



## **Rekomendacja nr 40/2014**

**z dnia 28 stycznia 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie deferyzyroksu we wskazaniach: przewlekła choroba mieloproliferacyjna (ICD-10: D47.1), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie deferyzyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie deferyzyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1.

Brak jest przekonujących wyników badań potwierdzających skuteczność deferyzyroksu w omawianym wskazaniu. Aktualnie dostępne wyniki badań zostały opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych i wymagają one potwierdzenia w dalszych badaniach oraz publikacjach pełnotekstowych. Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania deferyzyroksu nie uwzględniają populacji pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną. Należy jednak zauważyć, iż pacjenci z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną, a w szczególności z pierwotną mielofibrozą, wymagają niekiedy transfuzji krwi. W wyniku przewlekłych transfuzji krwi może rozwinąć się hemochromatoza wtórna, będąca wskazaniem rozpoczęcia terapii chelatującej deferyzyroksiem. Odnalezione rekomendacje kliniczne i refundacyjne odnoszą się pozytywnie do stosowania deferyzyroksu w II bądź III linii leczenia pacjentów z hemochromatozą wtórną.

Dlatego też, istnieje potrzeba pozostawienia leku w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” dostępnego dla chorych z nadmiarem żelaza w organizmie w przebiegu omawianej choroby, do czasu objęcia finansowaniem ze środków publicznych pozytywnie zarekomendowanego przez Agencję 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)”.



Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego deferazyroks, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.

### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie deferazyroksu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 D47.1, rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory mieloproliferacyjne są klonalnymi rozrostami komórki macierzystej szpiku charakteryzującymi się proliferacją jednej lub kilku linii komórek – granulocytów, erytrocytów, megakariocytów lub mastocytów. Nowotwory mieloproliferacyjne obejmują przewlekłą białaczkę szpikową, czerwienicę prawdziwą, nadpłytkowość samoistną, pierwotną mielofibroza, przewlekłą białaczkę eozynofilową i inne eozynofilie, mastocytozę, przewlekłą białaczkę neutrofilową, przewlekłą białaczkę mielomonocytową i atypową postać przewlekłej białaczki szpikowej (Szczeklik 2013). Częstość występowania zespołów nieproliferacyjnych szacuje się na około 6-9/100 tys. Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne początkowo mają łagodny przebieg – zachowana hematopoeza, nadprodukcja określonej linii komórkowej, większa lub mniejsza tendencja do metaplastji szpikowej w śledzionie – po okresie kilku bądź kilkunastu lat dochodzi do nieefektywnej hematopoezy i pojawienia się form blastycznych w szpiku oraz we krwi obwodowej, co z reguły jest równoznaczne z transformacją do ostrej białaczki szpikowej. U podłoża większości chorób mieloproliferacyjnych leżą przyczyny molekularne, mianowicie powstanie genu fuzyjnego BCR-ABL lub FIP1L1-PDGFR, a także mutacja genu KIT lub JAK-2. Wyżej wymienione mutacje genowe powodują nadprodukcję białek o właściwościach kinaz tyrozynowych, odpowiedzialnych za proliferację określonych linii komórkowych.

Nowotwory mieloproliferacyjne obejmują przewlekłą białaczkę szpikową, czerwienicę prawdziwą, nadpłytkowość samoistną, pierwotną mielofibrozę, przewlekłą białaczkę eozynofilową i inne eozynofilie, mastocytozę, przewlekłą białaczkę neutrofilową, przewlekłą białaczkę mielomonocytową i atypową postać przewlekłej białaczki szpikowej (Szczeklik 2013). Odnalezienie wytyczne kliniczne pozwalają przypuszczać, iż konieczność stosowania terapii chelatującej odnosi się w większości przypadków do pacjentów z pierwotną mielofibrozą.

Pierwotna mielofibroza (PMF) charakteryzuje się niedokrwistością, odmłodzeniem układu granulocytowego, występowaniem we krwi obwodowej erytoblastów i erytrocytów w kształcie łez, zwłóknieniem szpiku, powiększeniem śledziony i powstawaniem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Cechą charakterystyczną jest występowanie we krwi obwodowej progenitorowych komórek hematopoetycznych CD34+ oraz progenitorowych komórek śródbłonna. Roczna zapadalność na PMF wynosi 0,5-1,5/100 tys. W PMF występuje wzmożona synteza cytokin prozapalnych, przez co dochodzi do zwiększenia liczby nieprawidłowych megakariocytów. Czynniki wzrostu wytwarzane przez megakariocyty i monocyty stymulują proliferację nieklonalnych fibroblastów i angiogenezę, które wytwarzają włókna retikuliny i kolagenowe odkładające się w podścielisku szpiku. W konsekwencji dochodzi do wyparcia prawidłowego utkania szpikowego i powstania pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Początkowo choroba przebiega bezobjawowo, później pojawiają się objawy związane z metaplastją szpikową w śledzionie i wątrobie oraz narastającą niedokrwistością i małopłytkowością. U około 20% pacjentów dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (faza blastyczna) o bardzo niekorzystnym rokowaniu. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, badań morfologicznych i cytogenetycznych oraz badań laboratoryjnych. Jedyną metodą dającą szansę całkowitego wyleczenia jest allo-HCT w pozostałych przypadkach leczenie ma charakter paliatywny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi i nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy. W chwili obecnej leczenie deferazyrokiem jest finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E.83.1)”. Program odnosi się do populacji osób < 18 roku życia z przewlekłym obciążeniem żelazem wywołanym transfuzjami krwi w przebiegu talasemii, zespołów mielodysplastycznych, zespołów hemolitycznych, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, niedokrwistości aplastycznych, innych bardzo rzadkich niedokrwistości wrodzonych i nabytych bądź transplantacji innego narządu lub tkanki (Z94.8). W większości przypadków deferazyroks może być stosowany dopiero po niepowodzeniu leczenia deferoksaminą.

W chwili obecnej leczenie deferazyrokiem jest możliwe w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E.83.1)”. Do programu mogą być kwalifikowane następujące populacje pacjentów:

- Przewlekłe obciążenie żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg m.c. na miesiąc KKCz) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.;
- Przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane częstymi transfuzjami krwi ( $\geq 7$  ml/kg m.c. na miesiąc KKCz), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 2 do 5 r.ż.;
- Przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane nieczęstymi transfuzjami krwi ( $< 7$  ml/kg m.c. na miesiąc KKCz), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.;
- Przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów w wieku pomiędzy 2 i 18 r.ż. ze schorzeniami wg klasyfikacji ICD-10:
  - a) D46 - zespoły mielodysplastyczne (MDS);
  - b) D55 - niedokrwistości hemolityczne;
  - c) D57 - niedokrwistość sierpowatokrwinkowa;
  - d) D61 - niedokrwistości aplastyczne, w tym: zespół Diamonda-Blackfana, anemia Fanconiego;
  - e) D64 - inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte;
  - f) Z94.8 - transplantacja innego narządu lub tkanki.
- Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie przed 18 r.ż. w ramach programu lekowego, po ukończeniu 18 r.ż. kontynuują leczenie pod warunkiem nie spełniania kryteriów wykluczenia

## Alternatywna technologia medyczna

W nowotworach mieloproliferacyjnych, terapia chelatująca odnosiła się jedynie do pacjentów z PMF. Pacjenci z PMF i towarzyszącymi objawami niedokrwistości są populacją, u której rekomendowane jest przeprowadzenie transfuzji krwi, a w wyniku przewlekłych transfuzji krwi może dojść do przeładowania żelazem. Jednak terapia chelatująca nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania w tej grupie pacjentów z uwagi na brak dowodów dotyczących wpływu tejże terapii na wskaźniki przeżywalności (BSCH 2012).

Substancje lecznicze deferoksamina oraz deferypron, stanowiące alternatywę dla stosowania deferazyroksu, w chwili obecnej nie znajdują się na Wykazie Leków Refundowanych. Aktualnie,

w praktyce klinicznej w Polsce deferoksamina podawana jest w trakcie wykonywania przetoczeń krwi i rozliczana łącznie jako świadczenie przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.

Zgodnie z opinią eksperta obecnie w praktyce klinicznej u osób dorosłych stosowana jest deferoksamina. Deferoksamina zalecana jest przez wytyczne jako lek I rzutu w leczeniu pacjentów z przeciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami.

### **Skuteczność kliniczna**

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii deferazyroksem u pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi. Do analizy włączono 4 badania opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych (Latagliata 2013, Junghass 2011, Breccia 2009, Finelli 2009). Tylko w jednym badaniu włączonym do analizy klinicznej (Latagliata 2013) całkowitą populację stanowili pacjenci z chorobami mieloproliferacyjnymi. W przypadku pozostałych badań pacjenci z chorobami mieloproliferacyjnymi stanowili od 10% do 33% całkowitej populacji objętej badaniem. Punktem końcowym dla oceny skuteczności klinicznej deferazyroksu w każdym z czterech badań była redukcja wskaźnika SF (ang. serum ferritin). Wykazano, że stosowanie deferazyroksu wiąże się z istotnym obniżeniem wartości SF, jednak nie wykazano wpływu leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe.

Wyniki badań wskazują, że stosowanie deferazyroksu ma wpływ na obniżenie wartości SF. Należy zaznaczyć, że nie w każdym z badań była podana informacja o istotności statystycznej uzyskanych wyników. Ponadto, badania były prowadzone na niewielkiej populacji pacjentów. Nie wykazano wpływu deferazyroksu na istotne klinicznie punkty końcowe (zachorowalność, śmiertelność).

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Stosowanie deferazyroksu wiązało się z częstym występowaniem zdarzeń niepożądanych (w zależności od badania u 20-52% pacjentów), do których należały głównie toksyczność hematologiczna, podwyższenie stężenia kreatyniny oraz zaburzenia funkcji nerek. Niekiedy, z uwagi na występowanie zdarzeń niepożądanych, konieczna była redukcja stosowanej dawki bądź przerwanie terapii deferazyroksem.

Odnaleziono na stronie FDA dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania deferazyroksu wskazujące na występowanie toksyczności nerkowej i wątrobowej, mogących prowadzić do niewydolności tych narządów bądź śmierci pacjenta, oraz krwawień żołądkowo-jelitowych.

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

Z danych otrzymanych od Narodowego Funduszu Zdrowia (lata 2012 i 2013) wynika, że w 2012 roku deferazyroksem leczono jednego pacjenta z rozpoznaniem ICD-10: 47.1 a całkowita kwota terapii wyniosła 59 400,00 PLN, natomiast w roku 2013 również leczono jednego pacjenta a całkowita kwota terapii wyniosła 174 563,64 PLN. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną deferazyroks, stosowanego w chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania tejże substancji w ramach programu lekowego uwzględnionego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

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

Odnaleziono 25 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania deferazyroksu. Najwięcej z nich dotyczy terapii chelatującej w zespołach mielodysplastycznych, talasemii oraz innych rodzajach niedokrwistości. Ponadto, FHCRC&SCCA rekomenduje podawanie deferazyroksu, obok deferoksaminy, u pacjentów po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Odnaleziono również 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania deferazyroksu w ogólnej

populacji pacjentów z przeładowaniem żelazem (SEHH/SETS, DIHI o Prescire). Deferazyroks jest rekomendowany do stosowania w II linii leczenia przez SEHH/SETS oraz DIHI, w przypadku nietolerancji lub niskiego compliance przy stosowaniu deferoksaminy lub deferypronu. Natomiast, francuski Prescire rekomenduje stosowanie deferazyroksu w III linii leczenia z uwagi na mniejszą skuteczność i częstsze występowanie powikłań ze strony wątroby i nerek w porównaniu do deferoksaminy (terapia I linii). Prescire w ramach terapii II linii zaleca stosowanie deferypronu. Jedynie National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes in Japan rekomenduje stosowanie deferazyroksu w leczeniu pacjentów zależnych od transfuzji z pierwotnym lub wtórnym defektem szpiku kostnego jako wygodniejszej alternatywy do deferoksaminy, rekomendacja uwzględnia pacjentów z pierwotną mielofibrozą.

Odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej technologii. Odnalezione rekomendacje odnoszą się do finansowania deferazyroksu w populacji pacjentów z talasemią beta, zespołami mielodysplastycznymi (MDS) oraz przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi. Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się bezpośrednio do finansowania deferazyroksu u pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi. Jako, że pacjenci z zespołami mieloproliferacyjnymi wymagają niekiedy transfuzji krwi to rekomendacje dotyczące pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzją krwi mogą częściowo odnosić się również i do tej grupy pacjentów.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.10.2013r. Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie deferazyroksu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D47.1, rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 44/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM- DS-431-24-2013. Deferazyroks w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D47.1 Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej, styczeń 2014 r.