>• wskaźnik białko: kreatynina w moczu powyżej 0,5 mg/mg;</li> <li>• zespół nerczycowy;</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</li> <li>• wydłużony odcinek QT;</li> <li>• infekcja ogólnoustrojowa w ciągu 10 dni przed włączeniem do badania</li> <li>• dodatkowo wykluczano chorych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi i innymi mogącymi ograniczać wchłanianie DSX lub DFO;</li> <li>• oftalmologiczne działania niepożądane związane z terapią chelatującą;</li> <li>• słaba odpowiedź na leczenie DFO lub nie przestrzeganie zaleceń lekarza związanych z terapią.</li> </ul>	<b>Liczba pacjentów:</b> 184 pacjentów , w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>-talasemia – 85,</li> <li>• MDS – 47,</li> <li>• Niedokrwistość Diamonda-Blackfana – 30,</li> <li>• AA – 5,</li> <li>• <math>\alpha</math>-talasemia i niedokrwistość syderoblastyczna – po 3,</li> <li>• mielofibroza, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, niedobór kinazy pirogronianowej – po 2,</li> <li>• niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna, Niedokrwistość Fanconiego, Dziedziczna niedokrwistość syderoblastyczna , erytopenia, niedokrwistość nieokreślona – po 1,</li> </ul> <b>Wiek:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS – 65,1 (20-81)</li> <li>• DBA – 16,1 (2-42)</li> <li>• Inne anemie – 35,8 (4-80)</li> <li>• <math>\beta</math>-talasemia – 24,7 (4-59)</li> </ul>	<u>I-rzędowe PK:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymanie lub redukcja LIC do odpowiedniej wartości (określonej względem wartości wyjściowej)</li> </ul> <u>II-rzędowe PK:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany stężenia LIC w czasie,</li> <li>• efektywność chelatora,</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania laboratoryjne,</li> <li>• EKG,</li> <li>• ocena słuchu i wzroku</li> </ul>
<b>NCT 00235391</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	Nierandomizowane, prospektywne, typu open-label bez grupy kontrolnej,  <b>Podtyp badania:</b> IV C	<b>DSX:</b> Zalecana początkowa dawka dobową DSX: 20 mg/kg m.c. W przypadku małej liczby transfuzji dawka DSX	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek co najmniej 2 lata;</li> <li>• udokumentowane nabyte schorzenie czerwonych krwinek wymagające częstych transfuzji krwi takie jak np. talasemia, SCA, DBA;</li> <li>• brak możliwości odpowiedniej kontroli objawów innymi terapiami chelatującymi z</li> </ul>	<u>Wiek:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>16-50 lat: 28,91 (8,06)</li> <li>50-64 lata: 54,58 (3,92)</li> <li>&gt;65 lat: 70,14 (3,98)</li> <li>Ogółem: 1214</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie ferrytyny w surowicy krwi</li> <li>• Zgony</li> <li>• Rezygnacje z badania</li> <li>• Działania niepożądane,</li> </ul>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Kryteria włączenia/wykluczenia	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
	Okres obserwacji: mediana 30 tyg, maks. 104 tyg.	= 10 mg/kg oraz w przypadku znacznej liczby transfuzji mogła zostać zwiększona do 30 mg/kg	<p>powodu jednej z następujących przyczyn: udokumentowane nie stosowanie się do zaleceń, definiowane jako przyjęcie mniej niż 50%; przepisanych dawek leków chelatujących w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania; przeciwwskazania, nieakceptowalna toksyczność i/lub udokumentowana słaba odpowiedź na leczenie innymi lekami chelatującymi pomimo stosowania się do zaleceń;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 20 transfuzji krwi w wywiadzie (ekwiwalent 100 ml/kg KKCz);</li> <li>• stężenie ferrytyny wynoszące co najmniej 1000 µg/l;</li> <li>• zdolność do przestrzegania wszystkich procedur związanych z uczestnictwem w badaniu, stosowaniem leków oraz oceną wyników;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trwająca terapia innym lekiem chelatującym (terapia musiała zostać zakończona 24 godziny przed rozpoczęciem udziału w badaniu);</li> <li>• chorzy spełniający kryteria włączenia do jakiegokolwiek innego trwającego badania sponsorowanego przez firmę Novartis, w którym lekiem badanym był DSX i mający dostęp do ośrodków biorących udział w tym badaniu;</li> <li>• chorzy, u których wystąpiła nietolerancja (lub nieakceptowalna toksyczność) podczas wcześniejszego stosowania DSX;</li> <li>• poziom kreatyniny powyżej górnej granicy normy w czasie skryningu;</li> <li>• ALT wynoszący co najmniej 500 U/l w czasie skryningu;</li> <li>• zaćma lub utrata słuchu związana z leczeniem chelatującym w czasie 4 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>• ciąża i karmienie piersią;</li> <li>• chorzy leczeni systemowymi lekami (będącymi w trakcie badań) w czasie 4 tygodni lub miejscowymi w czasie 7 dni przed włączeniem do badania.</li> </ul>	<p><u>Liczebność grup:</u> 16-50 lat: 1164 50-64 lata: 43 &gt;65 lat: 7</p> <p><u>Diagnoza:</u> β-talasemia: 1032 SCA: 96 DBA: 24 Inne: 62</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezygnacje z badania</li> <li>• Działania niepożądane,</li> </ul>



Definicje punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 13].

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
<b>LIC (ang. Liver Iron Concentration)</b>	<p>Za badanie o dużej wartości diagnostycznej w poprzetoczeniowym przeciążeniu żelazem zostało uznane oznaczenie stężenia żelaza w wątrobie. Stężenia żelaza w wątrobie (LIC) można oznaczyć metodą atomowej spektrometrii absorpcyjnej – określa się stężenie żelaza w suchej tkance wątroby (mg żelaza w 1 g suchej masy tkanki) oraz współczynnik wątrobowy żelaza (iloraz stężenia żelaza w <math>\mu\text{mol}</math> w 1 g suchej masy tkanki wątroby i wieku chorego). W przypadku poprzetoczeniowego przeciążenia żelazem stężenie żelaza w wątrobie może wynosić nawet do 40 mg/g, natomiast współczynnik wątrobowy przekracza 1,9 <math>\mu\text{mol/g/wiek}</math>.</p> <p>Stężenie żelaza wynoszące 6-13 mg/g suchej masy u chorych na talasemię wiąże się z ryzykiem włóknienia wątroby, a także współwystępowaniem zakażeń (m. in. HCV). Badania wskazują, że utrzymywanie stężenia żelaza w wątrobie na poziomie 3-7 mg/g suchej masy przy regularnych przetoczeniach KKCz i stosowaniu leczenia chelatującego minimalizuje odkładanie żelaza w tkankach i zapobiega jego toksyczność.</p> <p>W celu oceny stężenia żelaza w wątrobie wykonuje się również biopsję wątroby. Badanie to jako inwazyjne obciążone jest ryzykiem wystąpienia powikłań. Z reguły biopsji wątroby nie wykonuje się u osób poniżej 40 r.ż, u których stężenie ferrytyny nie przekracza 1 000 <math>\mu\text{g/ml}</math>, w związku z tym iż nadmiar żelaza w tym wieku nie przekracza zazwyczaj 20 g i nie stanowi zagrożenia dla integralności hepatocytów.</p> <p>W ocenie stężenia żelaza w wątrobie wykorzystuje się również metodę SQUID (ang. <i>Superconducting Quantum Interference Device</i>) z zastosowaniem interferometru kwantowego. Metoda ta jest szeroko stosowana w ocenie stężenia żelaza w tkankach i kwalifikacji chorych do leczenia chelatującego. Metoda ta ma jednak ograniczenia: dyskwalifikacja z badania chorych z otyłością lub o niskiej masie ciała, a także dyskwalifikacja z badania osób posiadających wszczepione metalowe implanty (<i>Korsak 2011</i>).</p>
<b>SF (ang. Serum Ferritin)</b>	<p>Ferrytyna jest głównym białkiem magazynującym żelazo i jej stężenie w surowicy odzwierciedla stan puli magazynowej żelaza. Prawidłowe stężenie ferrytyny zależy od płci i mieści się w szerokim przedziale, wynosząc u kobiet 10–200 <math>\mu\text{g/l}</math> (śr. 35 <math>\mu\text{g/l}</math>) i u mężczyzn 15–400 <math>\mu\text{g/l}</math> (śr. 90 <math>\mu\text{g/l}</math>).<sup>3</sup></p> <p>Stężenie ferrytyny wzrasta również w przebiegu przewlekłych stanów zapalnych i chorób nowotworowych (1000 <math>\mu\text{g/l}</math> i więcej), przez co ferrytyna nie jest wystarczająco swoim wskaźnikiem dla hemochromatozy.<sup>4</sup></p>
<b>Zmiana stężenia transferryny</b>	<p>Stopień wysycenia transferryny (TS%) jest badaniem laboratoryjnym o najwyższej czułości w diagnostyce przeciążenia żelazem. Jest on ilorazem stężenia żelaza w surowicy i całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC):</p> $\text{TS\%} = \frac{\text{Fe w surowicy}}{\text{TIBC}} \times 100\%$ <p>Inna metoda określająca stopień wysycenia transferryny wykorzystuje wartość zdolności wiązania niewysyczonego żelaza (UIBC):</p> $\text{TS\%} = \frac{\text{Fe w surowicy}}{(\text{Fe w surowicy} + \text{UIBC})} \times 100\%$ <p>U kobiet stopień wysycenia transferryny powyżej 50%, a u mężczyzn powyżej 60% jest czułym i swoistym parametrem nadmiaru żelaza u chorych, u których nie obserwuje się objawów klinicznych<sup>5</sup></p>
<b>Zmiana stężenia żelaza w sercu T2* / poprawa lub normalizacja obrazu T2*</b>	<p>T2* to czas relaksacji, który maleje wraz ze wzrostem poziomu gromadzenia żelaza w mięśniu serca. Badanie rezonansu magnetycznego z pomiarem czasu relaksacji T2* wykorzystuje się do monitorowania efektów chelatoterapii, uzyskując wysoka powtarzalność wyników.<sup>6</sup></p> <p>Badanie rezonansem magnetycznym może służyć do nieinwazyjnego pomiaru stężenia żelaza w mięśniu sercowym, jak również do określania stężenia Fe w wątrobie.<sup>7</sup></p>

<sup>3</sup> Solnica B., Badania laboratoryjne. Laboratoryjne wskaźniki gospodarki żelazowej, Medycyna Praktyczna 2011/03

<sup>4</sup> Mariańska B., Fabijańska-Mitek J., Windyga J., Badania laboratoryjne w hematologii, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006

<sup>5</sup> <http://pml.strefa.pl/ePUBLI/177/01.pdf>

<sup>6</sup> Małek Ł.A., Śpiewak M., Miśko J., Rezonans magnetyczny serca w ostrych zespołach wieńcowych, Post Kardiol Interw 2011; 7, 1 (23): 68-71

<sup>7</sup> <http://pml.strefa.pl/ePUBLI/177/01.pdf>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

<b>Satysfakcja z terapii</b>	<p><u>Kwestionariusz SICT (ang. Satisfaction with Iron Chelation Therapy)</u>, badanie Vichinsky 2006 Kwestionariusz składa się z 28 pytań, powstał na podstawie przeglądu literatury, wywiadów z pacjentami oraz klinicystami. Kwestionariusz obejmuje ocenę satysfakcji z leczenia, stosowania się do planu terapeutycznego (adherence) oraz preferencji pacjenta. Większość elementów mierzona jest za pomocą 5-stopniowej skali Likerta.</p> <p><u>Kwestionariusz PRO (ang. patient-reported outcome)</u>, badanie Cappellini 2006 Zadowolenie i komfort z leczenia mierzone kwestionariuszem PRO. Możliwe stany: bardzo zadowolony, zadowolony, neutralny, niezadowolony, bardzo niezadowolony.</p>
<b>Sukces terapeutyczny</b>	<p><u>Definiowany na podstawie wartości wskaźnika LIC (Porter 2007)</u>, za sukces uznawano sytuację, w której:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• początkowe LIC &gt; 2 i &lt; 10 i końcowe (1 rok) LIC &gt; 1 i &lt; 7</li> <li>• początkowe LIC &gt; 10 i końcowe (1 rok) LIC ≥ 3</li> </ul>
<b>Kwestionariusz SF-36<sup>8</sup> (ang. Social Functioning)</b>	<p>Składa się z 36 elementów oceniających 8 obszarów, takich jak funkcjonowanie fizyczne (PF), ograniczenia w pełnieniu ról społecznych spowodowane stanem zdrowia fizycznego (RP), odczuwanie bólu (BP), ogólne poczucie zdrowia (GH), vitalność (VT), funkcjonowanie społeczne (SF), funkcjonowanie emocjonalne (RE) oraz zdrowie psychiczne (MH). Skala wyników wynosi 0-100 pkt w każdej kategorii, przy czym wyższy wynik oznacza mniejszy wpływ choroby na funkcjonowanie pacjenta i tym samym lepszą QoL. Obok punktów uzyskiwanych za poszczególne obszary kwestionariusz umożliwia uzyskanie dwóch dodatkowych wyników sumarycznych: jednego dla fizycznego (PCS), a drugiego dla mentalnego wymiaru QoL (MCS). Składowe MSC stanowią odpowiednio VT, SF, RE, MH, natomiast komponentę - PCS tworzą podskale PF, RP, BP, GH. Populacyjne wartości normatywne dla sumarycznego wyniku MCS, a także PCS wynoszą po 50 ± 10 pkt.</p>
<b>Bilans żelaza netto</b>	<p>Współczynnik wydalania-przyjmowania żelaza (średnia +/- SD), obliczany na podstawie liczby przetoczonych czerwonych krwinek i zmianach całkowitego stężenia w organizmie.</p>

## 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zestawienie cech badań włączonych do analizy z uwzględnieniem opisu metodologii, opisu interwencji, przyjętych kryteriów włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badań oraz przyjętych I-rzędowych i II-rzędowych punktów końcowych przedstawiono w podrozdziale 3.3.1.3.

Jakość badań randomizowanych w AKL wnioskodawcy oceniano w skali Jadad, nierandomizowanych badań dwuramiennych w skali NOS, a badań jednoramiennych zarówno w skali NOS jak i NICE. Włączone publikacje zostały również sklasyfikowane na podstawie hierarchii jakości określonej w Wytucznych Agencji. Dodatkowo ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE. W AWA zweryfikowano jedynie ocenę jakości badań randomizowanych, które dotyczyły populacji pacjentów z SCA ( ) oraz  $\beta$ -talasemią ( ).

Tabela 14. Ocena jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do AKL.

Ocena	Badanie		
<b>Jadad</b>	AOTM: 3	AOTM: 2	AOTM: 3
<b>Dodatkowe uwagi Agencji</b>	Rasa kaukaska stanowiła jedynie 5,6% populacji włączonej do badania.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastosowano analizę PP, co może obniżyć wiarygodność wyników,</li> <li>• Ponad 50% populacji badanej stanowiły dzieci,</li> <li>• Nie skorygowano wyników LIC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano testowanej hipotezy.</li> <li>• Mimo ograniczeń badań włączonych do przeglądu systematycznego można stwierdzić, iż oceniano w</li> </ul>

<sup>8</sup> j.w.

		określanych za pomocą SQUID pochodzących z jednego z centrów wykonujących badanie tą metodą. Wyniki pochodzące z tego ośrodka były zaniżone o 20 % w porównaniu do wyników uzyskiwanych w pozostałych dwóch ośrodkach	nich istotne klinicznie punkty końcowe. Dawkowanie leków odbywało się zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych.
--	--	---	--

#### Ograniczenia badań włączonych do analizy wg wnioskodawcy:

[Redacted text block]

#### Dodatkowe ograniczenia badań zidentyfikowane przez AOTM:

- większość badań włączonych do AKL, pod względem włączanych pacjentów, nie odpowiadała w pełni populacji określonej w programie lekowym, zwłaszcza w kontekście występowania przeciwwskazań do stosowania deferoksaminy;
- w badaniu *Sivgin 2012* ośmiu z dwudziestu trzech pacjentów uczestniczących w badaniu, oprócz przyjmowania DSX, miało wykonywaną flebotomię;
- dawkowanie DSX oraz [redacted] było zgodne z ChPL, jednakże należy mieć na uwadze że w sytuacji obecnej, w warunkach polskich, [redacted] podawana jest jedynie w trakcie wykonywania przetoczeń. W związku z czym jej dawkowanie może odbiegać od dawkowania w badaniach klinicznych;

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, którą przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. W trakcie weryfikacji prowadzonej przez Agencję nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych oraz w obliczeniach dla punktów końcowych umieszczonych w AWA. Stwierdzono jedynie niewielkie rozbieżności względem AWA dla wartości odczytywanych z wykresów (*Majhail 2010*).

[Redacted text block]

Wyniki [redacted] zostały umieszczone w AKL wnioskodawcy, jednakże w analizie weryfikacyjnej nie przedstawiono jej wyników z uwagi na ograniczenia opisane poniżej.

#### Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy:

[Redacted text block]

Ponadto, w AKL wnioskodawcy jako ograniczenia analizy wymieniono ograniczenia badań klinicznych włączanych do analizy, wymienionych w rozdziale 3.3.1.4

Dodatkowe ograniczenia analizy wskazane przez AOTM:

- Ograniczeniami analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę są głównie ograniczenia poszczególnych badań włączonych do przeglądu systematycznego. Dla większości wskazań znajdujących się w opisie programu lekowego nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych lub badań nierandomizowanych dwuramiennych. Badania dwuramienne zidentyfikowano jedynie dla pacjentów z anemią sierpowatokrwinkową oraz  $\beta$ -talasemią, przy czym zgodnie z danymi epidemiologicznymi schorzenia te występują rzadko i przypuszczalnie powinny stanowić relatywnie niski odsetek pacjentów włączanych do programu lekowego. Skuteczność DSX w pozostałych wskazaniach oceniana była jedynie w badaniach jednoramiennych, w tym również dla pacjentów z zespołem mielodysplastycznym, stanowiących według danych epidemiologicznych najliczniejszą podgrupę pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego.
- Dla niektórych schorzeń określonych w programie lekowym kodami ICD-10 nie było możliwości przedstawienia oddzielnych wyników. Pacjenci z mielofibrozą (D47.1) stanowili część<sup>9</sup> populacji włączanej do badania *NCT00235391*, opisanego w części dotyczącej niedokrwistości zależnych od transfuzji krwi ogółem. Ponadto 2 pacjentów z mielofibrozą zostało włączonych do badania *Porter 2007* do grupy z innymi niedokrwistościami. Również tylko pojedynczy pacjenci z niedokrwistościami hemolitycznymi (D55) uczestniczyli w badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy. W badaniu *Porter 2007* znalazły się 2 osoby z niedoborem kinazy pirogronianowej oraz 1 osoba z autoimmunologiczną anemią hemolityczną, możliwe było przedstawienie jedynie zbiorczych wyników dla grupy określonej jako inne niedokrwistości. Pacjenci z anemią hemolityczną stanowili również znaczącą część<sup>10</sup> pacjentów z anemiami rzadkimi zakwalifikowanych do badania *EPIC 2010*, jednak i w tym przypadku istniała jedynie możliwość przedstawienia wyników dla ogółu pacjentów z anemiami rzadkimi. W przypadku pacjentów po transplantacji innego narządu lub tkanki (Z94.8) odnaleziono jedynie badania dla populacji po alogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych.
- Przy wykorzystaniu wyników badań randomizowanych oceniających skuteczność DSX względem [redacted] w populacji pacjentów z SCA ([redacted]) i  $\beta$ -talasemią ([redacted]) i po uprzednim przeanalizowaniu heterogeniczności metodologicznej i klinicznej, dokonano [redacted]. W opinii analityków agencji należałoby odstąpić od przeprowadzenia [redacted], przede wszystkim ze względu na różnice pomiędzy hipotezami w badaniach włączonych do metaanalizy ([redacted]). Wyniki [redacted] prezentowane są w AKL wnioskodawcy, z uwagi na w/w zastrzeżenia co do słuszności przeprowadzania [redacted] odstąpiono od weryfikacji poprawności jej wyników.

<sup>9</sup> Brak informacji o % udziale pacjentów z mielofibrozą w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania

<sup>10</sup> j.w.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność deferazyroksu, umieszczone w AKL wnioskodawcy, dotyczyły jedynie dwóch subpopulacji pacjentów – mianowicie pacjentów z anemią sierpowatokrwinkową oraz pacjentów z  $\beta$ -talasemią. W przypadku pozostałych subpopulacji pacjentów, które będą kwalifikowane do programu lekowego, zidentyfikowano jedynie badania jednoramienne. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Agencję nie zidentyfikowano innych niż w AKL wnioskodawcy badań RCT.

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej deferazyroksu w podziale na poszczególne subpopulacje pacjentów. W przypadku każdej subpopulacji pacjentów wybierano jedynie wyniki dla badań o najwyższym poziomie wiarygodności. Z uwagi na obszerność wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy zdecydowano się uwzględnić w AWA jedynie część wyników, które w opinii analityka mają najistotniejszą wartość z punktu widzenia prowadzonej oceny. Wybrano wyniki dla rocznego (lub zbliżonego do rocznego) okresu obserwacji dla zmian stężenia ferrytyny, zmiany poziomu LIC, jakości życia oraz zadowolenia pacjentów ze stosowanej terapii.

#### **Anemia sierpowatokrwinkowa (SCA)**

Efektywność kliniczna deferazyroksu względem [redacted] oceniana była w randomizowanym badaniu klinicznym [redacted], w tabeli poniżej zestawiono wyniki dla oceny wskaźników laboratoryjnych po 52 tygodniowym okresie obserwacji.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących deferazyroks a grupą pacjentów przyjmujących [redacted] w zakresie obniżania stężenia żelaza w wątrobie (LIC, ang. *liver iron concentration*), zarówno w populacji ogólnej jak i w populacji otrzymującej transfuzje krwi zwykłe. Wyniki istotne statystycznie otrzymano jedynie w przypadku populacji pacjentów otrzymujących transfuzje wymienne [MD = 5,20 (-8,56; -1,84), p=0,002].

Wyniki analizy dla zmian stężenia ferrytyny w surowicy również nie były istotne statystycznie – uzyskana wartość p=0,05 jest wartością graniczną, aby wynik mógł być istotny statystycznie wartość p powinna wynosić mniej niż 0,05. [redacted]

[redacted] [MD = 375,00 (8,30; 741,70), p=0,05].

Wyniki istotne statystycznie, przedstawione w tabeli poniżej, wyróżniono czcionką **bold**.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla oceny wskaźników laboratoryjnych dla porównania DSX vs [redacted] u pacjentów z SCA w czasie obserwacji 52 tygodnie**

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	SD				MD (95% CI), wartość p
			DSX	N	[redacted]	N	
Zmiana LIC ogółem [mg Fe/g dw]	[redacted]	Ogółem	-3,00±6,2	132	-2,8±10,4	63	-0,20 (-2,98; 2,58), p=0,89
		Pacjenci otrzymujący transfuzje krwi zwykłe	-1,60±5,78	62	-1,40±3,12	35	-0,20 (-1,97; 1,57), p=0,82
		Pacjenci otrzymujący transfuzje krwi wymienne	-6,60±5,60	22	-1,40±3,90	10	<b>-5,20 (-8,56; - 1,84), p=0,002</b>
Zmiana stężenia ferrytyny w surowicy [µg/l]	[redacted]	Ogółem	-183±1651	132	-558±951	63	375,00 (8,30; 741,70), p=0,05

W AKL wnioskodawcy ocena satysfakcji z leczenia została przeprowadzona dla 2, 12, 24 i 52 tygodnia obserwacji, oraz w podziale na populację wcześniej leczoną deferoksaminą i nigdy wcześniej nieleczoną deferoksaminą. Wyniki oceny satysfakcji przeprowadzonej dla poszczególnych okresów obserwacji wykazały przewagę deferazyroksu nad deferoksaminą w zakresie zadowolenia, komfortu oraz chęci kontynuowania terapii. W analizie weryfikacyjnej Agencji przedstawiono wyniki dla 52 tygodnia obserwacji, zarówno dla populacji, która wcześniej była leczona DFO jak i dla populacji, która nie była wcześniej leczona DFO (patrz: Tabela 16).

Prawdopodobieństwo uzyskania odczuwalnego przez pacjenta zadowolenia oraz komfortu, związanych ze stosowaną terapią, jest istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów leczonych deferazyrokssem w porównaniu do pacjentów leczonych [redacted] – odpowiednio RR: 3,56 (2,00; 6,35) i 4,32 (2,19; 8,50), oraz NNT: NNT= 2 (1; 2) i NNT= 2(1; 2). Z kolei prawdopodobieństwo odczuwania niezadowolenia oraz dyskomfortu jest wyższe w grupie pacjentów leczonych [redacted]. Również deklarowana chęć kontynuowania terapii występowała istotnie statystycznie częściej w przypadku pacjentów leczonych deferazyrokssem [RR: 8,01 (3,16; 20,34) oraz NNT=1 (1; 2)], natomiast pacjenci leczenia [redacted] częściej deklarowali brak chęci kontynuowania terapii.

[redacted] natomiast w analizie weryfikacyjnej Agencji wykorzystano wskaźnik RR oraz NNT/NNH. Wyniki dla NNT różniły się nieznacznie dla oceny chęci kontynuowania terapii, na co mogło mieć wpływ zastosowanie w obliczeniach przeprowadzonych w Agencji innego kalkulatora niż w AKL wnioskodawcy.

Tabela 16. Wyniki analizy dla satysfakcji z leczenia dla porównania DSX vs [redacted] w 52 tyg. okresie obserwacji

Punkt końcowy	Badanie	Ocena	n/N (%)		RR (95% CI), p	NNT/ NNH (95% CI), p
			DSX	[redacted]		
<b>Pacjenci z SCA wcześniej <u>nie</u>leczeni terapią DFO</b>						
Zadowolenie z leczenia	[redacted]	Bardzo zadowolony/ zadowolony	29/49 (59%)	6/25 (24%)	<b>2,47 (1,18; 5,14), p=0,02</b>	<b>NNT= 3 (2; 9), p&lt;0,01</b>
		Neutralny stosunek do przyjmowanej interwencji	6/49 (12%)	6/25 (24%)	0,51 (0,18; 1,42), p=0,2	-
		Niezadowolony/ bardzo niezadowolony	2/49 (4%)	6/25 (24%)	<b>0,17 (0,04; 0,78), p=0,02</b>	<b>NNT= 5 (3; 24), p&lt;0,03</b>
Komfort związany ze stosowaniem terapii	[redacted]	Bardzo komfortowe/ komfortowe	31/49 (63%)	5/25 (20%)	<b>3,16 (1,40; 7,13), p=0,005</b>	<b>NNT= 2 (2; 5), p=0,001</b>
		Neutralny stosunek do komfortu leczenia	4/49 (8%)	6/25 (24%)	0,34 (0,11; 1,10), p=0,07	-
		Niekomfortowe/ bardzo niekomfortowe	2/49 (4%)	7/25 (28%)	<b>0,15 (0,03; 0,65), p=0,01</b>	<b>NNT= 4 (2; 14), p&lt;0,01</b>
Kontynuowanie terapii	[redacted]	Liczba osób wyrażająca chęć kontynuowania terapii	31/49 (63%)	3/25 (12,0%)	<b>5,27 (1,79; 15,57), p=0,003</b>	<b>NNT= 2 (2; 4), p&lt;0,0001</b>
		Liczba osób wyrażająca brak chęci do kontynuowania terapii	2/49 (4%)	10/25 (40%)	<b>0,10 (0,02; 0,43), p=0,002</b>	<b>NNT= 3 (2; 6), p=0,003</b>
<b>Pacjenci z SCA wcześniej <u>lecz</u>eni terapią DFO</b>						
Zadowolenie z leczenia	[redacted]	Bardzo zadowolony/ zadowolony	70/83 (84%)	9/38 (24%)	<b>3,56 (2,00; 6,35), p&lt;0,0001</b>	<b>NNT= 2 (1; 2), p=0,0001</b>
		Neutralny stosunek do przyjmowanej interwencji	3/83 (4%)	8/38 (21%)	<b>0,17 (0,05; 0,61), p=0,007</b>	<b>NNT= 6 (3; 18), p=0,006</b>
		Niezadowolony/ bardzo niezadowolony	0/83 (0%)	18/38 (47%)	<b>0,01 (0,00; 0,20), p=0,002</b>	<b>NNT= 2 (2; 3), p&lt;0,0001</b>
Komfort związany ze stosowaniem terapii	[redacted]	Bardzo komfortowe/ komfortowe	66/83 (80%)	7/38 (18%)	<b>4,32 (2,19; 8,50), p&lt;0,0001</b>	<b>NNT= 2(1; 2), p&lt;0,0001</b>
		Neutralny stosunek do komfortu leczenia	6/83 (7%)	5/38 (13%)	0,55 (0,18; 1,69), p=0,3	-
		Niekomfortowe/ bardzo niekomfortowe	1/83 (1%)	23/38 (61%)	<b>0,02 (0,00; 0,14), p&lt;0,0001</b>	<b>NNT= 2 (1; 2), p&lt;0,0001</b>
Kontynuowanie terapii	[redacted]	Liczba osób wyrażająca chęć kontynuowania terapii	70/83 (84%)	4/38 (11%)	<b>8,01 (3,16; 20,34), p&lt;0,001</b>	<b>NNT= 1 (1; 2), p&lt;0,0001</b>
		Liczba osób wyrażająca brak chęci do kontynuowania terapii	1/83(1%)	32/38 (84%)	<b>0,01 (0,00; 0,10), p&lt;0,0001</b>	<b>NNT= 1 (1; 1), p&lt;0,0001</b>



Badanie Cancado 2012 jest badaniem IV fazy oceniającym skuteczność praktyczną DSX. Wyniki istotne statystycznie uzyskano dla zmian wartości LIC w 52 tygodniu i 104 tygodniu obserwacji oraz dla zmiany stężenia ferrytyny mierzonej po 104 tyg. obserwacji. Średnia zmiana wartości LIC po 52 tygodniach obserwacji wynosiła -3,5 mg Fe/g, a po 104 tygodniach -4,7 mg Fe/g. Średnia zmiana stężenia ferrytyny po 104 tygodniach obserwacji wyniosła -358,2 µg/l.

Tabela 17. Skuteczność praktyczna DSX oceniana w badaniu IV fazy (Cancado 2012).

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wartości, średnia (SD), p
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l]	Cancado 2012	52 tyg	31	2344,5 (1077,9)	2133,0 (1199,7)	-233,5 , p=0,052
Zmiana LIC [mg Fe/g]			28	14,0 (7,4)	10,5 (6,4)	<b>-3,5, p=0,001</b>
Zmiana poziomu żelaza w sercu, T2*			28	40,5 (6,0)	39,0 (5,8)	-1,5, p=0,16
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l]		104 tyg	29	2344,5 (1077,9)	1986,3 (1392,0)	<b>-358,2, p=0,04</b>
Zmiana LIC [mg Fe/g]			22	14,0 (7,4)	9,3 (5,7)	<b>-4,7, p&lt;0,001</b>
Zmiana poziomu żelaza w sercu, T2*			22	40,5 (6,0)	43,9 (6,1)	-3,4, p=0,09

Z uwagi na dostępność wyników randomizowanych badań klinicznych, które charakteryzują się o wyższą wiarygodnością, odstąpiono od prezentacji i weryfikacji wyników badań jednoramiennych.

### B-talasemia

Celem badania [redacted] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferyzaroksu w dawce od 5 do 30 mg/kg/dzień w zależności od wyjściowej wartości LIC w porównaniu z [redacted] w dawce od 20 do 50 (i więcej) mg/kg/dzień w zależności od wyjściowej wartości LIC wśród pacjentów z talasemią β. Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: otrzymującej deferyzaroksu lub [redacted]. Pacjenci byli przydzielani do grup wiekowych: 2-12 lat; 12-18 lat; 18 i więcej lat. Po dokonaniu randomizacji, pacjenci byli oceniani przez lekarza pod kątem wartości LIC, a następnie kwalifikowani do leczenia dawką odpowiadającą wartości LIC. W badaniu oceniano punkty końcowe zgodne z kryteriami włączenia, związane ze zmianą wartości LIC, stężenia ferrytyny, bilansem żelaza netto, satysfakcją z leczenia, komfortem leczenia, chęcią kontynuowania leczenia średnim utraconym czasem z powodu leczenia, a także rejestrowano wszelkie działania niepożądane. Badanie zostało zaprojektowane jako *noninferiority*. Wyniki związane ze skutecznością analizowano *per protocol*. W badaniu podano wyniki dla 52 tygodnia oraz dla 208 tygodnia (faza *extention*).

Celem badania [redacted] było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferyzaroksu oraz [redacted] u pacjentów z talasemią β. Pacjentów spełniających kryteria włączenia losowo przydzielono do 3 grup: otrzymującej deferyzaroksu w dawce 10 mg/kg/dzień, otrzymującej deferyzaroksu w dawce 20 mg/kg/dzień oraz [redacted]. W badaniu oceniano punkty końcowe zgodne z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego: zmiana wartości LIC, zmiana stężenia ferrytyny, działania niepożądane. W badaniu podano wyniki dla 48 tygodnia obserwacji.

Powodzenie w redukcji poziomu żelaza w wątrobie (wszystkie wartości LIC) – z badania [redacted] wynika, iż [redacted] jest skuteczniejsza niż DSX (RR=0,80, CI 0,69; 0,92, p-value=0,001) w redukowaniu wartości LIC i pacjentów z talasemią. Ponadto leczenie 7 pacjentów DSX zamiast [redacted] może skutkować niepowodzeniem w uzyskaniu jednego dodatkowego efektu zdrowotnego, w postaci redukcji poziomu LIC (niezależnie od wartości LIC). Zarejestrowano również istotnie statystycznie większą różnicę średnich zmian w poziomie wartości LIC wśród pacjentów leczonych [redacted] w porównaniu z pacjentami leczonymi DSX, w przypadku początkowej wartości LIC < 7 mg Fe/g dw (niezależnie od przyjętej metody pomiaru LIC – biopsja i SQUID, sama biopsja, tylko SQUID). Autorzy badania [redacted] sugerują, iż może na to wpływać fakt, iż wyniki w grupie osób z poziomem LIC < 7 mg Fe/g dw mogą być gorsze w grupie DSX ze względu na przyjmowane przed włączeniem do badania wyższej dawki [redacted]. Przypuszczenie to może również potwierdzać fakt, iż istotnie statystyczne różnice na korzyść [redacted] zaobserwowano również w grupie pacjentów z początkową wartością LIC < 7 mg Fe/g dw, natomiast istotności takiej nie zaobserwowano już w grupie pacjentów z wyjściową wartością LIC ≥ 7 mg Fe/g dw.

Zmiana wartości LIC w zależności od dawki – większą redukcję LIC w zależności od dawki, uzyskiwali pacjenci leczeni [REDACTED], w porównaniu z pacjentami leczonymi DSX.

Zmiana stężenia ferrytyny – lepszą skutecznością w redukcji poziomu ferrytyny wykazuje się [REDACTED] w porównaniu z DSX, wśród pacjentów z początkową wartością LIC niższą niż <14 mg Fe/g dw. W przypadku pacjentów z wyjściową wartością LIC  $\geq 14$  mg Fe/g dw różnica średnich zmian stężenia ferrytyny jest nieistotna statystycznie.

Zmiana bilansu żelaza netto w zależności od dawki – lepsze wyniki uzyskują pacjenci leczeni [REDACTED], niezależnie od wyjściowej wartości LIC w porównaniu z pacjentami leczonymi DSX.

#### Zadowolenie z leczenia:

Nie zarejestrowano statystycznie istotnych różnic dla stanów „bardzo zadowolony z leczenia / zadowolony z leczenia”, „stosunek neutralny”, „brak odpowiedzi” w grupie pacjentów z talasemią, po raz pierwszy otrzymujących terapię chelatującą. Istotnie statystyczna różnica, na korzyść DSX dotyczy niezadowolenia z leczenia - Lecząc 2 pacjentów DSX zamiast [REDACTED] można uniknąć jednego przypadku, w którym chory będzie niezadowolony lub bardzo niezadowolony z leczenia;

Statystycznie istotne różnice na korzyść DSX wśród pacjentów otrzymujących wcześniej terapię chelatującą zarejestrowano dla następujących stanów:

- „Bardzo zadowolony / zadowolony z leczenia” – należy leczyć 2 pacjentów DSX zamiast [REDACTED], aby uzyskać jeden dodatkowy efekt zdrowotny w postaci zadowolenia z leczenia
- „Stosunek neutralny” – leczeniu DSX zamiast [REDACTED] należy poddać 8 pacjentów, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku neutralnego stosunku do terapii;
- „Niezadowolony / bardzo niezadowolony” – leczeniu DSX zamiast [REDACTED] należy poddać 3 chorych, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku niezadowolenia z leczenia;

#### Komfort leczenia:

Stosując DSX zamiast [REDACTED] wśród pacjentów z talasemią po raz pierwszy otrzymujących leczenie chelatujące, poddając leczeniu jednego pacjenta można uzyskać jeden dodatkowy przypadek, w którym chory oceni terapię jako bardzo komfortową lub komfortową i jednocześnie uniknąć jednego przypadku, w którym chory oceni leczenie jako bardzo niekomfortowe lub niekomfortowe.

Statystycznie istotne różnice na korzyść DSX wśród pacjentów otrzymujących wcześniej terapię chelatującą zarejestrowano dla następujących stanów:

- „Bardzo komfortowe / komfortowe leczenie” – lecząc jednego pacjenta DSX zamiast [REDACTED] można uzyskać jeden przypadek, w którym pacjent oceni leczenie jako bardzo komfortowe lub komfortowe;
- „Neutralny stosunek do komfortu leczenia” – lecząc 10 pacjentów DSX zamiast [REDACTED] można uniknąć jednego przypadku, w którym pacjent oceni terapię jako neutralną;
- „Bardzo niekomfortowe / niekomfortowe leczenie” – lecząc 1 pacjenta DSX zamiast [REDACTED] można uniknąć jednego przypadku oceny terapii przez pacjenta jako bardzo niekomfortowa lub niekomfortowa;

Chęć kontynuowania terapii - wyniki istotne statystycznie uzyskano jedynie w grupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie chelatujące. Należy leczyć jednego pacjenta DSX zamiast [REDACTED], aby uzyskać jeden dodatkowy efekt w postaci chęci kontynuowania leczenia i jednocześnie uniknąć braku chęci leczenia.

Stracony czas z normalnej aktywności z powodu leczenia – wyniki istotne statystycznie uzyskano zarówno w grupie pacjentów wcześniej otrzymujących terapię chelatującą jak i otrzymujących terapię chelatującą po raz pierwszy. Mniejszą liczbę czasu z normalnej aktywności tracą pacjenci leczeni DSX.

W badaniu [REDACTED] statystycznie istotną różnicę uzyskano jedynie w odniesieniu do spadku wartości LIC (<10%) w grupie pacjentów otrzymujących DSX w dawce 10 mg/kg/dzień, różnica ta była na niekorzyść DSX – leczenie 3 pacjentów DSX zamiast [REDACTED], spowoduje brak wystąpienia jednego dodatkowego efektu w postaci redukcji LIC (<10%).

Jako parametr wielkości względnego efektu interwencji, dla zmiennych dychotomicznych, przyjęto przede wszystkim iloraz szans (OR), obliczany przy pomocy metody Mantela-Haenszla, [REDACTED]. W sytuacjach, w których liczba zdarzeń w grupie kontrolnej lub interwencyjnej była bardzo mała, lub bardzo duża, do obliczenia ilorazu szans, stosowano obliczenia zarówno przy pomocy metody Mantela-Haenszla oraz metody Peto (z korektą pól

zerowych). Za podstawową przyjmowano metodę, w której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy > 1) lub metodę, dla której wskaźnik wychodzi mniejszy (gdy <1). Dodatkowo wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego. W przypadku dychotomicznych punktów końcowych, dla których wartości OR/RR były istotne statystycznie, obliczano parametr NNT/NNH. Dodatkowo wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych dyskretnych dla populacji pacjentów z talasemią beta

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
	DSX				
Powodzenie w redukcji poziomu żelaza w wątrobie (wszystkie wartości LIC)	146/276 (52,9)	184/277 (66,5)	<b>0,80 (0,69; 0,92), p=0,001</b>	<b>0,57 (0,40; 0,80), p=0,001</b>	NNH=7 (4;18)
Powodzenie w redukcji poziomu żelaza w wątrobie (wartość LIC < 7 mg Fe/g dw)	34/85 (40,0)	72/87 (82,8)	<b>0,48 (0,37; 0,64), p&lt;0,00001</b>	<b>0,14 (0,07; 0,28), p&lt;0,00001</b>	NNH= 2 (2; 3)
Powodzenie w redukcji poziomu żelaza w wątrobie (wartość LIC ≥ 7 mg Fe/g dw)	112/191 (58,7)	112/190 (59)	1,00 (0,84; 1,18)	1,00 (0,67; 1,50), p=1,00	-
Zadowolenie z leczenia – chorzy wcześniej nie leczeni terapią chelatującą (52 tydz.)					
Bardzo zadowolony / zadowolony	7/7 (100)	4/8 (50)	RR (M-H) 1,88 (0,95; 3,69), p=0,07	RR (M-H) 15,0 (0,64; 348,93), p=0,09	-
Neutralny stosunek	0/7 (0)	0/8 (0)	-	-	-
Niezadowolony / bardzo niezadowolony	0/7 (0)	4/8 (50)	0,07 (0,00; 1,55), p=0,09	<b>Peto OR 0,09 (0,01; 0,84), p=0,03</b>	<b>2 (1;22)</b>
Brak odpowiedzi na pytanie	0/7 (0)	0/8 (0)	-	-	-
Komfort leczenia u osób wcześniej nieleczonych terapią chelatującą (52 tydz.)					
Bardzo komfortowe/ komfortowe	7/7(100)	1/8 (12,5)	RR (M-H) 5,63 (1,29; 24,51), p=0,02	<b>Peto OR 26,61 (3,73; 189,73), p=0,001</b>	<b>1 (1;2)</b>
Neutralne	0/7 (0)	0/8 (0)	-	-	-
Niekomfortowe/ Bardzo niekomfortowe	0/7 (0)	7/8 (87,5)	<b>0,07 (0,00; 0,97), p=0,05</b>	<b>Peto OR 0,02 (0,00; 0,17), p=0,0002</b>	<b>1 (1;2)</b>
Brak odpowiedzi na pytanie	0/7 (0)	0/8 (0)	-	-	-
Chęć kontynuowania terapii – osoby wcześniej nielezione terapią chelatującą (52 tydz.)	7/7 (100)	4/8 (50)	1,88 (0,95; 3,69), p=0,07	15,00 (0,64; 348,93), p=0,09	-
Zadowolenie z leczenia – chorzy wcześniej leczeni terapią chelatującą (52 tydz.)					
Bardzo zadowolony / zadowolony	246/289 (85,1)	109/282 (38,7)	<b>2,20 (1,89; 2,57), p&lt;0,00001</b>	<b>9,08 (6,07; 13,59), p&lt;0,00001</b>	<b>2 (1;2)</b>
Neutralny stosunek	14/289 (4,8)	52 (18,4)	<b>0,26 (0,15; 0,46), p&lt;0,00001</b>	<b>0,23 (0,12; 0,42), p&lt;0,00001</b>	<b>8 (5;11)</b>
Niezadowolony / bardzo niezadowolony	17/289 (5,9)	108 (38,3)	<b>0,15 (0,09; 0,25), p&lt;0,00001</b>	<b>0,10 (0,06; 0,17), p&lt;0,00001</b>	<b>3 (2;3)</b>
Brak odpowiedzi na pytanie	12/289 (4,2)	13 (4,6)	0,90 (0,42; 1,94), p=0,79	0,90 (0,40; 2,00), p=0,79	-
Komfort leczenia u osób wcześniej leczonych terapią chelatującą (52 tydz.)					
Bardzo komfortowe/ komfortowe	268/289 (92,7)	32/282 (11,3)	<b>8,17 (5,89; 11,34), p&lt;0,00001</b>	<b>99,70 (56,0; 177,5), p&lt;0,00001</b>	<b>1 (1;1)</b>
Neutralne	6/289 (2,1)	32/282 (11,3)	<b>0,18 (0,08; 0,43), p=0,0001</b>	<b>0,17 (0,07; 0,40), p&lt;0,0001</b>	<b>10 (7;18)</b>
Niekomfortowe/ Bardzo niekomfortowe	3/289 (1,0)	205/282 (72,7)	<b>0,01 (0,00; 0,04), p&lt;0,00001</b>	<b>0,00 (0,00;0,01), p&lt;0,00001</b>	<b>1 (1;1)</b>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

	Brak odpowiedzi na pytanie	12/289 (4,2)	13/282 (4,6)	0,90 (0,42; 1,94), p=0,79	0,90 (0,40; 2,00), p=0,79	-
Chęć kontynuowania terapii – osoby wcześniej leczone terapią chelatującą (52 tydz.)	Liczba osób, które wyraziły chęć kontynuowania terapii	248/289 (85,8)	39/282 (13,8)	<b>6,20 (4,62; 8,33), p&lt;0,00001</b>	<b>37,69 (23,49; 60,47), p&lt;0,00001</b>	<b>1 (1;1)</b>
	Liczba osób, które nie wyraziły chęci kontynuowania terapii	10/289 (3,5)	182/282 (54,5)	<b>0,05 (0,03; 0,10), p&lt;0,00001</b>	<b>0,02 (0,01; 0,04), p&lt;0,00001</b>	<b>1 (1;1)</b>
<b>– DSX 10 mg/kg/dzień</b>						
Brak zmian wartości LIC		6/24 (25,0)	4/21 (19,0)	1,31 (0,43; 4,03), p=0,63	1,42 (0,34; 5,91), p=0,63	-
Spadek wartości LIC (<10%)		11/24 (45,8)	16/21 (76,2)	<b>0,60 (0,37; 0,99), p=0,04</b>	<b>0,26 (0,07; 0,96), p=0,04</b>	<b>NNH = 3 (2;57)</b>
Wzrost wartości LIC (>10%)		7/24 (29,2)	1/21 (4,81)	6,13 (0,82; 45,79), p=0,08	8,24 (0,92; 73,79), p=0,06	-
<b>– DSX 20 mg/kg/dzień</b>						
Brak zmian wartości LIC		4/22 (18,2)	4/21 (19,0)	0,95 (0,27; 3,33), p=0,94	0,94 (0,20; 4,39), p=0,07	-
Spadek wartości LIC (<10%)		16/22 (72,7)	16/21 (76,2)	0,95 (0,67; 1,35), p=0,79	0,83 (0,21; 3,29), p=0,79	-
Wzrost wartości LIC (>10%)		2/22 (9,1)	1/21 (4,81)	1,91 (0,19; 19,52), p=0,59	2,00 (0,17; 23,86), p=0,58	-

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych ciągłych dla populacji pacjentów z talasemią beta

Punkt końcowy		Badanie	Średnia zmiana (SD) [N]		Różnica średnich zmian (95% CI), p-value
			DSX		
Zmiana wartości LIC	Na podstawie biopsji i SQUID - Wszystkie wartości LIC		-2,4 (8,2) [n=268]	-2,9 (5,4) [n=273]	0,5 (-0,67; 1,67), p=0,40
	Na podstawie biopsji i SQUID - LIC < 7 mg Fe/g dw		<b>4,0 (3,8) [n=83]</b>	<b>0,13 (2,2) [n=87]</b>	<b>3,87 (2,93; 4,81), p&lt;0,00001</b>
	Na podstawie biopsji i SQUID - LIC ≥ 7 mg Fe/g dw		-5,3 (8,0) [n=185]	-4,3 (5,8) [n=186]	-1,00 (-2,42; 0,42), p=0,17
	Na podstawie biopsji - Wszystkie wartości LIC		-3,0 (8,8) [n=224]	-3,2 (5,7) [n=230]	0,20 (-1,17; 1,57), p=0,77
	Na podstawie biopsji - LIC < 7 mg Fe/g dw		5,6 (3,8) [n=52]	0,5 (2,5) [n=55]	<b>5,10 (3,87; 6,33), p&lt;0,00001</b>
	Na podstawie biopsji - LIC ≥ 7 mg Fe/g dw		-5,6 (8,2) [n=172]	-4,4 (6,0) [n=175]	-1,20 (-2,71; 0,31), p=0,12
	Na podstawie SQUID - Wszystkie wartości LIC		0,5 (2,9) [n=44]	-1,1 (1,9) [n=43]	<b>1,60 (0,57; 2,63), p=0,002</b>
	Na podstawie SQUID - LIC < 7 mg Fe/g dw		1,4 (2,1) [n=31]	-0,5 (1,3) [n=32]	<b>1,90 (1,03; 2,77), p&lt;0,0001</b>
	Na podstawie SQUID - LIC ≥ 7 mg Fe/g dw		-1,5 (3,7) [n=13]	-2,9 (2,3) [n=11]	1,4 (-1,03; 3,83), p=0,26
Zmiana wartości LIC w zależności od dawki	Zmiana wartości LIC, chorzy ze stężeniem LIC ≤3 mg Fe/g dw		4,8 (3,77), [n=13]	0,5 (1,11) [n=13]	<b>4,3 (2,3; 6,3), p&lt;0,0001</b>
	Zmiana wartości LIC, chorzy ze stężeniem LIC < 3 mg Fe/g dw do 7 mg Fe/g dw		3,8 (3,85) [n=73]	0,0 (2,36) [n=77]	<b>3,8 (2,77; 4,83), p&lt;0,00001</b>
	Zmiana wartości LIC, chorzy ze stężeniem LIC < 7 mg Fe/g dw do 14 mg Fe/g dw		-0,4 (4,7) [n=80]	-1,9 (2,93) [n=89]	<b>1,5 (0,3; 2,7), p=0,01</b>
	Zmiana wartości LIC, chorzy ze stężeniem LIC ≥ 14 mg Fe/g dw		-8,9 (8,07) [n=115]	-6,4 (6,93) [n=101]	<b>-2,5 (-4,5; -0,5), p=0,01</b>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

<b>Zmiana stężenia ferrytyny w zależności od dawki</b>	Zmiana stężenia ferrytyny (µg/l), chorzy ze stężeniem LIC ≤3 mg Fe/g dw		1189 (700) [n=15]	211 (459) [n=13]	<b>978,00 (544,71; 1 411,29), p&lt;0,00001</b>
	Zmiana stężenia ferrytyny (µg/l), chorzy ze stężeniem LIC < 3 mg Fe/g dw do 7 mg Fe/g dw		833 (817) [n=73]	32 (585) [n=77]	<b>801,00 (572,53; 1 029,47), p&lt;0,00001</b>
	Zmiana stężenia ferrytyny (µg/l), chorzy ze stężeniem LIC < 7 mg Fe/g dw do 14 mg Fe/g dw		-36 (721) [n=80]	-364 (614) [n=89]	<b>328,00 (124,94; 531,06), p=0,002</b>
	Zmiana stężenia ferrytyny (µg/l), chorzy ze stężeniem LIC ≥ 14 mg Fe/g dw		-926 (1416) [n=115]	-1003 (1428) [n=101]	77,00 (-303,18; 457,18), p=0,69
<b>Zmiana balansu żelaza netto w zależności od dawki</b>	Zmiana balansu żelaza netto, chorzy ze stężeniem LIC ≤3 mg Fe/g dw		0,58 (0,328) [n=15]	0,95 (0,101) [n=13]	<b>-0,37 (-0,54; -0,20), p&lt;0,0001</b>
	Zmiana balansu żelaza netto, chorzy ze stężeniem LIC < 3 mg Fe/g dw do 7 mg Fe/g dw		0,67 (0,365) [n=73]	0,98 (0,217) [n=77]	<b>-0,31 (-0,41; -0,21), p&lt;0,00001</b>
	Zmiana balansu żelaza netto, chorzy ze stężeniem LIC < 7 mg Fe/g dw do 14 mg Fe/g dw		1,02 (0,398) [n=80]	1,13 (0,241) [n=89]	<b>-0,11 (-0,21; -0,01), p=0,03</b>
	Zmiana balansu żelaza netto, chorzy ze stężeniem LIC ≥ 14 mg Fe/g dw		1,67 (0,716) [n=115]	1,44 (0,596) [n=101]	<b>0,23 (0,05; 0,41), p=0,01</b>
<b>Stracony czas z normalnej aktywności z powodu leczenia (godz./miesiąc) – osoby nieleczone wcześniej terapią chelatującą (52 tydz.)</b>			0,6 (1,5) [n=7]	6,0 (6,0) [n=8]	<b>-5,4 (-9,70; -1,10), p=0,01</b>
<b>Stracony czas z normalnej aktywności z powodu leczenia (godz./miesiąc) – osoby leczone wcześniej terapią chelatującą (52 tydz.)</b>			2,8(16,8) [n=287]	11,2 (21,8) [n=21,8]	<b>-8,40 (-11,62; -5,18), p&lt;0,00001</b>

Ponadto, w AKL wnioskodawcy zostało opisanych 5 badań dwuramiennych bez randomizacji oraz 6 badań jednoramiennych.

**Anemia aplastyczna (AA)**

Skuteczność kliniczna deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w przebiegu anemii aplastycznej oceniana była w dwóch badaniach jednoramiennych - *EPIC 2010* (publikacje *Cappellini 2010* i *Lee 2010*) oraz *Porter 2007*.

Wyniki badania *Porter 2007* dotyczą pacjentów z zespołem Blackfana-Diamonda, który klasyfikowany jest jako anemia aplastyczna. Wyniki dla pozostałej grupy pacjentów z anemią aplastyczną zostały przedstawione zbiorczo z innymi rodzajami niedokrwistości w związku z czym nie było możliwości przedstawienia wyników jedynie dla tej grupy pacjentów. Natomiast wyniki badania *EPIC 2010* dotyczą ogólnej populacji pacjentów z anemią aplastyczną.

Sukces terapeutyczny osiągnięto u 53,8% pacjentów z anemią aplastyczną, u których stosowany był DSX, redukcję wartości LIC stwierdzono u 54,6% pacjentów stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień. Ponadto, osiągnięto istotną statystycznie redukcję wartości LIC w podgrupie pacjentów przyjmujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień, u których wyjściowa wartość LIC ≥ 7 mg/g dw (*Porter 2007*).

Istotna statystycznie redukcja stężenia ferrytyny wystąpiła w ogólnej populacji, niezależnie od przyjmowanej dawki DSX – średnia redukcja (zakres): -964 (-15 704; 13 894), p=0,0003 (*EPIC 2010*), z kolei redukcja stężenia ferrytyny w podgrupie pacjentów przyjmujących DSX w dawce 20-30 mg/kg/dzień nie była istotna statystycznie.



Tabela 20. Wyniki skuteczności dla DSX dla pacjentów z anemią aplastyczną (badania: EPIC 2010, Porter 2007).

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)			
Sukces terapeutyczny	Porter 2007	1 rok	14/26 (53,8%)			
Redukcja LIC, dawka 20 lub 30 mg	Porter 2007	1 rok	12/22 (54,6%)			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wartość początkowa, średnia (SD/ zakres)	Wartość końcowa, średnia (SD/ zakres)	Zmiana wartości, średnia (SD/ zakres)
Skuteczność chelatacji [%]	Porter 2007	1 rok	26	b/d	26,7 (16,1)	b/d
Zmiana LIC [mg Fe/g dw] dawka 20 mg	Porter 2007	1 rok	7	b/d	b/d	-4,6 (6,6)
Zmiana LIC [mg Fe/g dw] dawka 30 mg	Porter 2007	1 rok	15	b/d	b/d	-3,2 (8,4)
Zmiana LIC [mg Fe/g dw] dawka 20 lub 30 mg, chorzy z początkowym LIC $\geq 7$ mg/g dw	Porter 2007	1 rok	22	b/d	b/d	<b>-3,7 (7,7), p=0,036</b>
Zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ]	Cappellini 2010/ Lee 2010	1 rok	116	3 254 (908; 25 346)	1 854 (87; 17 233)	<b>-964 (-15704; 13 894), p=0,0003</b>
Zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ], dawka od 20 do 30 mg	Cappellini 2010/ Lee 2010	1 rok	40	3 238 (1 129- 25 346)	2 191 (87; 17 233)	-884 (-15 704; 13 894)
Zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ], dawka 20 mg	Porter 2007	1 rok	7	b/d	b/d	-364 (1 002)
Zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ], dawka 30 mg	Porter 2007	1 rok	15	b/d	b/d	-143 (1 328)

### Zespoły mielodysplastyczne (MSD)

Skuteczność kliniczna deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem u chorych z MSD oceniana była w 9 badaniach jednoramiennych – Nolte 2013, Breccia 2012, EPIC 2010 (publikacje Cappellini 2010, Gattermann 2011, Porter 2012), Ghoti 2010 (publikacje Ghoti 2010 i Ghoti 2011), Greenberg 2010, List 2012, Metzgeroth 2009, Porter 2007, Wimzal 2009.

Skuteczność praktyczną oceniano w 2 badaniach jednoramiennych – Extend oraz Exjange (publikacja Gatterman 2012). Badania te można uznać za ocenę skuteczności praktycznej DSX z uwagi na ich nieinterwencyjny charakter oraz prowadzenie obserwacji w warunkach codziennej praktyki lekarskiej.

Sukces terapeutyczny osiągnięto u 78,6% pacjentów (Porter 2007), redukcję stężenia ferrytyny o co najmniej 500  $\mu\text{g/l}$  u 77,8% pacjentów (Greenberg 2007), a poprawę obrazu T2\* serca u 75% pacjentów (Metzgeroth 2009) stosujących DSX.

Istotnie statystycznie wyniki zostały osiągnięte dla punktów końcowych związanych z redukcją stężenia ferrytyny w surowicy krwi oraz redukcją wartości LIC:

- zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ] (EPIC 2010) – średnia redukcja o -253 (-7 125; 14 145)  $\mu\text{g/l}$ , względem średniej wartości wyjściowej 2 730  $\mu\text{g/l}$ ;
- zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ] (Breccia 2012) - mediana redukcji wyniosła -1478  $\mu\text{g/l}$  względem wartości wyjściowej wartości mediany 2 878  $\mu\text{g/l}$ ;
- zmiana stężenia ferrytyny [%] (List 2012) o średnio -23,2% względem średniej wartości wyjściowej 2 771,5  $\mu\text{g/l}$ ;
- zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ] u pacjentów stosujących DSX w dawce 20 mg/kg/dzień (Breccia 2012) – mediana redukcji wyniosła -750  $\mu\text{g/l}$  względem wyjściowej wartości mediany 2700  $\mu\text{g/l}$ ;



- zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ] (Nolte 2013) – średnia redukcja o -762  $\mu\text{g/l}$  względem średniej wartości wyjściowej 2 447  $\mu\text{g/l}$ ;
- zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ] u pacjentów stosujących DSX w dawce 20 mg/kg/dzień (Nolte 2013) – średnia redukcja o -525  $\mu\text{g/l}$  względem średniej wartości wyjściowej 2 484  $\mu\text{g/l}$  ;
- zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ] w populacji nie leczonej wcześniej chelatami (Extend) – średnia redukcja o -622  $\mu\text{g/l}$  względem średniej wartości wyjściowej 2 679  $\mu\text{g/l}$ ;
- zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ] u pacjentów wcześniej nie leczonych terapią chelatującą (Breccia 2012) – mediana redukcji -1130  $\mu\text{g/l}$  względem wyjściowej wartości mediany 2 460  $\mu\text{g/l}$ ;
- zmiana LIC [mg Fe/g dw] u pacjentów z wyjściowym LIC  $\geq 7$  mg/g dw, stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień (Porter 2007) – średnia redukcja o -9,9 (5,5),  $p < 0,001$ ;
- zmiana LIC [mg Fe/g dw] (Nolte 2013) - średnia redukcja o -6,4 (9,6) względem średniej wartości wyjściowej wynoszącej 16,8 (8,3) mg/g dw

Tabela 21. Wyniki efektywności klinicznej dla DSX w populacji pacjentów z MSD na podstawie badań jednoramiennych.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)			
Sukces terapeutyczny	Porter 2007	1 rok	22/28 (78,6%)			
Poprawa obrazu T2* serca	Metzgeroth 2009	1 rok	6/8 (75%)			
Redukcja stężenia ferrytyny o co najmniej 500 µg/l	Greenberg 2010	52 tyg.	7/9 (77,8%)			
Spadek stężenia ferrytyny poniżej 2000 µg/l o co najmniej 500 µg/l	Wimazal 2009	54 tyg.	4/13 (30,8%)			
Spadek stężenia ferrytyny poniżej 2000 µg/l ale mniej niż 500 µg/l	Wimazal 2009	54 tyg.	1/14 (7,1%)			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wartości, średnia (SD)
Skuteczność terapii [%]	Porter 2007	1 rok	28	b/d	b/d	33,9 (20,0)
Jakość życia: wymiar fizyczny ogółem (SF-36)	EPIC 2010 (Porter 2012)	52 tyg.	N <sub>p</sub> =97 N <sub>k</sub> =75	35,47 (8,58)	35,71 (9,64)	0,24
Jakość życia: wymiar mentalny ogółem (SF-36)	EPIC 2010 (Porter 2012)	52 tyg.	N <sub>p</sub> =97 N <sub>k</sub> =75	47,16 (11,29)	43,56 (11,79)	-3,6
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l]	EPIC 2010 (Cappellini 2010)	52 tyg.	321	2 730 (951; 9465)	b/d	<b>-253 (-7 125; 14 145), p=0,002</b>
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l]	Metzgeroth 2009	1 rok	12	1 575 (665; 6 900)	528 (327; 3 052)	-1047
Zmiana stężenia ferrytyny [%]	List 2012	1 rok	91	2 771,5 (863; 9993)	b/d	<b>-23,2%, p&lt;0,001</b>
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l], dawka 20 mg	Porter 2007	1 rok	7	b/d	b/d	-410 (1 632)
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l], dawka 30 mg	Porter 2007	1 rok	12	b/d	b/d	-1 581 (1 653)
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l]	Nolte 2013	53 tyg.	50	2 447,00 (1 696,61; 2 954,24)	1 685,00 (913,559; 2 669, 49)	<b>-762, p=0,01</b>
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l], dawka 20 mg	Nolte 2013	53 tyg.	47	2 484,00 (872; 7 202)	1 685,00 (294; 13 166)	<b>-525, p=0,0138</b>
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l], dawka 30 mg	Nolte 2013	53 tyg.	3	2 192 (1 929; 6 400)	2 298 (1 597; 8 060)	105, p=0,5
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l] w populacji nie leczonej wcześniej chelatami	Extend (Gattermann 2012)	1 rok	123	2 679 (184; 16 500)	2 000 (155; 14 143)	<b>-622, p=0,0002</b>
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l] w populacji wcześniej leczonej chelatami	Exjange	1 rok	44	2 442 (521; 8 565)	2 077 (248; 7 227)	-716, p=0,06

	(Gattermann 2012)					
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l], chorzy którzy ukończyli 52 tygodnie obserwacji	Greenberg 2010	52 tyg.	9	4 416 (b/d)	2 685 (b/d)	-39,2%
Zmiana LIC [µmol Fe/g dw]	Metzgeroth 2009	1 rok	12	315 (189; 350)	230 (0; 350)	-85
Zmiana LIC [mg Fe/g dw]	Nolte 2013	53 tyg.	19	16,8 (8,3)	10,8 (10,4)	<b>-6,4 (9,6), p=0,0096</b>
Zmiana LIC [mg Fe/g dw], dawka 20 mg	Porter 2007	1 rok	7	b/d	b/d	-10,7 (5,2)
Zmiana LIC [mg Fe/g dw], dawka 30 mg	Porter 2007	1 rok	12	b/d	b/d	-9,4 (5,9)
Zmiana LIC [mg Fe/g dw], chorzy którzy ukończyli 52 tyg. obserwacji	Greenberg 2010	52 tyg.	9	23,72 (b/d)	16,79 (b/d)	-29,2%
Zmiana LIC [MG Fe/g dw], dawka 20 lub 30 mg, początkowy LIC ≥7 mg/g dw	Porter 2007	1 rok	19	b/d	b/d	<b>-9,9 (5,5), p&lt;0,001</b>
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Badanie</b>	<b>Okres obserwacji</b>	<b>N</b>	<b>Wartość początkowa, mediana (zakres)</b>	<b>Wartość końcowa, mediana (zakres)</b>	<b>Zmiana wartości, mediana (zakres), p</b>
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l]	Breccia 2012	1 rok	40	2 878 (b/d)	1 400 (b/d)	<b>-1478, p=0,001</b>
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l], dawka 20 mg	Breccia 2012	1 rok	33	2 700 (b/d)	1 950 (b/d)	<b>-750 (b/d), p=0,002</b>
Wysycenie transferyny [%]	Greenberg 2010	52 tyg.	15	59,3 (1,5)	62,1 (1,2)	2,8, b/d
Obraz T2* żelaza w sercu [ms]	Metzgeroth 2009	1 rok	12	26 (15; 35)	29 (19; 38)	3
<b>Pacjenci leczeni wcześniej terapią chelatującą</b>						
Postrzegana skuteczność terapii	<b>EPIC 2010 (Porter 2012)</b>	52 tyg.	M.in.=56 N <sub>k</sub> =41	3,95 (0,39)	3,95 (0,4)	0,0
Akceptacja terapii			M.in.=56 N <sub>k</sub> =40	3,23 (0,39)	4,11 (0,34)	0,88
Obciążenie/ problemy związane z terapią			M.in.=55 N <sub>k</sub> =41	3,77 (0,38)	4,56 (0,24)	0,79
Chorzy, którzy nigdy nie myśleli o zaprzestaniu stosowania terapii chelatującej			M.in.=54 N <sub>k</sub> =42	41 (75,9)	29 (69,0)	-6,9
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l]	Breccia 2012	1 rok	25	2 460 (b/d)	1 350 (b/d)	- 1110 (b/d), p=0,001
<b>Pacjenci nie leczeni wcześniej terapią chelatującą</b>						
Postrzegana skuteczność terapii	<b>EPIC 2010</b>	52 tyg.	b/d	b/d	4,25 (0,6)	b/d

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

Akceptacja terapii	(Porter 2012)		b/d	b/d	4,17 (0,69)	b/d
Obciążenie/ problemy związane z terapią			b/d	b/d	4,51 (0,55)	b/d
Chorzy, którzy nigdy nie myśleli o zaprzestaniu stosowania terapii chelatującej			35	b/d	27 (77,1)	b/d
Zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ]	Breccia 2012	1 rok	15	2 670 (b/d)	1 540 (b/d)	-1130 (b/d), p=0,001
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Badanie</b>	<b>Okres obserwacji</b>	<b>N</b>	<b>Wartość początkowa, n (%)</b>	<b>Wartość końcowa, n (%)</b>	<b>Zmiana procentowa</b>
Stosowanie się do planu terapeutycznego, pacjenci wcześniej leczeni	EPIC 2010 (Porter 2012)	52 tyg.	M.in.=56 N <sub>k</sub> =42	35 (62,5)	36 (85,7)	23,2
Stosowanie się do planu terapeutycznego, pacjenci wcześniej nie leczeni			35	b/d	29 (82,9)	b/d

N<sub>p</sub> – liczba osób w populacji wyjściowej; N<sub>k</sub> – liczba osób w końcowym pomiarze

**Inne niedokrwistości**

Skuteczność kliniczna DSX w populacji pacjentów z innymi niedokrwistościami oceniana była w dwóch odnalezionych badaniach jednoramiennych – EPIC 2010 (publikacja Cappellini 2010) oraz Porter 2007. Populacja w badaniu EPIC 2010 obejmowała pacjentów z rzadko występującymi niedokrwistościami (N=43), a w badaniu Porter 2007 z różnymi rodzajami niedokrwistości (N=22), w tym m.in. z niedokrwistością aplastyczną,  $\alpha$ -talasemię, niedokrwistością syderoblastyczną.

Sukces terapeutyczny został osiągnięty u 70,6% pacjentów z różnymi rodzajami niedokrwistości, stosujących DSX (Porter 2007). Wynik istotny statystycznie osiągnięto w przypadku oceny zmiany LIC [mg Fe/g dw] u pacjentów z wyjściową wartością LIC  $\geq 7$  mg/g dw, stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień (Porter 2007) – średnia redukcja o -3,8 (7,1) względem średniej wartości wyjściowej, oraz w przypadku zmiany stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ] (EPIC 2010) – średnia redukcja o -832,0 (-4 522; 7064)  $\mu\text{g/l}$  względem średniej wartości wyjściowej.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności dla stosowania DSX w populacji pacjentów z różnymi rodzajami niedokrwistości, na podstawie badań jednoramiennych.**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)			
Sukces terapeutyczny	Porter 2007	1 rok	12/17 (70,6%)			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wartości, średnia (SD)
Skuteczność terapii [%]	Porter 2007	1 rok	17	b/d	26,6% (15,0%)	b/d
Zmiana LIC [mg Fe/g dw], dawka 20 mg			8	b/d	-3,20 (7,0)	b/d
Zmiana LIC [mg Fe/g dw], dawka 30 mg			9	b/d	-4,40 (7,6)	b/d
Zmiana LIC [MG Fe/g dw], dawka 20 lub 30 mg, początkowy LIC $\geq 7$ mg/g dw			17	b/d	b/d	-3,8 (7,1), p=0,044
Zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ] dawka 20 mg			8	b/d	b/d	-894,0 (957)
Zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ] dawka 30 mg			9	b/d	b/d	-443,0 (1 906,0)
Zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ]	EPIC 2010 (Cappellini 2010)	52 tygodnie	42	3 161 (568; 13 078)	b/d	-832,0 (-4 522; 7064), p=0,0275

**Niedokrwistości zależne od transfuzji krwi ogółem**

Skuteczność DSX w leczeniu pacjentów z niedokrwistościami zależnymi od transfuzji ogółem oceniana była w 3 jednoramiennych badaniach klinicznych – EPIC 2010 (publikacja Cappellini 2010), Porter 2007 oraz w badaniu NCT00235391.

Sukces terapeutyczny został osiągnięty u 50,5% pacjentów z niedokrwistościami zależnymi od transfuzji, stosujących DSX (Porter 2007). Wyniki istotne statystycznie uzyskano w przypadku oceny zmian LIC [mg Fe/g dw] u pacjentów z początkowym LIC  $\geq 7$  mg/g dw, stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień (Porter 2007) – średnia redukcja o -6,0 (7,8) względem średniej wartości wyjściowej, oraz w przypadku oceny zmian stężenia ferrytyny [ $\mu\text{g/l}$ ] (EPIC 2010) - średnia redukcja o -264 (-15 704; 14 145)  $\mu\text{g/l}$  względem średniej wartości wyjściowej.

Tabela 23. Wyniki skuteczności klinicznej dla DSX w populacji pacjentów z niedokrwistościami zależnymi od transfuzji, na podstawie wyników badań jednoramiennych.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)			
Sukces terapeutyczny	Porter 2007	1 rok	93/184 (50,5%)			
Sukces terapeutyczny, populacja po wykluczeniu chorych bez oceny LIC na końcu badania			93/184 (63,3%)			
Stężenie ferrytyny – poprawa	NCT00235391	30 tyg.	212/1214 (17,5%)			
Stężenie ferrytyny – brak zmian		30 tyg.	604/1214 (49,8%)			
Stężenie ferrytyny – pogorszenie		30 tyg.	349/1214 (28,7%)			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wartości, średnia (SD)
Zmiana LIC [MG Fe/g dw], dawka 20 lub 30 mg, początkowy LIC $\geq$ 7 mg/g dw	Porter 2007	1 rok	125	b/d	b/d	-6,0 (7,8), p<0,001
Zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu$ g/l]	EPIC 2010 (Cappellini 2010)	52 tygodnie	1 707	3 135 (462; 25 346)	b/d	-264 (-15 704; 14 145), p<0,0001

### MDS i inne niedokrwistości spowodowane transfuzjami krwi

Skuteczność DSX w leczeniu pacjentów z MDS lub innymi niedokrwistościami spowodowanymi transfuzjami krwi były oceniane w badaniu jednoramiennym. Porter 2007 (NCT0030329). Wyniki dotyczą 360 tygodnia obserwacji, żaden z wyników dotyczących zmiany wartości LIC bądź ferrytyny nie uzyskał istotności statystycznej.

Tabela 24. Wyniki skuteczności dla DSX w populacji pacjentów z MDS i innymi niedokrwistościami spowodowanymi transfuzjami krwi, na podstawie badań jednoramiennych.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wartości, średnia (SD), p
Zmiana LIC [MG Fe/g dw] – ocena za pomocą biopsji	Porter 2007 (NCT00303329)	260 tyg.	42	b/d	b/d	-5,10 (7, 756), b/d
Zmiana LIC [MG Fe/g dw] – ocena za pomocą SQUID		260 tyg.	33	b/d	b/d	-2,04 (4,521), b/d
Zmiana stężenia ferrytyny [ $\mu$ g/l]		260 tyg.	96	3 268,8 (2 082,60)	2 896,0 (2 597,22)	-382,2 (2 325,41), b/d

### Po przeszczepie tkanek

Ocena skuteczności stosowania DSX w populacji pacjentów po przeszczepie tkanek była oceniana na podstawie 3 badań jednoramiennych – Sivgin 2012, Busca 2010 oraz Majhail 2010. Do wszystkich badań włączono chorych po alogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Redukcja stężenia ferrytyny do poziomu poniżej 1000  $\mu$ g/l wystąpiła u 47,8% pacjentów z badania Sivgin 2012, choć wynik był istotny statystycznie to należy mieć na uwadze, że ośmiu pacjentów zakwalifikowanych do badania miało równoległe wykonywaną flebotomię. Jednakże stężenie ferrytyny w podgrupie pacjentów stosujących jedynie deferazyroks również uległo istotnej statystycznie redukcji w porównaniu do wartości wyjściowej (-1 503  $\mu$ g/l, p=0,017) (Sivgin 2012).

Wyniki badania Majhail 2012 dla zmiany stężenia ferrytyny oraz zmiany stężenia LIC, umieszczone w AKL wnioskodawcy, zostały odczytane z wykresu. Weryfikacja wyników w Agencji została przeprowadzona z wykorzystaniem programu GetData Graph Digitizer (wersja 2.26), potwierdzono prawidłowość ekstrakcji wyników. Pacjenci leczeni DSX (N=3) stanowili jedno z ramion badania Majhail 2012 (obok pacjentów stosujących flebotomię (N=8) oraz braku leczenia (N=5)). Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.



W badaniu *Busca 2010* jedynie dwóch pacjentów ukończyło terapię DSX, z powodu znaczących różnic w końcowych wartościach stężenia ferrytyny uzyskanych po 39 tygodniowym okresie obserwacji wyników nie uśredniano.

Ponadto, AKL wnioskodawcy zawiera również wyniki dla krótszych okresów obserwacji oraz dodatkowych punktów końcowych, takich jak zmiana stężenia żelaza we krwi oraz zmiana całkowitej zdolności wiązania żelaza. Wyniki te nie zostały uwzględnione w AWA i nie były weryfikowane.

Tabela 25. Wyniki skuteczności dla DSX w populacji pacjentów po alogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, na podstawie badań jednoramiennych

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)			
Redukcja stężenia ferrytyny do poziomu poniżej 1000 µg/l	Sivgin 2012	13 tyg.	11/23 (47,8), p<0,05			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	Wartość początkowa, średnia (SD/ zakres)	Wartość końcowa, średnia (SD/zakres)	Zmiana wartości, średnia (SD/ zakres), p
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l], podgrupa DSX bez flebotomii	Sivgin 2012	13 tyg.	15	2 646 (721; 7 572)	1 143 (366; 2 961)	-1 503, p=0,017
Zmiana wysycenia transferyny [%]			23	58 (21; 90)	45 (9; 97)	-13, p=0,186
Zmiana LIC [mg Fe/g dw]	Majhail 2010	26 tyg.	3	11,7 (5,88)	6,1 (2,49)	-5,6
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l]		13 tyg.	3	2 335,3 (247,07)	1 476,1 (311,09)	-859,2
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l]		26 tyg.	3	2 335,3 (247,07)	936,1 (468,73)	-1 399,2
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l]	Busca 2010	39 tyg.	1	b/d	356	b/d
			1	b/d	885	b/d

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem produktu leczniczego EXJADE należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha), występujące u 26% pacjentów, oraz wysypka, która występuje u 7% pacjentów. Reakcje te zależą od dawki i z reguły mają charakter od łagodnych do umiarkowanych, w większości przypadków ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia. Z kolei, podczas stosowania EXJADE w badaniach klinicznych, u 36% pacjentów odnotowano wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o >33% (w kolejnych dwóch oznaczeniach), wartości te niekiedy przekraczały górną granicę normy.

W tabelach poniżej znajdują się wyniki badań RCT włączonych do analizy wnioskodawcy, badania *EPIC 2010* – badania jednoramiennego o największej liczbie populacji i obecności pacjentów z największą liczbą ocenianych wskazań, oraz badania jednoramiennego *Sivgin 2012* – jedynego włączonego do AWA badania oceniającego bezpieczeństwo stosowania DSX w populacji pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.

#### Anemia sierpowatokrwinkowa

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie danych z badania [redacted] dla 52 tygodni obserwacji przedstawiono w tabeli poniżej. Istotnie statystycznie wyniki dla porównania deferazyroksu z [redacted] dotyczyły jedynie występowania biegunek, bólu pleców oraz podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy, które były częściej raportowane w grupie leczonych deferazyroksem.

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że wielkość próby w badaniach klinicznych najczęściej nie jest szacowana pod kątem testowania hipotez dotyczących parametrów bezpieczeństwa, w związku z czym, szczególnie dla rzadko występujących zdarzeń, moc testów jest zbyt niska, ażeby wykazać statystyczną istotność różnic.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania DSX vs [ ] dla 52 tyg. obserwacji ([ ])

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI), p	NNH (95% CI), p
	DSX	[ ]		
Ciężkie zdarzenia niepożądane	61/132 (46,2%)	27/63 (42,9%)	1,08 (0,77; 1,51), p=0,66	-
Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przelosem	44/132 (33,3%)	20/63 (31,7%)	1,05 (0,68; 1,62), p=0,83	-
Bóle głowy	38/132 (28,8%)	21/63 (33,3%)	0,86 (0,56; 1,34), p=0,51	-
Bóle brzucha	37/132 (28%)	9/63 (14,3%)	1,96 (1,01; 3,81), p=0,05	-
Nudności	30/132 (22,7%)	7/63 (11,1%)	2,05 (0,95; 4,40), p=0,07	-
Gorączka	28/132 (21,2%)	11/63 (17,5%)	1,21 (0,65; 2,28), p=0,54	-
Wymioty	28/132 (21,2%)	10/63 (15,9%)	1,34 (0,69; 2,58), p=0,39	-
Biegunka	26/132 (19,7%)	3/63 (4,8%)	<b>4,14 (1,30; 13,15), p=0,02</b>	<b>7 (4; 12), p=0,01</b>
Bóle pleców	24/132 (18,2%)	4/63 (5,9%)	<b>2,86 (1,04; 7,90), p=0,04</b>	<b>8 (5; 76), p=0,047</b>
Infekcje górnych dróg oddechowych	24/132 (18,2%)	12/63 (19%)	0,95 (0,51; 1,78), p=0,88	-
Bóle stawów	20/132 (15,2%)	9/63 (14,3%)	1,06 (0,51; 2,19), p=0,87	-
Bóle kończyn	19/132 (14,4%)	8/63 (12,7%)	1,13 (0,53; 2,45), p=0,75	-
Bóle gardła i krtani	19/132 (14,4%)	6/63 (9,5%)	1,51 (0,63; 3,60), p=0,35	-
Kaszel	18/132 (13,6%)	13/63 (20,6%)	0,66 (0,35; 1,26), p=0,21	-
Zapalenie nosogardzieli	18/132 (13,6%)	13/63 (20,6%)	0,66 (0,35; 1,26), p=0,21	-
Wysypka	18/132 (13,6%)	3/63 (4,8%)	2,86 (0,88; 9,36), p=0,08	-
Zaparcia	13/132 (9,8%)	9/63 (14,3%)	0,69 (0,31; 1,53), p=0,36	-
Bóle w klatce piersiowej	12/132 (9,1%)	8/63 (12,7%)	0,72 (0,31; 1,66), p=0,44	-
Infekcja wirusowa	6/132 (4,5%)	7/63 (11,1%)	0,41 (0,14; 1,17), p=0,09	-
Stężenie kreatyniny powyżej górnej normy	3/132 (2,3%)	2/63 (3,2%)	0,72 (0,12; 4,18), p=0,71	-
ALAT >5 razy powyżej górnej normy	5/132 (3,8%)	1/63 (1,6%)	2,39 (0,28; 20,00), p=0,42	-
Punkt końcowy	Średnia ± SD, N		MD (95% CI), wartość p	
	DSX	[ ]		
Wzrost kreatyniny w surowicy	6,30±9,00, N=132	3,06±9,43, N=63	<b>3,24 (0,45; 6,03), p=0,02</b>	-

Wyniki dla 208 tygodni obserwacji przedstawiono w Tabeli 27. Wyniki pochodzą z kontynuacji badania [ ] w której to wszyscy pacjenci począwszy od 53 tygodnia przyjmowali deferazyroks. Przedstawiono wyniki dla zdarzeń niepożądanych ogółem oraz dla ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów leczonych DSX lub [ ]

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania DSX vs [ ] dla 208 tyg. obserwacji ([ ])

Punkt końcowy	n/N (%)	
	DSX	[ ]
Zdarzenia niepożądane ogółem	131/132 (99,2%)	49/53 (92,5%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	97/132 (73,5%)	34/53 (64,2%)
Zdarzenia niepożądane niezakwalifikowane jako ciężkie	129/132 (97,7%)	47/53 (88,7%)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (&gt;5% w co najmniej 1 z grup)</b>		
Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przelosem	48/132 (36,36%)	19/53 (35,85%)
Gorączka	25/132 (18,94%)	9/53 (16,98%)
Ostry zespół piersiowy	5/132 (3,79%)	3/53 (5,66%)

Bóle w klatce piersiowej	8/132 (6,06%)	4/53 (7,55%)
Bóle brzucha	14/132 (10,61%)	4/53 (7,55%)
Zapalenie żołądka i jelit	2/132 (1,52%)	3/53 (5,66%)
Wymioty	7/132 (5,30%)	5/53 (9,43%)
Kamica żółciowa	7/132 (5,30%)	2/53 (3,77%)
Zapalenie płuc	13/132 (9,85%)	3/53 (5,66%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	3/132 (2,27%)	3/53 (5,66%)
Bóle pleców	6/132 (4,55%)	5/53 (9,43%)
Bóle kończyn	6/132 (4,55%)	3/53 (5,66%)
Bóle głowy	7/132 (5,30%)	2/53 (3,77%)

Bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu względem deferoksaminy oceniano również w 2 randomizowanych badaniach klinicznych dla pacjentów z  $\beta$ -talasemią ( ). Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały:

- Podwyższony poziom kreatyniny – należy leczyć DSX zamiast 4 osoby, aby uzyskać jeden dodatkowy efekt w postaci podwyższonego poziomu kreatyniny;
- Przemijające zaburzenia żołądkowo-jelitowe – należy leczyć DSX zamiast 7 pacjentów, aby u jednego pacjenta wystąpiły przemijające zaburzenia żołądkowo-jelitowe;
- Wysypka skórna – należy leczyć DSX zamiast 9 pacjentów, aby u jednego wystąpiła wysypka skórna;
- Wymioty – należy leczyć DSX zamiast 4 pacjentów, aby u jednego wystąpiły wymioty;
- Alergiczne zapalenie spojówek – należy leczyć DSX zamiast 6 pacjentów, aby u jednego wystąpiło alergiczne zapalenie spojówek.

Tabela 28. Analiza bezpieczeństwa dla porównania DSX vs dla 48 tyg. ( ) i 52 tyg. obserwacji ( )

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
	DSX	( )			
<b>- 52 tydzień</b>					
Zmiany dawek leku	109*/296(36,8)	96*/290 (33,1)	1,11 (0,89; 1,39), p=0,35	1,18 (0,84; 1,65), p=0,35	-
Przerwanie leczenia	17*/296 (5,7)	12*/290 (4,1)	1,39 (0,67; 2,85), p=0,37	1,41 (0,66; 3,01), p=0,37	-
Zgony	1/296 (0,3)*	3/290 (1,0)*	0,33 (0,03; 3,12), p=0,33	0,32 (0,03; 3,14), p=0,33	-
Podwyższony poziom kreatyniny	112*/296(38)	41*/290 (14)	<b>2,68 (1,95; 3,68), p&lt;0,00001</b>	<b>3,7 (2,46; 5,54), p&lt;0,00001</b>	<b>NNH=4 (3,6)</b>
Przemijające zaburzenia żołądkowo-jelitowe	45*/296 (15,2)	0/290 (0)	<b>RR (M-H) 105,11 (6,44; 1714,92), p=0,001</b>	<b>Peto OR 8,51 (4,63; 15, 62), p&lt;0,00001</b>	<b>NNH=7 (5;9)</b>
Wysypka skórna	32*/296 (10,8)	0/290 (0)	RR (M-H) 63,69 (3,92; 1035,19), p=0,004	<b>Peto OR 8,09 (3,97; 16,49), p&lt;0,00001</b>	<b>NNH=9 (7;13)</b>
Podwyższony poziom ALT	2/296 (0,7)*	0/290 (0)	RR (M-H) 4,93 (0,24; 103,18), p- 0,30	Peto OR 7,27 (0,45; 116,45), p=0,16	-
Głuchota niezależna od leczenia	8/296 (2,7)*	7/290 (2,4)	16,66 (0,97; 287,26), p=0,05	17,12 (0,98; 297,95), p=0,05	-
Głuchota związana z leczeniem	1/296 (0,3)	5/290 (1,7)	0,20 (0,02; 1,67), p=0,14	0,19 (0,02; 1,66), p=0,13	-
Zaćma niezwiązana z leczeniem	2/296 (0,7)*	5/290 (1,7)	0,39 (0,08; 2,00), p=0,26	0,39 (0,07; 2,01) p=0,26	-
Zaćma związana z leczeniem	1/296 (0,3)	4/290 (1,4)	0,24 (0,03; 2,18),	0,24 (0,03;	-

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

			p=0,21	2,18), p=0,21	
<b>Agranulocytoza niezwiązana z leczeniem</b>	0/296 (0)	0/290 (0)	-	-	-
<b>Sercowe działania niepożądane</b>	15*/296 (5,1)	20*/290 (6,9)	0,73 (0,38; 1,41), p=0,35	0,72 (0,36; 1,44), p=0,35	-
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>	2*/296 (0,7)	3*/290 (1)	0,65 (0,11; 3,88), p=0,64	0,65 (0,11; 3,92), p=0,64	-
<b>– 48 tydzień – DSX 10 mg/kg/dzień vs. –</b>					
<b>Działania niepożądane ogółem</b>	24/24 (100)	21/23 (91,3)	1,09 (0,94; 1,27), p=0,23	5,70 (0,26; 125, 36), p=0,27	-
<b>Ból pleców</b>	8/24 (33,3)	8/23 (34,8)	0,96 (0,43; 2,12), p=0,92	0,94 (0,29; 3,13), p=0,92	-
<b>Kaszel</b>	5/24 (20,8)	4/23 (17,4)	1,20 (0,37; 3,91), p=0,76	1,25 (0,29; 5,39), p=0,76	-
<b>Gorączka</b>	7/24 (29,2)	6/23 (26,1)	1,12 [0,44, 2,83], p=0,24	1,17 [0,32, 4,20], p=0,81	-
<b>Ból brzucha</b>	14/24 (58,3)	8/23 (34,8)	1,68 [0,87, 3,22], p=0,12	2,63 [0,81, 8,55], p=0,11	-
<b>Katar</b>	7/24 (29,2)	6/23 (26,1)	1,12 [0,44, 2,83], p=0,81	1,17 [0,32, 4,20], p=0,81	-
<b>Nudności</b>	2/24 (8,3)	2/23 (8,7)	0,96 [0,15, 6,25], p=0,96	0,95 [0,12, 7,41], p=0,96	-
<b>Wymioty</b>	0/24 (0)	2/23 (8,7)	RR (M-H) 0,95 [0,12, 7,41], p=0,96	Peto OR 0,96 [0,13, 7,26], p=0,96	-
<b>Astenia</b>	3/24 (12,5)	4/23 (17,4)	0,72 [0,18, 2,87], p=0,64	0,68 [0,13, 3,43], p=0,64	-
<b>Ból głowy</b>	9/24 (37,5)	4/23 (17,4)	2,16 [0,77, 6,04], p=0,14	2,85 [0,73, 11,09], p=0,13	-
<b>Zapalenia gardła</b>	10/24 (41,7)	8/23 (34,8)	1,20 [0,58, 2,49], p=0,63	1,34 [0,41, 4,36], p=0,63	-
<b>Biegunka</b>	7/24 (29,2)	6/23 (26,1)	1,12 [0,44, 2,83], p=0,81	1,17 [0,32, 4,20], p=0,81	-
<b>Ból gardła</b>	5/24 (20,8)	6/23 (26,1)	0,80 [0,28, 2,26], p=0,67	0,75 [0,19, 2,89], p=0,67	-
<b>Grypa</b>	1/24 (4,2)	5/23(21,7)	0,19 [0,02, 1,52], p=0,12	0,16 [0,02, 1,46], p=0,10	-
<b>Niestrawność</b>	1/24 (4,2)	2/23 (8,7)	0,48 [0,05, 4,93], p=0,54	0,46 [0,04, 5,41], p=0,53	-
<b>Infekcje grypo-podobne</b>	7/24 (29,2)	4/23 (17,4)	1,68 [0,57, 4,97], p=0,35	1,96 [0,49, 7,87], p=0,34	-
<b>Ból stawów</b>	4/24 (16,7)	3/23(13,0)	1,28 [0,32, 5,10], p=0,73	1,33 [0,26, 6,74], p=0,73	-
<b>Zawroty głowy</b>	5/24 (20,8)	3/23(13,0)	1,60 [0,43, 5,93], p=0,48	1,75 [0,37, 8,37], p=0,48	-
<b>Infekcje dróg moczowych</b>	4/24 (16,7)	1/23(4,3)	3,83 [0,46, 31,79], p=0,21	4,40 [0,45, 42,74], p=0,20	-
<b>Zapalenie oskrzeli</b>	5/24 (20,8)	1/23(4,3)	4,79 [0,60, 37,95], p=0,14	5,79 [0,62, 54,01], p=0,12	-
<b>Podwyższony poziom kreatyniny</b>	3/24	3/23	0,96 [0,21, 4,27], p=0,96	0,95 [0,17, 5,28], p=0,96	-
<b>– 48 tydzień – DSX 20 mg/kg/dzień vs. –</b>					
<b>Działania niepożądane ogółem</b>	23/24 (95,8)	21/23 (91,3)	1,05 [0,90, 1,22], p=0,53	2,19 [0,18, 25,96], p=0,53	-
<b>Ból pleców</b>	10/24 (41,7)	8/23 (34,8)	1,20 [0,58, 2,49], p=0,63	1,34 [0,41, 4,36], p=0,63	-

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

Kaszel	10/24 (41,7)	4/23 (17,4)	2.40 [0.87, 6.57], p=0,09	3.39 [0.88, 13.08], p=0,08	-
Gorączka	10/24 (41,7)	6/23 (26,1)	1.60 [0.69, 3.68], p=0,27	2.02 [0.59, 6.96], p=0,26	-
Ból brzucha	9/24 (37,5)	8/23 (34,8)	1.08 [0.50, 2.31], p=0,85	1.13 [0.34, 3.70], p=0,85	-
Katar	9/24 (37,5)	6/23 (26,1)	1.44 [0.61, 3.40], p=0,41	1.70 [0.49, 5.90], p=0,40	-
Nudności	8/24 (33,3)	2/23 (8,7)	3.83 [0.91, 16.18], p=0,07	5.25 [0.98, 28.18], p=0,05	-
Wymioty	8/24 (33,3)	2/23 (8,7)	3.83 [0.91, 16.18], p=0,07	<b>5.25 [0.98, 28.18], p=0,05</b>	<b>NNH=4 (2;111)</b>
Astenia	7/24 (29,2)	4/23 (17,4)	1.68 [0.57, 4.97], p=0,35	1.96 [0.49, 7.87], p=0,34	-
Ból głowy	7/24 (29,2)	4/23 (17,4)	1.68 [0.57, 4.97], p=0,35	1.96 [0.49, 7.87], p=0,34	-
Zapalenia gardła	7/24 (29,2)	8/23 (34,8)	0.84 [0.36, 1.94], p=0,68	0.77 [0.23, 2.64], p=0,68	-
Biegunka	6/24 (25,0)	6/23 (26,1)	0.96 [0.36, 2.54], p=0,93	0.94 [0.25, 3.51], p=0,93	-
Ból gardła	6/24 (25,0)	6/23 (26,1)	0.96 [0.36, 2.54], p=0,93	0.94 [0.25, 3.51], p=0,93	-
Grypa	5/24 (20,8)	5/23(21,7)	0.96 [0.32, 2.88], p=0,94	0.95 [0.23, 3.83], p=0,94	-
Alergiczne zapalenie spojówek	4/24 (16,7)	0/23 (0)	RR (M-H) 8.64 [0.49, 152.01], p=0,14	<b>Peto OR 8.13 [1.07, 61.72], p=0,04</b>	<b>NNH=6</b>
Niestrawność	4/24 (16,7)	2/23 (8,7)	1.92 [0.39, 9.48], p=0,42	2.10 [0.35, 12.76], p=0,42	-
Infekcje grypo-podobne	3/24 (12,5)	4/23 (17,4)	0.72 [0.18, 2.87], p=0,64	0.68 [0.13, 3.43], p=0,64	-
Ból stawów	2/24 (8,3)	3/23(13,0)	0.64 [0.12, 3.48], p=0,60	0.61 [0.09, 4.01], p=0,60	-
Zawroty głowy	2/24 (8,3)	3/23(13,0)	0.64 [0.12, 3.48], p=0,60	0.61 [0.09, 4.01], p=0,60	-
Infekcje dróg moczowych	1/24 (4,2)	1/23(4,3)	0.96 [0.06, 14.43], p=0,98	0.96 [0.06, 16.25], p=0,98	-
Zapalenie oskrzeli	0/24 (0)	1/23(4,3)	RR (M-H) 0.32 [0.01, 7.48], p=0,48	Peto OR 0.13 [0.00, 6.54], p=0,31	-
Wykluczenie pacjentów z badania	2/24 (8,3)*	2/23 (8,7)*	0.96 [0.15, 6.25], p=0,96	0.95 [0.12, 7.41], p=0,96	-
Podwyższony poziom kreatyniny	1/24 (4,2)*	2/23 (8,7)*	0.48 [0.05, 4.93], p=0,54	0.46 [0.04, 5.41], p=0,53	-

\* Obliczenia własne na podstawie informacji zawartych w publikacjach Cappellini 2006 oraz Piga 2006

Ciężkie zdarzenia niepożądane o nieokreślonym związku ze stosowaniem DSX wystąpiły u 19,3% ogółu pacjentów biorących udział w badaniu EPIC 2010. Ciężkie zdarzenia niepożądane, określane jako mające związek z przyjmowaniem DSX, wystąpiły u 1,7% pacjentów.

Tabela 29. Występowanie zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących DSX, na podstawie wyników badania EPIC 2010

	Punkt końcowy	DSX [n (%)]
Ciężkie zdarzenia niepożądane o	Ogółem	336 (19,3%)

nieokreślonym związku z przyjmowanym lekiem	Gorączka	51 (2,9%)
	Bóle brzucha	31 (1,8%)
	Zapalenie płuc	23 (1,3%)
	Sepsa	20 (1,1%)
	Zgon	42 (2,4%) MDS: 26 (7,6%); AA: 5 (4,3%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane mające związek ze stosowaną terapią	Ogółem	30 (1,7%)
	Wysypka	7 (0,4%)
Zdarzenia niepożądane o nieokreślonym związku z przyjmowanym lekiem	Głuchota, zaburzenia słuchu, niedosłuch	10 (0,6%)
	Zaćma	2 (0,1%)

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi w badaniu *EPIC 2010* była biegunka (14,4%), wysypka skórna (10,0%), nudności (7,7%), bóle brzucha (5,6%), bóle w nadbrzuszu (3,9%) oraz wymioty (3,8%). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 50,3% ogólnej populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania, przy czym najczęściej dotyczyły one pacjentów z rzadkimi niedokrwistościami (69,8%) oraz MDS (66,3%).

Wzrost kreatyniny w osoczu >33% względem wartości wyjściowej (uzyskiwany w dwóch kolejnych pomiarach) stwierdzono u 10% ogółem, przy czym najczęściej dotyczył on pacjentów z anemią aplastyczną (25%) oraz MDS (24,9%). Wzrost ALAT >20 razy powyżej górnej normy (uzyskiwanych w dwóch kolejnych pomiarach) odnotowano u 0,7% ogółu pacjentów, w tym najczęściej u pacjentów z rzadkimi niedokrwistościami.

Tabela 30. Występowanie zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *EPIC 2010* (publikacja *Cappellini 2010*)

Punkt końcowy	Talasemia (N=1115)	MDS (N=341)	AA (N=116)	SCA (N=80)	Rzadkie anemie (N=43)	Pozostałe (N=49)	Ogółem (N=1744)
<b>Zdarzenia niepożądane (&gt;3%) mające związek z leczeniem DSX</b>							
Biegunka	87 (7,8%)	111 (32,6%)	18 (15,5%)	9 (11,3%)	13 (30,2%)	13 (26,5%)	251 (14,4%)
Wysypka skórna	129 (11,5%)	23 (6,7%)	13 (11,2%)	3 (3,7%)	4 (9,3%)	2 (4,1%)	174 (10,0%)
Nudności	42 (3,8%)	45 (13,2%)	26 (22,4%)	5 (6,3%)	9 (20,9%)	8 (16,3%)	135 (7,7%)
Bóle brzucha	54 (4,8%)	26 (7,6%)	7 (6,0%)	1 (1,3%)	6 (14,0%)	3 (6,1%)	97 (5,6%)
Bóle w nadbrzuszu	25 (2,2%)	25 (7,3%)	7 (6,0%)	5 (6,3%)	4 (9,3%)	2 (4,1%)	68 (3,9%)
Wymioty	20 (1,8%)	26 (7,6%)	10 (8,6%)	3 (3,7%)	4 (9,3%)	3 (6,1%)	66 (3,8%)
Ogółem	b/d	226 (66,3%)	b/d	b/d	30 (69,8%)	33 (67,3%)	877 (50,3%)
<b>Wskaźniki laboratoryjne</b>							
Wzrost kreatyniny w osoczu >33% względem wartości wyjściowej bądź górnej normy (w dwóch kolejnych oznaczeniach)	40 (3,6%)	85 (24,9%)	29 (25,0%)	2 (2,5%)	8 (18,6%)	11 (22,4%)	175 (10,0%)
Wzrost ALAT > 20 x powyżej górnej normy (w dwóch kolejnych oznaczeniach)	7 (0,6%)	1 (0,3%)	2 (1,7%)	1 (1,3%)	1 (2,3%)	1 (2,0%)	13 (0,7%)

Bezpieczeństwo stosowania DSX w populacji po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych było oceniane w 3 badaniach – *Sivgin 2012*, *Majhail 2010*, *Busca 2010*. W AWA wykorzystano jedynie wyniki badania *Sivgin 2012* z uwagi na małą liczebność populacji w dwóch pozostałych badaniach. Przy interpretacji wyników badania należy mieć jednak na uwadze, że 8 z 23 pacjentów włączonych do badania *Sivgin 2012*, oprócz przyjmowania DSX, miało wykonywaną flebotomię.



Tabela 31. Występowanie zdarzeń niepożądanych na podstawie wyników badania Sivgin 2012 (N=23)

	Punkt końcowy (13 tyg. okres obserwacji)	DSX [n (%)]
Zdarzenia niepożądane o nieokreślonym związku z przyjmowanym lekiem	Dyskomfort w jamie brzusznej	2 (8,7%)
	Biegunka	1 (4,3%)
	Zaburzenia wyników testów wątrobowych	1 (4,3%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane/ z nieokreślonym związkiem ze stosowaną interwencją	Zgon	5 (21,7%)
	Zaprzestanie stosowania DSX w powodu nudności i wymiotów o ciężkim nasileniu	3 (13,0%)

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA). Nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie dotyczących stosowania preparatu leczniczego Exjade.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu (DSX) z inną technologią opcjonalną, [redacted], w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych. Zgodnie z zapisami programu lekowego do leczenia DSX kwalifikowani będą pacjenci z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi w przebiegu następujących schorzeń (ICD-10):  $\beta$ -talasemia (D56), niedokrwistość sierpowato krwinkowa (D57), niedokrwistości aplastyczne (D61), inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone i nabyte (D64), niedokrwistości hemolityczne (D55), zespoły mielodysplastyczne (D46), pierwotna mielofibroza (D47.1) oraz po transplantacji narządu bądź tkanki (Z94.8).

W analizie weryfikacyjnej wykorzystano wyniki dla rocznego, lub zbliżonego do rocznego (48-54 tyg.), okresu obserwacji. Jedynie dla badań z populacją po przeszczepieniu tkanek czasu obserwacji były krótsze (13-39 tyg.).

Randomizowane badania kliniczne odnaleziono jedynie dla populacji pacjentów z anemią sierpowatą (SCA) oraz  $\beta$ -talasemią, odpowiednio badania [redacted] oraz [redacted] i [redacted].

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

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

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

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

20 lub 30 mg/kg/dzień. Istotną statystycznie redukcję wartości LIC uzyskano u pacjentów z wyjściową wartością LIC  $\geq 7$  mg Fe/g dw (średnia(SD) = -3,7 (7,7),  $p=0,036$ ).

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

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

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

Skuteczność DSX w populacji pacjentów po przeszczepie tkanek została oceniona w 3 jednoramiennych badaniach klinicznych (Sivgin 2012, Busca 2010, Majhail 2010), przy czym populację w badaniach stanowili pacjenci po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Istotny statystycznie wynik w zakresie redukcji stężenia ferrytyny uzyskano w populacji pacjentów z badania Sivgin 2012, u której nie był równocześnie wykonywany zabieg flebotomii, średnia redukcja względem wartości wyjściowej wyniosła -1503  $\mu\text{g/l}$ . Wyniki pozostałych dwóch badań nie są istotne statystycznie, a populacje pacjentów włączane do tych badań są na tyle niewielkie że nie można na ich podstawie wyciągać wiarygodnych wniosków.

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

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem produktu leczniczego EXJADE należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, występujące u 26% pacjentów, oraz wysypka, która występuje u 7% pacjentów. Reakcje te zależą od dawki i z reguły mają charakter od łagodnych do umiarkowanych, w większości przypadków ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na częstsze występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, reakcji alergicznych, wysypki skórnej oraz podwyższonego stężenia kreatyniny u pacjentów stosujących DSX względem pacjentów stosujących [redacted]. Również wyniki jednoramiennego badania klinicznego EPIC 2010, obejmującego największą populację pacjentów (N=1744)

spośród zidentyfikowanych badań jednoramiennych, wskazują na częste występowanie biegunek (14,4%), wysypki skórnej (10,0%), nudności (7,7%), bólów brzucha (5,6%), bólów w nadbrzuszu (3,9%), wymiotów (3,8%) oraz podwyższonych stężeń kreatyniny w osoczu o więcej niż 33% względem wartości wyjściowej (10,0%).

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Autorzy analizy ekonomicznej przeprowadzili przegląd systematyczny, w ramach którego odnaleziono 6 analiz, w których porównywano koszty stosowania DSX w postaci doustnej z

[Redacted text]

Tabela 32. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki
[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]


#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej deferazyroksu (Exjade) w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych, w ramach dedykowanego programu lekowego.

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (ICUR PLN/QALY).

##### Porównywane interwencje

Ocenianą interwencję stanowi preparat leczniczy Exjade (deferazyroks) dostępny w dwóch prezentacjach: 250 mg, 28 tabl. oraz Exjade® 500 mg, 28 tabl.

Jako interwencję komparatywną wnioskodawca przedstawił

##### Perspektywa

Wyniki analizy przedstawiono z 3 perspektyw:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego);
- wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) i świadczeniobiorcy (pacjenta);
- społecznej.

##### Horyzont czasowy

##### Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok w ramach niniejszej analizy ekonomicznej, w wariantcie podstawowym uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%. Natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

##### Koszty

**Model**

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono obliczenia pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej.

W celu wyeliminowania wystąpienia potencjalnych błędów w obliczeniach, wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu, która polegała na analizie zmiennych wprowadzanych do modelu pod kątem poprawności generowanych wyników oraz wprowadzeniu skrajnych zmiennych.

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy [redacted] W analizie ekonomicznej założono [redacted] oraz stawkę VAT w wysokości 8%.

**Tabela 33. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy**

Parametr		Wartość	Źródło
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]



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

\*cena hurtowa brutto; \*\* cena detaliczna

W jednoczynnikowej analizie wrażliwości testowano następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag

Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	?	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Nie stwierdzono możliwości wyboru lepszego komparatora.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	AE wykonano z perspektywy płatnika (NFZ), wspólnej (NFZ + pacjent) oraz społecznej.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wymogami ustawy o refundacji przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną. W celu identyfikacji wszystkich możliwych kosztów przeprowadzono analizę z perspektywy społecznej.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	uwadze AKL wykazano, iż skuteczność kliniczna leczenia
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	

### Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]

Ograniczenia wnioskowania AE zidentyfikowane przez AOTM

[Redacted text block]

*4.4. Ocena modelu wnioskodawcy*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[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]

[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]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 PLN, oszacowano opłacalności cenę progową dla produktu Exjade 500 oraz 250 mg. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

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









Przy wnioskowanej przez podmiot cenie zbytu netto, koszt terapii DSX [redacted] wynosi z perspektywy płatnika publicznego, dla prezentacji Exjade 250 i 500 mg odpowiednio [redacted] oraz [redacted] PLN, [redacted]; natomiast z perspektywy społecznej, dla prezentacji 250 i 500 mg: [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że [redacted]

Nie stwierdzono w toku procesu weryfikacji krytycznych błędów w analizie, należy jednak mieć na uwadze jej ograniczenia, z których najistotniejsze to [redacted]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest określenie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o rozpoczęciu finansowania deferazyroksu (Exjade), stosowanego w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Podstawą oszacowań w analizie były założenia dotyczące liczebności populacji docelowej.

Szacunki dotyczące populacji pacjentów,

	[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]

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jak również perspektywy poszerzonej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

#### Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od lipca 2013 do końca czerwca 2014 (I rok) oraz od lipca 2014 do końca czerwca 2015 (II rok).

#### Kluczowe założenia

Dla każdego scenariusza przyjęto również 3 warianty: minimalny, prawdopodobny i maksymalny, w zależności od przyjętej wielkości populacji chorych leczonych na przewlekłe obciążenie żelazem.

#### Koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty bezpośrednie, różniące oceniane technologie medyczne:

- koszty leków,
- koszty podania leków.

### Ocena zasadności zakwalifikowania do grupy limitowej

Podmiot stara się o umieszczenie produktu leczniczego w odrębnej grupie limitowej, co nie znajduje odzwierciedlenia w sytuacji refundacyjnej wnioskowanej technologii, która już obecnie jest refundowana w analogicznym wskazaniu w populacji dziecięcej. Obecnie istnieje już grupa limitowa 1112.0, Deferazyroks w ramach której finansowane są 2 opakowania Exjade o różnej zawartości substancji czynnej.

Dlatego też przytaczany przez podmiot argument dotyczący zapisów art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie znajduje uzasadnienia.

Objęcie refundacją preparatów deferazyroksu może w obecnej sytuacji nastąpić tylko w drodze już istniejącej grupy limitowej.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	

Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Wzięto pod uwagę tylko koszty bezpośrednie, ponieważ te koszty stanowią różnicę między
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy wpływu na budżet.

### Ograniczenie wg AOTM



[Redacted text]

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted text]

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

W przedstawionych poniżej kosztach terapii chelatującej u pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem wnioskodawca założył, iż [Redacted] w pełni pokrywa płatnik publiczny.

W związku z powyższym przedstawione w poniższych tabelach dane wnioskodawcy odnoszą się do kosztów z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej [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]	[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]

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy inkrementalnej przedstawione przez wnioskodawcę, [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]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[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]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

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

W BIA wnioskodawcy rozważono dwie opcje.

[Redacted]

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii w scenariuszy najbardziej prawdopodobnym będzie się wiązało [Redacted] w porównaniu do sytuacji obecnej [Redacted]. Analogicznie, dla schematów minimalnego i maksymalnego zidentyfikowane inkrementalne koszty dla płatnika publicznego wyniosą odpowiednio [Redacted] lub [Redacted] oraz [Redacted] i [Redacted] w II roku. Z perspektywy NFZ+pacjent w wariantcie najbardziej prawdopodobnym wyniki są takie same

Rozpoczęcie refundacji preparatów Exjade® w leczeniu chorych na przewlekłe obciążenie żelazem, w [redacted] spowodowałoby z perspektywy płatnika publicznego wzrost kosztów leczenia w wariantcie prawdopodobnym w I roku finansowania o wartość: [redacted]. W roku II koszty w [redacted]. Z perspektywy NFZ+pacjent nastąpi wzrost kosztów leczenia w wariantcie prawdopodobnym w I roku finansowania o wartość: [redacted]. W roku II koszty w [redacted] wartość [redacted]. Dla scenariusza minimalnego i maksymalnego koszty wyniosą odpowiednio od [redacted] do [redacted] w I roku refundacji i [redacted] do [redacted] w II roku z perspektywy płatnika publicznego. Dla perspektywy NFZ+pacjent będzie to [redacted] i [redacted] w I roku oraz [redacted] i [redacted] w II roku.

[redacted]

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert nie zgłosił uwag do zapisów programu lekowego.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet przedstawiono koszty inkrementalne dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, które w przypadku refundacji deferazyroksu

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Porównano dwa scenariusze. W scenariuszu

[redacted]

[redacted]

W wyniku refundacji leku Exjade oraz zmiany sposobu finansowania i [redacted] zaproponowanej w niniejszej analizie racjonalizacyjnej płatnik publiczny zaoszczędzi w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym, maksymalnym) o ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji deferazyroksu oraz [redacted] w drugim roku refundacji deferazyroksu.

[redacted]

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

### Uwagi AOTM

Przedstawione rozwiązania racjonalizacyjne wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością, ponieważ w przypadku prognozowania inkrementalnych oszczędności w latach przyszłych związanych z wdrożeniem proponowanych rozwiązań [redacted]

[redacted]



## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

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

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

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, USA (2013)	Wytyczne praktyki klinicznej w onkologii: zespoły mielodysplastyczne	Panel NCCN <b>rekomenduje</b> stosowanie deferazyroksu obok deferoksaminy w celu zmniejszenia poziomu żelaza u pacjentów, którzy otrzymali lub otrzymają więcej niż 20 transfuzji RBC, oraz mają poziom ferrytyny w surowicy > 2500 ng/ml, w celu zmniejszenia stężenia ferrytyny do <1000 ng/ml.
Children's Hospital & Research Center Oakland, USA (2012)	Wytyczne dotyczące leczenia talasemii	Deferazyroks jest <b>rekomendowany</b> w leczeniu przeciążenia żelazem u pacjentów z <b>talasemią</b> obok deferoksaminy. Nie wskazano który lek należy stosować jako terapię pierwszo liniową. Terapię chelatującą należy rozpocząć po około roku stosowania transfuzji krwi, co koreluje około 1 000 µg/l ferrytyny, poziomem stężenia żelaza w wątrobie ≥ 3 mg/g suchej masy. Dawka początkowa 20 mg/kg/dzień, dawka może być podwyższona do 30 mg/kg/dzień, w szczególnych przypadkach do 40 mg/kg/dzień, zwiększanie dawki o 5-10 mg/kg/dzień, co 3-6 miesięcy oparte na stężeniu żelaza.
Fred Hutchinson Cancer Research Center and Seattle Cancer Care Alliance, USA (2012)	Długoterminowa obserwacja po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych	FHCRC&SCCA <b>rekomenduje</b> podawanie deferazyroksu, obok deferoksaminy, w przypadku, <b>gdy nie można przeprowadzić flebotomii</b> mimo stosowania erytropoetycznych czynników stymulujących w ciągu 3-6 miesięcy <b>po przeszczepie</b> a wskazane jest leczenie chelatujące żelazo. Wskazania do rozpoczęcia terapii – zawartość żelaza w wątrobie: 7 000-15 000 µg/g s.m., zawartość żelaza w szpiku kostnym: umiarkowanie wysoka od do wysokiej. Dawkowanie: 20-30 mg/kg/dzień.
Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, 2012	Wytyczne dotyczące leczenia MDS w tym przeciążenia żelazem	Deferazyroks jest <b>lekiem z wyboru</b> w leczeniu obciążenia żelazem w <b>MDS</b> , ponieważ jest skutecznym doustnym chelatorem o dobrze poznanym profilu toksyczności dla nerek, skóry i przewodów pokarmowych oraz istnieje rozległe doświadczenie kliniczne dotyczące jego stosowania.  Rozpoczęcie terapii jest wskazane u pacjentów z MDS z okresowymi transfuzjami w ciągu ostatnich 6 miesięcy, którzy otrzymali co najmniej 10 KKCz i/lub u których poziom ferrytyny jest > 1000 ng/ml z indeksem wysycenia transferrytyny > 60%. Zalecana dawka to 20-30 mg/kg/dzień.
Merseyside and Cheshire Cancer Network, Haematology Clinical Network Group, Wielka Brytania (2012)	Wytyczne dotyczące leczenia przeciążenia żelazem w MDS	HCNG <b>rekomenduje</b> deferazyroks w <b>II linii</b> leczenia przeciążenia żelazem zależnego od transfuzji w MDS po niepowodzeniu terapii deferoksaminą. Wskazaniem do leczenia chelatującego jest m.in. transfuzja ≥ 25 jednostek KKCz, poziom ferrytyny > 1000-1500, oczekiwana długość życia powyżej jednego roku, niskie lub pośrednie 1 ryzyko wg IPSS.
The Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) and the Spanish Society of Blood Transfusion (SETS),	Wytyczne dotyczące czuwania nad bezpieczeństwem krwi (ang. haemovigilance) u pacjentów przeladowanych żelazem po transfuzjach (talasemia beta, inne	Wymienia deferazyroks jako lek zaaprobowany przez FDA i EMEA jako <b>I linia</b> leczenia pacjentów z <b>talasemią beta</b> w <b>wieku powyżej 6 lat</b> oraz jako <b>II linia leczenia</b> pacjentów <b>od 2 roku życia</b> oraz do leczenia pacjentów <b>poddawanych transfuzjom, przeladowanych żelazem z jakiegokolwiek przyczyny</b> . Jeżeli stężenie ferrytyny spadnie poniżej 500 mcg/l, leczenie powinno być czasowo wstrzymane.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Hiszpania (2012)	przyczyny)	
American Association for the Study of Liver Disease, USA (2011)	Diagnoza i leczenie hemochromatozy, wytyczne kliniczne Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Badań nad chorobami wątroby	AASLD <b>rekomenduje</b> terapię deferazyroksem w przypadku nadmiernego obciążenia żelazem u pacjentów z <b>niedokrwistością dyserytropoetyczną lub chroniczną anemią hemolityczną</b>
Dutch Institute for Healthcare Improvement, Holandia (2011)	Wytyczne dotyczące leczenia wtórnej hemochromatozy	Deferazyroks jest rekomendowany w leczeniu <b>wtórnej hemochromatozy</b> związanej z transfuzjami krwi w przypadku, gdy pacjent <b>nie toleruje DFO i DFP lub w przypadku niskiego compliance, skutkującego niedostateczną chelatacją żelaza</b> . Leczenie jest wskazane u pacjentów zależnych od transfuzji, którzy otrzymali więcej niż 20 jednostek erytrocytów, ich oczekiwana długość życia jest większa niż 1 rok a poziom ferrytyny > 1000 µg/l.
North of England Cancer Network, Wielka Brytania (2011)	Wytyczne leczenia MDS	NECN rekomenduje stosowanie deferazyroksu w <b>I linii</b> u pacjentów ze wskazaniami do przeszczepu komórek macierzystych z <b>MDS</b> . Terapia chelatująca wskazana u chorych, u których stężenie ferrytyny przekracza 1 000 µg/l, którzy otrzymali zazwyczaj 25 transfuzji KKCz.  <a href="https://www.google.pl/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=1&amp;ved=0CCwQFjAA&amp;url=http%3A%2F%2Fncn.jamkit.com%2Fportal_repository%2Ffiles%2FHaematologyClinicalGuidelinesfv2December2011.pdf&amp;ei=7vIVUrKVNIhGhQfjpoHoDA&amp;usq=AFQjCNG7pKtXTVY1NAzV6Ah6A4QpgBknHw&amp;bv=m=51156542,d.ZG4">https://www.google.pl/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=1&amp;ved=0CCwQFjAA&amp;url=http%3A%2F%2Fncn.jamkit.com%2Fportal_repository%2Ffiles%2FHaematologyClinicalGuidelinesfv2December2011.pdf&amp;ei=7vIVUrKVNIhGhQfjpoHoDA&amp;usq=AFQjCNG7pKtXTVY1NAzV6Ah6A4QpgBknHw&amp;bv=m=51156542,d.ZG4</a>
Italian Society of Hematology, Włochy (2010)	Wytyczne kliniczne leczenia MDS	Ze względu na udowodnioną skuteczność, podanie doustne oraz korzystną farmakokinetykę <b>deferazyroks</b> jest lekiem pierwszego wyboru w terapii chelatującej żelazo w <b>MDS</b> . Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją terapii DSX powinny być leczeni deferoksaminą.
Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polska (2010)	Zalecenia polskich ekspertów dotyczące leczenia poprzetoczeniowego przeładowania żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne (MDS)	<p><b>PTHiH rekomenduje</b> stosowanie deferazyroksu w <b>MDS</b> w przypadku <b>niedożności stosowania deferoksaminy w 12 godzinnej infuzji lub jeśli wystąpi nietolerancja leku lub brak efektów leczenia</b>. DSX podaje się w dawce 20–40 mg 1 x dz. doustnie.</p> <p>Leczenie chelatorami żelaza jest wskazane u chorych z przeładowaniem żelazem spowodowanym przetaczaniem KKCz (chorzy uzależnieni od przetoczeń) i którzy mogą z tego leczenia odnieść korzyść: chorzy na MDS, leczeni przetoczeniami KKCz mający dobre rokowanie, w tym osoby chore na anemię oporną na leczenie (ang. <i>Refractory Anemia-RA</i>), anemię oporną na leczenie z obecnością patologicznych syderoblastów(ang. <i>RA with Ring Sideroblasts-RARS</i>) i zespół 5q-(ang. <i>5q- syndrome</i>) wg klasyfikacji WHO], oraz chorzy zaliczeni do grupy ryzyka niskiego i pośredniego 1 wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego(ang. <i>International Prognostic Scoring System-IPSS</i>) a także chorzy na idiopatyczną mielofibrozę oraz chorzy z nieefektywną erytropoezą wymagający przetoczeń KKCz.</p> <p>Leczenie chelatorami żelaza jest ponadto wskazane w w/w grupach chorych oraz chorych zaliczonych do grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wg IPSS, którzy są kandydatami do transplantacji komórek krwiotwórczych. Chorzy nie powinni mieć ciężkich schorzeń towarzyszących mogących wpływać na rokowanie.</p> <p>Leczenie chelatorami żelaza należy rozpoczynać jeśli chory otrzymał &gt;24 j. KKCz i stężenie ferrytyny &gt;1000 µg/l lub jeśli przetaczanie KKCz trwa dłużej niż 1 rok i stężenie ferrytyny &gt;1000 µg/l. Leki chelatujące żelazo wskazane są również u chorych, będących kandydatami do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, jeśli stężenie ferrytyny &gt;1000 µg/l, nawet gdy chory leczony jest przetoczeniami krwi krócej niż 1 rok.</p> <p>Leki chelatujące żelazo powinny być stosowane do czasu aż stężenie ferrytyny wyniesie &lt;1000µg/l. Do rozważenia jest kontynuacja leczenia, jeśli mimo obniżenia stężenia ferrytyny &lt;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 &lt;1000 µg/l, lub gdy zakończone zostanie leczenie immunosupresyjne.</p>
Alberta Health Service, Kanada (2009)	Wytyczne kliniczne leczenia MDS	Deferazyroks jest <b>rekomendowany</b> w leczeniu przeciążenia żelazem w <b>MDS</b> obok deferoksaminy. Chelatację żelaza należy rozważyć u pacjentów z oczekiwaną długością życia powyżej 1 roku, i poziomem ferrytyny > 1000

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		µg/l, przetoczono > 20 jednostek krwi lub w przypadku udokumentowanego przeładowania żelazem narządów, zwłaszcza jeśli transfuzje krwi są w toku lub magazynowanie żelaza wzrasta z powodu nieefektywnej erytropoezy. Dawka: 20-30 mg/kg/dzień.
Anemia Institute for Research & Education, Thalassemia Foundation of Canada, Kanada (2009)	Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu MDS w tym przeciążenia żelazem	Deferazyroks p.o. jest rekomendowany w II linii leczenia, gdy <b>terapia DFO nieskuteczna, nietolerowana lub ze względu na brak compliance</b> ; chorzy ze stężeniem ferrytyny 1000-2500 µg/ml, LIC 7-15 mg/g suchej masy, sygnał w obrazach T2*10-20 ms, funkcjonowanie serca w normie. Dawka: 10-30 mg/kg/dzień.
British Committee for Standards in Haematology, Wielka Brytania (2009)	Wytyczne diagnostyczne i kliniczne w anemii aplastycznej	BCSH <b>rekomenduje</b> stosowanie deferazyroksu w przypadku, gdy leczenie DFO jest nieodpowiednie lub przeciwwskazane. Leczenie chelatujące należy rozważyć, gdy stężenie ferrytyny wynosi powyżej 1000 µg/l.
North Trent Cancer Network, Wielka Brytania (2009)	Kliniczne i diagnostyczne wytyczne w terapii chelatującej nadmiar żelaza	NTCN <b>rekomenduje</b> podawanie deferazyroksu u pacjentów z obciążeniem żelazem: – z MDS i innymi anemiami w II linii, w przypadku gdy leczenie DFO jest nieodpowiednie lub przeciwwskazane – talasemią w II linii, w przypadku nietolerancji DFO i prawidłowej funkcji serca.
Canadian consensus guideline, Kanada (2008)	Wytyczne leczenia przeciążenia żelazem w MDS	Deferazyroks jest <b>zalecany</b> w leczeniu przeciążenia żelazem w <b>MDS</b> obok deferoksaminy. Terapię należy rozpocząć, gdy stężenie ferrytyny przekracza 1000 µg/l, wysycenie transferyny na czczo > 0,5 niezależnie od liczby jednostek przetoczonych krwi, istnieje dowód na związane z żelazem uszkodzenie narządu. Dawka: 20-30 mg/kg/dzień.
Fanconi Anemia Research Fund, USA (2008)	Wytyczne kliniczne leczenia anemii Fanconi'ego	Deferazyroks jest <b>rekomendowany</b> w leczeniu przeciążenia żelazem w <b>anemii Fanconiego</b> obok deferoksaminy. Wskazane, jeśli całkowita objętość przetoczonych KKCz osiągnie 200 ml/kg (12-18 transfuzji krwi) lub LIC >7 mg/g suchej masy; gdy brak danych odnośnie LIC, poziom ferrytyny utrzymujący się > 1 500 bez innych chorób związanych ze zmianą jej stężenia.
Italian Society of Hematology, Włochy (2008)	Wytyczne dotyczące praktyki leczenia pacjentów z nadmiarem żelaza w przebiegu talasemii <i>major</i> i innych związanych z tym zaburzeń	ISH <b>rekomenduje</b> podawanie <b>deferazyroksu w II linii leczenia</b> w przypadku <b>nietolerancji deferoksaminy lub działań niepożądanych</b> , jako alternatywy dla deferypronu na podstawie lepszego profilu bezpieczeństwa.
MDS Foundation', Świat (2008)	Konsensus dotyczący leczenia nadmiaru żelaza w zespołach mielodysplastycznych	MDS Foundation <b>rekomenduje</b> stosowanie deferazyroksu obok deferoksaminy i deferypronu w leczeniu pacjentów z <b>MDS</b> . Wybór leku jest uzależniony od decyzji lekarza, który powinien wziąć pod uwagę dostępność i koszt poszczególnych preparatów. Terapia chelatująca powinna być rozważana u chorych u których stężenie ferrytyny przekracza 1000 µg/L lub gdy chory wymaga minimum 2 jednostek miesięcznie przez co najmniej rok lub gdy chory zaczyna nie odpowiadać lub nie może mieć stosowanej pierwotnej terapii. Chelatację należy rozpocząć, gdy istnieje konieczność zachowania czynności narządu.
MDS platform of the Austrian Society of Haematology and Oncology, Austria (2008)	Diagnostyka i leczenie pacjentów przeładowanych żelazem w zespołach mielodysplastycznych	<b>MDS ASHO rekomenduje</b> podawanie deferazyroksu w przypadku <b>nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania deferoksaminy (II linii leczenia)</b> , pod warunkiem prawidłowego funkcjonowania nerek. Terapię chelatującą należy rozważyć na podstawie następujących parametrów: – stężenie ferrytyny w surowicy > 2000 ng /ml (bez objawów aktywnego zapalenia lub choroby wątroby), – niedokrwistość zależna od transfuzji, – przewidywana długość życia ponad 2 lata, – organopatia wynikająca z przeładowania żelazem (również gdy oczekiwana długość życia < 2 lat), – planowana chemioterapia lub przeszczep komórek macierzystych.
National Research Group on Idiopathic	Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z	<b>Rekomenduje</b> się stosowanie deferazyroksu w leczeniu pacjentów zależnych od transfuzji z <b>pierwotnym lub wtórnym defektem szpiku</b>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>Bone Marrow Failure Syndromes in Japan Japonia (2008)</b>	defektem szpiku kostnego (MDS, anemia aplastyczna, pierwotna mielof broza, aplazja czysto czerwonekrwinkowa itd.)	<b>kostnego</b> jako wygodniejszej alternatywy do deferoksaminy ze względu na sposób podawania leku. Terapia chelatująca jest wskazana jeśli stężenie ferrytyny jest > 1 000 µg/l przez co najmniej 2 miesiące lub chory otrzymał 20 jednostek transfuzji KKCz (40 japońskich jednostek).
<b>Sickle Cell Society, Wielka Brytania (2008)</b>	Wytyczne kliniczne leczenia anemii sierpowatokrwinkowej	SCS rekomenduje deferazyroks obok deferoksaminy w leczeniu obciążenia żelazem w anemii sierpowatokrwinkowej. Terapię chelatującą należy rozważyć u pacjentów otrzymujących regularne transfuzje krwi (otrzymali co najmniej 20 transfuzji) lub stężenie żelaza w wątrobie jest ≥ 7 mg/g s.m.
<b>Thalasemia International Federation, Świat (2008)</b>	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia talasemii	TIF <b>rekomenduje</b> stosowanie deferazyroksu u pacjentów z <b>talasemią</b> powyżej <b>2 r.ż.</b> (FDA) lub powyżej <b>6 r. ż.</b> (EMA) przeladowanych żelazem po transfuzjach, obok deferoksaminy i deferypronu. Dawkowanie: – 20 mg/kg/dobę p.o. (dawka początkowa) – po 10-20 transfuzjach krwi (przyjęta ilość żelaza 0,3-0,5 mg/kg/dobę) – 30 mg/kg/dobę p.o. – już istniejące obciążenie żelazem lub przyjęta ilość żelaza >0,5 mg/kg/dobę – niższe dawki mogą pozwolić na kontrolę obciążenia żelazem – przyjęta ilość żelaza <0,3 mg/kg/dobę U części chorych nie udaje się uzyskać odpowiedniego stężenia żelaza przy zastosowaniu dawki 30 mg/kg/dobę, dlatego skuteczność i bezpieczeństwo wyższych dawek jest poddawana analizie w badaniach klinicznych. Przeciwwskazany w przypadku niewydolności lub dysfunkcji nerek oraz ciąży.
<b>United Kingdom Thalassaemia Society, Wielka Brytania (2008)</b>	Wytyczne kliniczne leczenia talasemii	Deferazyroks jest rekomendowany <b>w I linii</b> leczenia przeciążenia żelazem u chorych z <b>talasemią</b> obok deferoksaminy.
<b>Prescrire, Francja (2007)</b>	Leczenie nadmiernego obciążenia żelazem	Prescrire <b>rekomenduje</b> stosowanie preparatu deferazyroks wyłącznie jako terapię <b>trzeciej linii</b> . Uznaje się, że doustny deferazyroks w stosunku do stosowanej w I linii leczenia deferoksaminy ma mniejszą skuteczność i więcej powikłań ze strony wątroby i nerek. Jako standardową procedurę leczenia nadmiernego obciążenia żelazem przyjęto stosowanie deferoksaminy. W ramach drugiej linii leczenia zaleca się terapię deferypronomem, innym preparatem doustnym, z którym deferazyroks nie był porównywany. Gdy stwierdza się nieskuteczność drugiej linii leczenia deferypronomem, wskazane jest leczenie deferazyroks, jako terapia trzeciej linii. <b>Preparat oceniono na „możliwie pomocny”</b> , tj. o minimalnej wartości dodanej, który nie powinien zmieniać dotychczasowych metod leczenia, z wyjątkiem szczególnych przypadków.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych dla deferazyroksu w leczeniu stanu nadmiernego obciążenia żelazem przeprowadzono poprzez przeszukanie i przeanalizowanie serwisów internetowych organizacji takich jak: CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) oraz HAS (*Haute Autorité de Santé*) i innych.

Odnaleziono 12 dotyczących ocenianej technologii. Większość z nich zaleca finansowanie deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem. W rekomendacji SMC 2007 nie zaleca się stosowania deferazyroksu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, ponieważ pacjenci z MDS stanowili niewielką grupę w populacji badania klinicznego a także nie przedstawiono analizy ekonomicznej dla tej grupy pacjentów.

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>GMMMG</b>	Leczenie	Zalecenia:



Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>Wielka Brytania 2011</b>	przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzją krwi	<p>GMMM <b>rekomenduje</b> finansowanie deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku <math>\geq 6</math> lat z powodu częstych transfuzji krwi.</li> <li>- w drugiej linii u pacjentów w wieku <math>\geq 2</math> lat, gdy deferoksamina nie jest tolerowana, przeciwwskazana lub leczenie jest niewystarczające.</li> </ul>
<b>Cancer Treatments Subcommittee of PTAC Nowa Zelandia 2010</b>	Leczeniu przewlekłego przeciążenia żelazem wtórnego do wrodzonych i nabytych niedokrwistości związanego transfuzjami krwi	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>CTSOP <b>rekomenduje</b> finansowanie deferazyroksu, przyznając mu średnią wagę w leczeniu pacjentów z obciążeniem żelazem wtórnym do wrodzonej niedokrwistości, wynikającym z częstych transfuzji krwi. Ze względu na wysoki koszt, terapia musi być zalecona przez odpowiedniego specjalistę. Kontynuacja leczenia bez dalszych wymagań, jeśli spełnione są wszystkie z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. U pacjenta zdiagnozowano przewlekłe, poprzeczeniowe przeciążenie żelazem</li> <li>2. Oraz:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Pacjent jest w wieku <math>&lt;6</math> lat; lub</li> <li>b. Leczenie maksymalnymi dawkami deferypronu dowodzą o nieskuteczności terapii poprzez pomiar poziomu żelaza w surowicy, MRI T2 lub biopsję wątroby; lub</li> <li>c. Leczenie deferypronom przynosi niepożądane efekty zdrowotne ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunki; lub</li> <li>d. Leczenie deferypronom powoduje bóle stawów lub artretyzm; lub</li> <li>e. Leczenie deferypronom powoduje agranulocytozę.</li> </ol> </li> </ol> <p>CTSOP rekomenduje finansowanie deferypronu lub deferazyroksu (lub obu) przyznając mu średnią wagę u pacjentów obciążeniem żelazem związanym z transfuzjami krwi z powodu nabytej aplazji krwinek czerwonych.</p> <p>CTSOP rekomenduje odrzucenie wniosku o finansowanie doustnej terapii chelatującej żelazo w obciążeniu żelazem związanym z transfuzjami wtórnym do przeszczepu komórek macierzystych i mielodysplazji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zarówno deferazyroks jak i deferypron mają podobną efektywność kliniczną. Ze względu na stosowanie raz na dobę, deferazyroks wykazuje korzyści w przestrzeganiu zasad terapii, obecnie istnieje więcej dowodów dla jego stosowania u dzieci <math>&lt;6</math> roku życia niż deferypronu. Jednakże deferoksamina powinna pozostać preparatem stosowanym w pierwszej linii leczenia u tych dzieci. 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.</p>
<b>NETAG Wielka Brytania 2010</b>	Leczenia przewlekłego nadmiaru żelaza u pacjentów z niedokrwistościami hemolitycznymi takimi jak talasemia beta i anemia sierpowata	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Finansowanie deferazyroksu jest <b>zalecane</b> jedynie w przypadku, gdy leczenie za pomocą deferoksaminy nie jest już uważane za właściwe ze względu na postępujący nadmiar żelaza w organizmie pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki deferoksaminy. Dalsze leczenie deferoksaminą może nie zostać uznane za stosowne w przypadku potwierdzonej nietolerancji, nadwrażliwości lub trwałego nieprzestrzegania zasad terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Podczas przeprowadzonego porównania stosowania doustnego deferazyroksu z pozajelitową deferoksaminą zaobserwowano równoważną skuteczność oraz niewiele polepszenie w zakresie użyteczności w przypadku deferazyroksu. W sytuacjach, gdy leczenie deferoksaminą nie jest już uważane za odpowiednie, na przykład z powodu nietolerancji lub braku compliance, deferazyroks można uznać za lek ratujący życie i ma szansę osiągnąć konwencjonalne kryteria opłacalności.</p>
<b>Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care, CED Kanada 2010</b>	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>CED (Committee to Evaluate Drugs) <b>rekomenduje</b> finansowanie deferazyroksu w ramach EAP (Exceptional Access Program) ze względu iż stanowi on alternatywę u pacjentów, u których deferoksamina nie jest opcją terapeutyczną.</p> <p>EO (Executive Officer) w ślad za rekomendacją CED i na podstawie późniejszej umowy z producentem dotyczącej leku, EO zdecydował się finansować deferazyroks w ramach EAP zgodnie z określonymi kryteriami.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Występuje udowodniona skuteczność deferazyroksu w redukcji złogów żelaza wśród pacjentów z przewlekłym nadmiernym obciążeniem żelazem. Jednakże nie jest pewne, czy jego skuteczność jest dorównuje skuteczności deferoksaminy oraz może być związany z większą liczbą zdarzeń niepożądanych. CED uznaje potrzebę wprowadzenia alternatywnej terapii dla pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia deferoksaminą.</p>
<b>CJPG Wielka Brytania 2009</b>	Leczenie obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>CJPG <b>rekomenduje</b> finansowanie leku, jednak został on zakwalifikowany do kategorii RED (zastosowanie w ramach opieki specjalistycznej, nie w podstawowej opiece zdrowotnej).</p> <p>Konieczne są dalsze prace w celu ustalenie dokładnego miejsca DSX w leczeniu obciążenia</p>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		żelazem spowodowanego transfuzjami krwi.
<b>AWMSG Wielka Brytania (Walia) 2008</b>	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi	<p><u>Zalecenia:</u> AWMSG <b>rekomenduje</b> refundację deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem z powodu częstych transfuzji (<math>\geq 7</math> ml / kg / miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku <math>&gt; 6</math> r.ż. oraz starszych. Jest zalecany także w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi w przypadku gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– u pacjentów z innymi niedokrwistościami,</li> <li>– u pacjentów w wieku 2-5 lat,</li> <li>– u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wyniku sporadycznych transfuzji krwi (<math>&lt; 7</math> ml / kg / miesiąc koncentratu krwinek czerwonych).</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność deferazyroksu potwierdzona jest badaniami klinicznymi, na podstawie analizy efektywności kosztowej stwierdzono opłacalność stosowania deferazyroksu.</p>
<b>MTRAC Wielka Brytania 2008</b>	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem	<p><u>Zalecenia:</u> MTRAC <b>rekomenduje</b> finansowanie deferazyroksu jednak nie w podstawowej opiece zdrowotnej. Leczenie powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez doświadczonego lekarza w leczeniu obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi. Podczas leczenia deferazyroksem wymagane jest intensywne monitorowanie odpowiedzi oraz tolerancji leczenia. Nieznane jest działanie deferazyroksu na organy docelowe oraz długoterminowe bezpieczeństwo leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Istnieją stosunkowo słabe dowody na skuteczność deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi.</p>
<b>CADTH Kanada 2007</b>	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem	<p><u>Zalecenia:</u> CADTH <b>rekomenduje</b> włączenie deferazyroksu na listę leków refundowanych, u pacjentów którzy wymagają terapii chelatującej, w przypadku przeciwwskazań do leczenia deferoksaminą.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Mimo udowodnionej skuteczności deferazyroksu w redukcji złogów żelaza, nie jest pewna jego przewaga terapeutyczna nad deferoksaminą. Może on być związany z większą liczbą zdarzeń niepożądanych niż deferoksamina. Jednakże zauważono potrzebę leczenia alternatywnego u pacjentów u których deferoksaminą nie jest opcją terapeutyczną ze względu na przeciwwskazania. W analizie ekonomicznej przyjęto lepszą jakość życia oraz wyższy wskaźnik compliance dla deferazyroksu w porównaniu z deferoksaminą, czego nie dowiedziono w badaniach klinicznych.</p>
<b>ELMMB Wielka Brytania 2007</b>	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi	<p><u>Zalecenia:</u> ELMMB <b>rekomenduje</b> finansowanie leku, został on zakwalifikowany w ramach kategorii RED (stosowany w ramach specjalistycznej opieki zdrowotnej, nie podstawowej). Deferazyroks może być stosowany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w pierwszej linii leczenia talasemii beta u wszystkich pacjentów w wieku 6 lat i starszych wymagając częstych transfuzji krwi (<math>&gt; 7</math> ml/kg/miesiąc koncentratu krwinek czerwonych).</li> <li>– w drugiej i trzeciej linii leczenia: pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 2-5 lat, pacjentów z talasemią beta wymagających nieczęstych transfuzji krwi lub u pacjentów z innymi rzadkimi niedokrwistościami, gdzie deferoksamina i / lub deferypron są przeciwwskazane, nie są tolerowane lub są niewystarczająco skuteczne.</li> <li>– wyłącznie u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym wymagających długoterminowych transfuzji krwi jak z niedokrwistością syderoblastyczną lub zespołem 5q-, gdzie jednoczesna immunosupresja uniemożliwia zastosowanie deferoksaminy. Leczenie powinno być monitorowane przez specjalistę zgodnie z ChPL.</li> </ul> <p>Deferazyroks powinien być finansowany w ramach podstawowej opieki zdrowotnej w ramach mechanizmu finansowania „pass-through”.</p>
<b>SMC Wielka Brytania (Szkocja) 2007</b>	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi	<p><u>Zalecenia:</u> SMC <b>rekomenduje</b> finansowanie deferazyroksu w terapii przewlekłego obciążenia żelazem związanego z leczeniem rzadkich nabytych lub odziedziczonych niedokrwistości wymagającego transfuzji krwi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano skuteczność kliniczną deferazyroksu, analiza efektywności kosztowej wykazała opłacalność leczenia deferazyroksem w por. z deferoksaminą.</p> <p><u>Zalecenia:</u> SMC <b>nie rekomenduje</b> stosowania deferazyroksu w terapii nadmiernego obciążenia żelazem w związku z regularnymi transfuzjami krwi u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Pacjenci z MDS stanowili niewielką grupę w populacji badania klinicznego oraz nie przedstawiono analizy ekonomicznej dla tej grupy pacjentów.</p>
<b>HAS</b>	Włączenie na listę	<u>Zalecenia:</u>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>Francja 2006</b>	leków refundowanych przez French National Insurance i zgoda na stosowanie w szpitalach	Rada Przejrzystości <b>rekomenduje</b> włączenie na listę leków refundowanych przez French National Insurance oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach. Refundacja na poziomie <b>65%</b> <u>Uzasadnienie:</u> Produkt Exjade powinien częściowo zapewnić zidentyfikowane potrzeby zdrowia publicznego. Produkt ma wysoką wartość stosunku skuteczności do bezpieczeństwa. Rzeczywista korzyść wynikająca z tego produktu leczniczego jest znaczna.
<b>PBAC Australia 2006</b>	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z leczeniem zaburzeń erytropoezy	<u>Zalecenia:</u> PBAC <b>rekomenduje</b> finansowanie leczenia deferazyroksiem: – przewlekłego obciążenia żelazem u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych związanego z zaburzeniami erytropoezy; – przewlekłego obciążenia żelazem związanego z zaburzeniami erytropoezy u pacjentów pediatrycznych w wieku 2 do 5 lat, którzy nie tolerują deferoksaminy lub u których deferoksamina jest nieskuteczna. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki skuteczność i bezpieczeństwo dla deferazyroksu potwierdzone przez badania kliniczne nie są gorsze niż dla deferoksaminy. Wykazano efektywność kosztową deferazyroksu w porównaniu z deferoksaminą, należy jednak zauważyć, że ICER jest dość niepewny i może być wysoki.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące dla deferazyroksu.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Stany Zjednoczone	NCCN 2013	+			
		Children's Hospital & Research Center Oakland 2012	+			
		Fred Hutchinson Cancer Research Center and Seattle Cancer Care Alliance, 2012		+		rekomendowane stosowanie DSX w przypadku, gdy nie można przeprowadzić flebotomii
	Hiszpania	Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, 2012	+			
	Wielka Brytania	Merseyside and Cheshire Cancer Network, Haematology Clinical Network Group, 2012				rekomendowany w II linii leczenia
	Hiszpania	SETS, 2012	+			
	Stany Zjednoczone	American Association for the Study of Liver Disease, 2011	+			
	Holandia	Dutch Institute for Healthcare Improvement, 2011		+		w przypadku nietolerancji na DFO i DFP
	Wielka Brytania	North of England Cancer Network, 2011	+			
	Włochy	Italian Society of Hematology, 2010	+			
	Polska	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, 2010		+		rekomendowany do stosowania w przypadku niemożności podawania DFO w 12 h infuzji lub nietolerancji na DFO
	Kanada	Alberta Health Service, 2009	+			
Anemia Institute for Research & Education, Thalassemia Foundation of Canada, 2009			+		w II linii leczenia, gdy terapia DFO jest nieskuteczna, nietolerowana lub z uwagi na brak compliance	



## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

	Wielka Brytania	British Committee for Standards in Haematology, 2009	+			
		North Trent Cancer Network, 2009		+		w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania DFO
	Kanada	Canadian consensus guideline, 2008	+			
	Stany Zjednoczone	Fanconi Anemia Research Fund, 2008	+			
	Włochy	Italian Society of Hematology, 2008		+		w II linii leczenia
	Świat	MDS Foundation, 2008	+			
	Austria	MDS platform of the Austrian Society of Haematology and Oncology, 2008		+		w II linii leczenia, w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania DFO
	Japonia	National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes in Japan, 2008	+			
	Wielka Brytania	Sickle Cell Society, 2008	+			
	Świat	Thalasemia International Federation, 2008	+			
	Wielka Brytania	United Kingdom Thalassaemia Society, 2008	+			
	Francja	Prescrire, 2007		+		wyłącznie jako terapię III linii
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	GMMMG 2011	+			
	Nowa Zelandia	PTAC 2010	+			
	Wielka Brytania	NETAG 2010	+			
	Kanada	Ontario 2010	+			
	Wielka Brytania	CJPG 2009	+			
	Wielka Brytania (Walia)	AWMSG 2008,	+			
	Wielka Brytania	MTRAC 2008	+			
	Kanada	CADTH 2007	+			
	Wielka Brytania	ELMMB 2007	+			
	Wielka Brytania (Szkocja)	SMC 2007*	+		+	
	Francja	HAS 2006	+			
	Australia	PBAC 2006	+			

\*rekomendacja pozytywna dotyczy finansowania DSX w terapii przewlekłego obciążenia żelazem związanego z leczeniem rzadkich nabytych lub dziedzicznych niedokrwistości wymagających transfuzji krwi, natomiast rekomendacja negatywna dotyczy pacjentów z MDS z przewlekłym obciążeniem żelazem wynikających z regularnych transfuzji krwi

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla dawki 250 mg

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bulgaria	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
<b>Estonia</b>	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
<b>Litwa</b>	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
<b>Łotwa</b>	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■

<sup>12</sup> <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

Niemcy				
Norwegia				
Portugalia				
Rumunia				
<b>Słowacja</b>				
Słowenia				
Szwajcaria				
Szwecja				
<b>Węgry</b>				
Wielka Brytania				
Włochy				



Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla dawki 500 mg

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria				
Belgia				
Bułgaria				
Cypr				
Czechy				
Dania				
<b>Estonia</b>				
Finlandia				
Francja				


<sup>13</sup> <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
<b>Litwa</b>	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
<b>Łotwa</b>	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
<b>Słowacja</b>	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
<b>Węgry</b>	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

## 11. Opinie ekspertów

Tabela 56. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania deferazyroksu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Deferazyroks jest ważnym lekiem dla chorych poddawanych licznym przetoczeniom krwi przez długi okres czasu i powinien być dostępny w Polsce. Zwłaszcza dla pacjentów z zespołami mielodysplastycznym, anemią aplastyczną oraz talasemią.	Brak	Dostępność deferazyroksu stanowi istotny postęp w profilaktyce i leczeniu nadmiaru żelaza, u chorych wymagających przewlekłych transfuzji. Jego skuteczność udowodniono w badaniach klinicznych II i III fazy. W opinii eksperta deferazyroks powinien być dostępny dla pacjentów w Polsce i finansowany ze środków publicznych.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2013 r. znak: MZ-PLA-460-16088-72/KKU/13 (data wpływu do AOTM 28 czerwca 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabl., EAN:5909990613021; Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabl., EAN:5909990613045; w ramach programu lekowego: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi. Wnioskodawca zabiega o umieszczenie ww. [REDACTED]

Wnioskowana technologia była już wcześniej przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniu leczeniu doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E83.1) w populacji dzieci.

### Problem zdrowotny

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

### Alternatywne technologie medyczne

Według rekomendacji klinicznych w leczeniu stanów nadmiernego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi stosuje się leki chelatujące: deferoksaminy, deferazyroks oraz deferypron. Wybór konkretnego leku uzależniony jest od rodzaju schorzenia podstawowego oraz od linii leczenia, przy czym zalecenia różnią się pomiędzy poszczególnymi rekomendacjami. Najczęściej jako lek I rzutu wymieniana jest deferoksamina, deferazyroks w zależności od rekomendacji wymieniany jest jako lek I lub II rzutu, natomiast najrzadziej rekomendowanym lekiem jest niezarejestrowany w Polsce deferypron.

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu (DSX) z inną technologią opcjonalną, [REDACTED], w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych.

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

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

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

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

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

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

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

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

Skuteczność DSX w populacji pacjentów po przeszczepie tkanek została oceniona w 3 jednoramiennych badaniach klinicznych (*Sivgin 2012, Busca 2010, Majhail 2010*), przy czym populację w badaniach stanowili pacjenci po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Istotny statystycznie wynik w zakresie redukcji stężenia ferrytyny uzyskano w populacji pacjentów z badania *Sivgin 2012*, u której nie był równocześnie wykonywany zabieg flebotomii, średnia redukcja względem wartości wyjściowej wyniosła -1503  $\mu\text{g/l}$ . Wyniki pozostałych dwóch badań nie są istotne statystycznie, a populacje pacjentów włączane do tych badań są na tyle niewielkie że nie można na ich podstawie wyciągać wiarygodnych wniosków.

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

### Skuteczność praktyczna

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



Fe/g i -4,7 mg Fe/g, oraz średniej zmiany stężenia ferrytyny po 104 tygodniach obserwacji wynoszącej -358,2 µg/l.

### Bezpieczeństwo stosowania

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

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

Dla porównania DSX z technologią opcjonalną przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności, w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy oraz z perspektywy społecznej.

Przyjmując perspektywę wspólną - płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, koszt terapii DSX w horyzoncie analizy wyniesie ok. [redacted], natomiast z perspektywy płatnika publicznego oraz społecznej odpowiednio [redacted] oraz [redacted].

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania DSX 250 mg [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, [redacted] z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz [redacted] z perspektywy społecznej. Różnice dla oszacowań ICUR dla dawki DFX 500 mg w porównaniu do DFX 250 mg wyniosły ok. [redacted].

Przy wnioskowanej przez podmiot cenie zbytu netto, koszt terapii DSX [redacted] wynosi z perspektywy płatnika publicznego, dla prezentacji Exjade 250 i 500 mg odpowiednio [redacted] oraz [redacted] PLN, [redacted]; natomiast z perspektywy społecznej, dla [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że [redacted].

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

W BIA wnioskodawcy rozważono dwie opcje. [redacted]

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii w scenariuszy najbardziej prawdopodobnym będzie się wiązało [redacted] w porównaniu do sytuacji obecnej [redacted]. Analogicznie, dla schematów minimalnego i maksymalnego zidentyfikowane inkrementalne koszty dla płatnika publicznego wyniosą odpowiednio [redacted] lub [redacted] oraz [redacted] i [redacted] w II roku. Z perspektywy NFZ+pacjent w wariantcie prawdopodobnym wyniki są takie same.

Rozpoczęcie refundacji preparatów Exjade® w leczeniu chorych na przewlekłe obciążenie żelazem, w [redacted] spowodowałyby z perspektywy płatnika publicznego wzrost kosztów leczenia w wariantcie prawdopodobnym w I roku finansowania o wartość: [redacted]. W roku II koszty w [redacted]. Z perspektywy NFZ+pacjent nastąpi wzrost kosztów leczenia w wariantcie prawdopodobnym w I roku finansowania o wartość: [redacted]. W roku II koszty w [redacted] wartość [redacted]. Dla scenariusza minimalnego i maksymalnego koszty wyniosą odpowiednio od [redacted] do [redacted] w I roku refundacji i [redacted] do [redacted] w II roku z perspektywy płatnika publicznego. Dla perspektywy NFZ+pacjent będzie to [redacted] i [redacted] w I roku oraz [redacted] i [redacted] w II roku.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

#### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

CATDH rekomenduje finansowanie deferazoryksu pacjentom wymagającym leczenia chelatującego, u których występują przeciwwskazania do leczenia deferoksaminą. Deferazyroks ma udowodnioną skuteczność w redukowaniu nadmiaru żelaza, jednakże jego przewaga nad deferoksaminą nie została udowodniona. SMC rekomenduje finansowanie deferazoryksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem związanego z rzadkimi (nabytymi bądź wrodzonymi) niedokrwistościami wymagającymi transfuzji krwi. W populacji tej wykazano, że deferazyroks jest efektywniejszy kosztowo od deferoksaminy. HAS rekomenduje włączenie deferazoryksu na listę leków refundowanych z uwagi na korzystny stosunek efektywności do bezpieczeństwa. Również PBAC wydał pozytywną rekomendację dla finansowania deferazoryksu u osób z zaburzeniami erytropoezy.

#### Uwagi dodatkowe

Brak.

## 13. Źródła

<b>AASLD 2011</b>	Bacon BR, American Association for the Study of Liver Diseases. <i>Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011 Jul;54(1):328-43</i>
<b>AHS 2009</b>	Alberta Health Services, <i>Myelodysplastic Syndromes; Clinical Practice Guideline Lyhe-004, Listopad 2009,</i>
<b>AIRE TFC 2009</b>	Anemia Institute for Research & Education, Thalassemia Foundation of Canada, <i>Guidelines for Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada, 2009</i>
<b>AWMSG 2008</b>	All Wales Medicines Strategy Group, <i>Deferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload due to blood transfusions, June 2008.</i>
<b>BCSH 2009</b>	Marsh JC, British Committee for Standards in Haematology. <i>Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009 Oct;147(1):43-70.</i>
<b>BCSH 2012</b>	Reilly JT, Writing group: British Committee for Standards in Haematology. <i>Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol. 2012 Aug;158(4):453-71.</i>
<b>Berdoukas 2009</b>	Berdoukas V., Chouliaras G., Moraitis P., i in., <i>The efficacy of iron chelator regimens in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: A clinical observational study., Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2009, 11 (1), Article Number: 20. Date of Publication: 2009</i>
<b>Breccia 2012</b>	Breccia M., Finsinger P., Loglisci G., i in., <i>Deferasirox treatment for myelodysplastic syndromes: "Real-life" efficacy and safety in a single-institution patient population., Annals of Hematology 2012, 91 (9) (pp 1345-1349)</i>
<b>Busca 2010</b>	Busca A., Falda M., Manzini P., i in., <i>Iron Overload in Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Quantification of Iron Burden by a Superconducting Quantum Interference Device (SQUID) and Therapeutic Effectiveness of Phlebotomy, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2010, 16 (1) (pp 115-122)</i>
<b>CADTH 2007</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Deferasirox (Exjade®), CEDAC Final Recommendation, April 2007.</i>
<b>Canadian consensus 2008</b>	Wells RA, <i>Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. Leuk Res. 2008 Sep;32(9):1338-53.</i>
<b>Cancado 2012</b>	Cancado R., Olivato M.C.A., Bruniera P., i in., <i>Two-year analysis of efficacy and safety of deferasirox treatment for transfusional iron overload in sickle cell anemia patients., Acta Haematologica 2012, 128 (2) (pp 113-1</i>
<b>Cappellini 2007</b>	<i>Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia., Clinical therapeutics 2007 VL: 29 NO: 5 PG: 909-17.</i>
<b>Cappellini 2010</b>	<i>Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: The prospective EPIC study of deferasirox in 1 744 patients with transfusion-dependent anemias., Haematologica 2010, 95 (4) (pp 557-566)</i>
<b>Cassineiro 2012</b>	Cassinero E., Roghi A., Pedrotti P., i in., <i>Cardiac iron removal and functional cardiac improvement by different iron chelation regimens in thalassemia major patients., Annals of Hematology 2012, 91 (9) (pp 1443-1449)</i>
<b>CHRCO 2012</b>	Children's Hospital & Research Center Oakland, <i>Standards of Care Guidelines for Thalassemia 2012,</i>
<b>CJPG 2009</b>	Cambridgeshire Joint Prescribing Group, <i>Deferasirox (Exjade®) for iron overload associated with regular blood transfusions, June 2009.</i>
<b>Delea 2007</b>	<i>Cost-effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassemia patients. Pharmacoeconomics 2007; 25(4)</i>
<b>DIHI 2011</b>	Utrecht (The Netherlands): Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO, <i>Transfusion reactions and related conditions. In: Blood transfusion guideline.; 2011. p. 278-320</i>
<b>ELMMB 2007</b>	East Lancashire Medicines Management Board, <i>New Drug Recommendation, Deferasirox (Exjade®), December 2012</i>
<b>EPIC 2010</b>	Cappellini M.D., Porter J., El-Beshlawy A., i in., <i>Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: The prospective EPIC study of deferasirox in 1 744 patients with transfusion-dependent anemias., Haematologica 2010, 95 (4) (pp 557-566)</i> Gattermann N., Finelli C., Porta M.D., i in., <i>Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study, Leukemia Research 2010, 34 (9) (pp 1143-1150)</i> Lee J.W., Yoon S.-S., Shen Z.X., i in., <i>Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: A subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial, Blood 2010, 116 (14) (pp 2448-2454)</i> Porter J., Bowden DK., Economou M., i in., <i>Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and</i>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

	<i>Persistence in beta-Thalassemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial, Anemia. vol 2012, ID. 297641</i>
<b>ESCALATOR 2009</b>	<i>Taher A., El-Beshlawy A., Elalfy M.S., i in., Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: The ESCALATOR study., European Journal of Haematology 2009, 82 (6) (pp 458-465)</i> <i>Taher A., Al Jefri A., Elalfy M.S., i in., Improved treatment satisfaction and convenience with deferasirox in iron-overloaded patients with beta-thalassemia: Results from the ESCALATOR trial., Acta Haematologica 2010., 123 (4) (pp 220-225)</i> <i>Taher A., Elalfy M.S., Al Zir K., i.in., Importance of optimal dosing <math>\geq 30</math>mg/kg/d during deferasirox treatment: 2.7-yr follow-up from the ESCALATOR study in patients with beta-thalassaemia, European Journal of Haematology 2011, 87 (4) (pp 355-365)</i>
<b>Extend oraz Exjange</b>	<i>Gattermann N., Jarisch A., Schlag R., i.in., Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naïve and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange, European Journal of Haematology 2012, 88 (260-268)</i>
<b>FARF 2008</b>	<i>Fanconi Anemia Research Fund, Fanconi Anemia Guidelines for Diagnosis and Management, Third Edition 2008, <a href="http://www.fanconi.org/images/uploads/other/Guidelines_for_Diagnosis_and_Management.pdf">http://www.fanconi.org/images/uploads/other/Guidelines_for_Diagnosis_and_Management.pdf</a></i>
<b>FHCRC 2011</b>	<i>Fred Hutchinson Cancer Research Center, Flowers M.E.D., McDonald G.B., Boeckh M. i in., Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant general guidelines for referring physicians, Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance, Version September 26, 2011</i>
<b>GESMD 2012</b>	<i>Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD), Hematologica. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica, April 2012. <a href="#">h</a></i>
<b>Ghoti 2010</b>	<i>Ghoti H., Fibach E., Merkel D., i in., Changes in parameters of oxidative stress and free iron biomarkers during treatment with deferasirox in iron-overloaded patients with myelodysplastic syndromes, Haematologica 2010, 95 (8) (pp 1433-1434)</i>
<b>GMMM 2011</b>	<i>Greater Manchester Medicines Management Group, Deferasirox (Exjade®) dispersible tablets, July 2011.</i>
<b>Gohti 2011</b>	<i>Ghoti H., Fibach E., Westerman M., i.in., Increased serum hepcidin levels during treatment with deferasirox in iron-overloaded patients with myelodysplastic syndrome., British Journal of Haematology 2011, 153 (1) (pp 118-120)</i>
<b>Greenberg 2010</b>	<i>Greenberg P.L., Koller C.A., Cabantchik Z.I., i in., Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes, Leukemia Research 2010, 34 (12) (pp 1560-1565)</i>
<b>HAS 2006</b>	<i>Haute Autorité de Santé, EXJADE 125, 250, 500 mg, dispersible tablets, September 2006.</i>
<b>ISH 2008</b>	<i>Angelucci E, Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. Haematologica. 2008 May;93(5):741-52.</i>
<b>ISH 2010</b>	<i>Santini V, Italian Society of Hematology. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. Leuk Res. 2010 Dec;34(12):1576-88.</i>
<b>Karimi 2012</b>	<i>Karimi M., Azarkeivan A, Zareifar S., Cohan N., i in., Iranian experience of deferasirox (Exjade®) in transfusion-dependent patients with iron overload: what is the most effective dose based on serum ferritin levels?, Hematology. 2012 Nov;17(6):367-71.</i>
<b>Karnon 2008</b>	<i>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)</i>
<b>Kim 2009</b>	<i>A time-cost augmented economic evaluation of oral deferasirox versus infusional deferoxamine for patients with iron overload in South Korea. Value in Health 2009; 12(Suppl 3)</i>
<b>Korsak 2010</b>	<i>Korsak J., Poprzetoczeniowe przeciążenie żelazem, Pol Merkuriusz Lek 2011; 0(177):177-180</i>
<b>Kowalczyk 2009</b>	<i>Kowalczyk J R, Projekt programu terapeutycznego „Leczenie stanów nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci”, 2009</i>
<b>Kwiatkowski 2012</b>	<i>Kwiatkowski J.L., Kim H.-Y., Thompson A.A., i.in., Chelation use and iron burden in North American and British thalassemia patients: A report from the thalassemia longitudinal cohort., Blood 2012, 119 (12) (pp 2746-2753)</i>
<b>Lindsey 2007</b>	<i>Lindsey W.T., Olin B.R., Deferasirox for Transfusion-Related Iron Overload: A Clinical Review, Clinical Therapeutics 2007, 29 (10) (pp 2154-2166)</i>
<b>List 2012,</b>	<i>List A.F., Baer M.R., Steensma D.P., i.in., Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome., Journal of Clinical Oncology 2012, 30 (17) (pp 2134-2139)</i>
<b>Luangasanatip 2011</b>	<i>Iron-Chelating Therapies in a Transfusion-Dependent Thalassemia Population in Thailand, Clin Drug Investig 2011; 31(7), pp493-505</i>
<b>Lucania 2011</b>	<i>Lucania G., Vitrano A., Filosa A., i.in., Chelation treatment in sickle-cell-anaemia: Much ado about nothing?., British Journal of Haematology 2011, 154 (5) (pp 545-555)</i>
<b>Maggio 2011</b>	<i>Maggio A., Filosa A., Vitrano A., i.in., Iron chelation therapy in thalassemia major: A systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials., Blood Cells, Molecules, and Diseases 2011. 47 (3) (pp 166-175)</i>
<b>Majhail 2010</b>	<i>Majhail N.S., Lazarus H.M., Burns L.J., A Prospective Study of Iron Overload Management in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Survivors, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2010, 16 (6) (pp 832-837)</i>
<b>Martin 2006</b>	<i>Deferasirox versus deferoxamine, Blood 2006, 108 (2) (pp 774-775)</i>



## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

<b>MCCN 2012</b>	<b>HCNG</b>	Woodcock B., Merseyside and Cheshire Cancer Network Haematology Clinical Network Group, Guidelines for Iron Chelation Therapy In Myelodysplasia (MDS), 2012
<b>McLeod 2009</b>		McLeod C., Fleeman N., Kirkham J., i in., Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation (Structured abstract), Health Technology Assessment 2009 VL: 13 NO: 1 PG: 1-144
<b>MDS ASHO 2008</b>		MDS Platform of the Austrian Society of Haematology and Oncology, Valent P, Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS) - diagnosis, management, and response criteria: a proposal of the Austrian MDS platform. Eur J Clin Invest. 2008 Mar;38(3):143-9.
<b>MDSF 2008</b>		MDS Foundation, Bennett JM; MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol. 2008 Nov;83(11):858-61.
<b>Meerpohl 2010</b>		Meerpohl Joerg J., Antes G., RŘcker G., i in., Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome, Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2010 Issue 11 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, 2010 VL: 13 NO: 11 PG: 1-144
<b>Meerpohl 2012a</b>		Meerpohl J.J, Antes G., RŘcker G., i in. , Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, VL: 25 NO: 2 PG: 1
<b>Meerpohl 2012b</b>		Meerpohl Joerg J., Antes G., RŘcker G., i in., Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease, Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2012 Issue 7 John Wiley & Sons, Ltd Chichester,
<b>Metzgeroth 2009</b>		Metzgeroth G., Dinter D., Schultheis B., i in., Deferasirox in MDS patients with transfusion-caused iron overload - A phase-II study, Annals of Hematology 2009, 88 (4) (pp 301-310)
<b>MTRAC 2008</b>		Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee, Deferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload, June 2008.
<b>NCCN 2013</b>		National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myelodysplastic Syndromes
<b>NCT00171301</b>		Publikacja z bazy clinicaltrials.gov, NCT00171301, <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00171301?sect=X4015#othr">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00171301?sect=X4015#othr</a>
<b>NCT0023591</b>		Publikacja z bazy clinicaltrials.gov, NCT0023591, <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0023591?term=NCT0023591&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0023591?term=NCT0023591&amp;rank=1</a>
<b>NECN 2011</b>		The North of England Cancer Network, wykonane przez Haematology Network Site Specific Group (NSSG), NECN Haematology Cancer Clinical Guidelines,
<b>NETAG 2010</b>		North East Treatment Advisory Group, Deferasirox (Exjade®) for chronic iron overload in patients with haemolytic anaemia, April 2010.
<b>Nolte 2013,</b>		Nolte F., Höchsmann B., Giagounidis A. i in., Results from a 1-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral Deferasirox in patients diagnosed with low and int-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload, Ann Hematol. 2013 Jan;92(2):191-8
<b>NRGIBMFSJ 2008</b>		National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes in Japan, Suzuki T., Tomonaga M., Miyazaki Y. i in., National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes in Japan, Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes, Int J Hematol (2008) 88:30–35
<b>NTCN 2009</b>		North Trent Cancer Network, Clinical and diagnostic guidelines for haemato-oncology within North Trent, April 2011.
<b>Ontario 2010</b>		Ministry of Health and Long-Term Care ,Ontario Public Drug Programs, Deferasirox, March 2010.
<b>PBAC 2006</b>		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Deferasirox, dispersible tablet, 125 mg, 250 mg and 500 mg, Exjade®, July 2006.
<b>Porter 2007</b>		Porter J., Galanello R., Saglio G., i in., Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): A 1-yr prospective study, European Journal of Haematology 2007, 80 (2) (pp 168-176) Publikacja z bazy clinicaltrials.gov, NCT00303329, <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00303329?term=NCT00303329&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00303329?term=NCT00303329&amp;rank=1</a>
<b>Prescrire 2007</b>		Prescrire International 2007, Deferasirox. For iron overload:only a third-line option. 16 (91) : 196; 2007
<b>PTAC 2010</b>		Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Cancer Treatments Subcommittee of PTAC meeting held 19 November 2010: Deferasirox and deferiprone for chronic iron overload, November 2010.
<b>PTH 2010</b>		Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Dwilewicz-Trojaczek J., Podolak-Dawidziak M., Hellmann A., i In., Leczenie poprzetoczeniowego przeładowania żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne, Acta Haematologica Polonica 2010, 41 (1), 95-100.
<b>Rasalkar 2012</b>		Rasalkar D.D., Lee R.K.L., Lee V., i in., Iron chelation effects of different treatment protocols in thalassaemia major: Comparison by magnetic resonance T2 over two years. , Hong Kong Journal of Radiology 2012, 15 (2) (pp 88-95)
<b>Rose 2010</b>		Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

	<i>the GFM, Leukemia Research 2010, 34 (7) (pp 864-870)</i>
<b>SCS 2008</b>	<i>Sickle Cell Society, Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK, 2008,</i>
<b>SEHH SETS 2012</b>	<i>Remacha A; Spanish Society of Blood Transfusion; Spanish Society of Haematology and Haemotherapy. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. Blood Transfus. 2013 Jan;11(1):128-39.</i>
<b>Sikorska 2006</b>	<i>Sikorska K., Bielawski K.P., Romanowski T., i in., Hemochromatoza dziedziczna – najczęstsza choroba genetyczna człowieka, Postepy Hig Med Dosw. (online) 2006; 60: 667-676</i>
<b>Silva 2009</b>	<i>Silva M.T., Santos V.C.C., i.in., Deferasirox for the treatment of iron overload, Brazilian Health Technology Assessment Bulletin 2009, 4(7)</i>
<b>Sivgin 2012</b>	<i>Sivgin S., Eser B., Bahcebasi S., i.in., Efficacy and safety of oral deferasirox treatment in the posttransplant period for patients who have undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT), Annals of Hematology 2012, 91 (5) (pp 743-749)</i>
<b>SMC 2007</b>	<i>Scottish Medicines Consortium, Deferasirox (Exjade®) 125mg, 250mg and 500mg dispersible tablets, January 2007.</i>
<b>TIF 2008</b>	<i>Thalassaemia International Federation, Guidelines for the clinical management of thalassaemia, Second revised edition, 2008, <a href="http://www.thalassaemia.org.cy/pdf/Guidelines_2nd_revised_edition_EN.pdf">http://www.thalassaemia.org.cy/pdf/Guidelines_2nd_revised_edition_EN.pdf</a></i>
<b>Tolley 2010</b>	<i>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, vol. 13, No. 3 (pp 559-570)</i>
<b>Trachtenberg 2011,</b>	<i>Trachtenberg F., Vichinsky E., Haines D., i.in., Iron chelation adherence to deferoxamine and deferasirox in thalassaemia., American Journal of Hematology 2011 May, 86(5):433-6</i>
<b>UKTS 2008</b>	<i>United Kingdom Thalassaemia Society, Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK, Second edition, 2008, <a href="http://www.ukts.org/pdfs/awareness/standards/ukts-standards-2008.pdf">http://www.ukts.org/pdfs/awareness/standards/ukts-standards-2008.pdf</a></i>
<b>Unal 2011</b>	<i>Unal S. Hazirolan T. Eldem G., i.in., The effects of deferasirox on renal, cardiac and hepatic iron load in patients with beta-thalassaemia major: Preliminary results., Pediatric Hematology and Oncology 2011, 28 (3) (pp 217-221)</i>
<b>Vichinsky 2007</b>	<i>A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease, British journal of haematology 2007</i>
<b>Voskaridou 2010</b>	<i>Voskaridou E. Plata E. Douskou M. i in., Treatment with deferasirox (Exjade) effectively decreases iron burden in patients with thalassaemia intermedia: Results of a pilot study, British Journal of Haematology 2010, 148 (2) (pp 332-334)</i>
<b>Voskaridou 2011</b>	<i>Voskaridou E., Plata E., Douskou M., i in., Deferasirox effectively decreases iron burden in patients with double heterozygous HbS/beta-thalassaemia, Annals of Hematology 2011, 90 (1) (pp 11-15)</i>
<b>Warzocha 2010</b>	<i>Warzocha K., Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q), Hematologia 2010, tom 1, nr 1, 71–79</i>
<b>Wimazal 2009</b>	<i>Wimazal F., Nosslinger T., Baumgartner C. i in., Deferasirox induces regression of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes, European Journal of Clinical Investigation 2009, 39 (5) (pp 406-411)</i>
<b>Wood 2010</b>	<i>Wood J.C., Glynos T., Thompson A., in., Relationship between labile plasma iron, liver iron concentration and cardiac response in a deferasirox monotherapy trial., Haematologica 2011, 96 (7) (pp 1055-1058)</i> <i>Wood J.C., Kang B.P., Thompson A., i in., The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassaemia major: impact of total body iron stores. Blood 2010, 116 (4) (pp 537-543)</i>

## Piśmiennictwo

## Korespondencja

<u>Lp.</u>	<u>Temat</u>	<u>Nr rejestru</u>	<u>Data</u>
<u>1</u>	<u>Zlecenie MZ</u>	<u>MZ-PLA-460-16088-72/KKU/13</u>	<u>2013-06-28</u>
<u>2</u>	<u>MZ – minimalne wymagania</u>	<u>AOTM-DS-4351-5(3)/UC/2013</u>	<u>2013-08-01</u>
<u>3</u>	<u>MZ – przekazanie minimalnych do Novartis</u>	<u>MZ-PLR-660-18357-7/MG/13</u>	<u>2013-08-08</u>
<u>4</u>	<u>Odpowiedz do minimalnych Novartis</u>	<u>4046</u>	<u>2013-08-21</u>

## Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych

<u>Lp.</u>	<u>Temat</u>	<u>Nr rejestru</u>	<u>Data</u>
<u>5</u>	[REDACTED] - opinia	4047	2013-08-21
<u>6</u>	[REDACTED] – odmowa wydania opinii	Nr rej. 4264	2013-08-29
<u>7</u>	NFZ - dane	Nr rej. 42294	2013-08-30



## 14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza kliniczna - Exjade
- Zal. 2. Analiza ekonomiczna - Exjade
- Zal. 3. Analiza wpływu na budżet – Exjade
- Zal. 4. Analiza racjonalizacyjna - Exjade
- Zal. 5. ChPL – Exjade
- Zal. 6. Formularz Excel AE, BIA, AR
- Zal. 7. Formularz Excel AE, BIA, AR obliczenia Agencji
- Zal. 8. Zestawienie niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi, stwierdzonych przed przystąpieniem do AWA oraz po uzyskaniu uzupełnień, wraz z określeniem ich ewentualnego wpływu na wyniki analiz
- Zal. 9. Opis programu lekowego „Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi”