

**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



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

AOTM- DS-431-24-2013  
Warszawa, 17 stycznia 2014 r.

## 1. Spis treści

<b>1.</b>	<b>Spis treści.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Informacja dotycząca zlecenia MZ.....</b>	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
4.1.	Przedmiot i historia wniosku.....	6
4.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji.....	6
4.3.	Problem zdrowotny .....	9
4.4.	Oceniana technologia medyczna.....	15
4.4.1.	Charakterystyka procedury.....	15
4.4.2.	Rekomendacje kliniczne dla deferazyroksu .....	15
4.4.3.	Rekomendacje finansowe .....	21
4.4.4.	Dostępność i stan finansowania w Polsce .....	25
4.5.	Alternatywne technologie medyczne.....	27
4.5.1.	Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu .....	27
4.5.2.	Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu .....	28
4.5.3.	Aktualny stan finansowania w Polsce.....	29
4.5.4.	Wybór komparatora .....	29
<b>5.</b>	<b>Ocena efektywności klinicznej i praktycznej .....</b>	<b>30</b>
5.1.	Badania włączone do analizy klinicznej.....	30
5.2.	Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.....	30
5.3.	Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie .....	35
5.4.	Ograniczenia oceny i wnioski analityków.....	36
<b>6.</b>	<b>Dane ekonomiczno-finansowe .....</b>	<b>38</b>
<b>7.</b>	<b>Opinia ekspertów klinicznych.....</b>	<b>39</b>
<b>8.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>40</b>
<b>9.</b>	<b>Źródła .....</b>	<b>43</b>
<b>10.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>46</b>

## 2. Wykaz skrótów

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych,  
**PMF** – (ang. *primary myelofibrosis*) pierwotna mielofibroza/ samoistne włóknienie szpiku  
**BSCH** – (ang. *British Committee for Standards in Haematology*)  
**CCO** – (ang. *Cancer Care Ontario*)  
**DKI** – deklaracja konfliktu interesów,  
**FDA** - Agencja ds. Żywności i Leków w USA (*Food and Drug Administration*),  
**KKcz** – Koncentratu Krwinek Czerwonych  
**LIC** - (ang. *Liver Iron Concentration*) stężenie żelaza w wątrobie  
**N** – liczba pacjentów w badaniu,  
**n** – liczba pacjentów w grupie,  
**nd** – nie dotyczy,  
**OBKI** – oświadczenie o braku konfliktu interesów,  
**p** – wartość p,  
**PUO** – Polska Unia Onkologii  
**RCT** – randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomised control trial*),  
**RD** – (ang. *Risk difference*) różnica ryzyk  
**RK AOTM** – Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych  
**Rozporządzenie** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773),  
**SF** – (ang. *serum ferritin*) stężenie ferrytyny w surowicy  
**URPL** –Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,  
**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. Zm.),  
**Ustawa refundacyjna** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. Zm.),  
**WHO** (ang. *World Health Organization*)  
**WLR** – wykaz leków refundowanych,  
**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## 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 o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy – Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

**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.

---

### 3. Informacja dotycząca zlecenia MZ

---

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **15 października 2013 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **15 października 2013 r.**

---

**Zasadność usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach obejmujących podanie:**

- **Deferazyroksu we wskazaniu określonym kodami ICD-10: D47.1**
- 

Identyfikacja świadczenia następuje poprzez:

- **Program chemioterapii niestandardowej**
- 

Wnioskodawca (pierwotny): **bd**

---

Producenci / podmioty odpowiedzialne dla technologii ocenianej:

**Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Wielka Brytania**

---

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 (data wpływu do AOTM 15 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego:

- podanie **Deferazyroksu** w rozpoznaniach określonych kodem ICD-10: D47.1

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 WHO, pod kodem D47.1 rozumie się przewlekłą chorobę mieloproliferacyjną, obejmującą szereg schorzeń: czerwienicę prawdziwą, nadpłytkowość samoistną, pierwotną mielofibrozę (włóknienie szpiku), przewlekłą białaczkę neutrofilową, mastocytozę, przewlekłą białaczkę szpikową z obecnością genu Filadelfia, przewlekłą białaczkę eozynofilową nieokreśloną i in. Ze względu jednak na fakt, iż w finansowanym ze środków publicznych PL „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)” pod kodem D47.1 uwzględniono jedynie pierwotną mielofibrozę, w niniejszym raporcie również skupiono się na tym bardziej szczegółowym rozpoznaniu. Podejście takie uzasadniają także dostępne dowody naukowe: rekomendacje praktyki klinicznej i badania kliniczne.

Zgodnie z ustaleniami z Ministerstwem Zdrowia (znak pisma MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13) dotyczącymi przeprowadzenia skróconej oceny świadczeń medycznych zawartych w przedmiotowym zleceniu przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej i poszerzoną analizę bezpieczeństwa, przegląd rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych, a także dane NFZ nt. finansowania deferazyroksu w ramach chemioterapii niestandardowej.

Niniejsze opracowanie częściowo oparto o treść analizy weryfikacyjnej **AOTM-DS-4351-5/2013** dla produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021 i 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045, gdzie wnioskowano o objęcie refundacją w ramach programu lekowego we wskazaniu: 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), przygotowanego na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z art. 35 Ustawy o refundacji. Wykorzystano także opinie eksperckie uzyskane w trakcie ww. procesu analitycznego i nie występowało ponownie do klinicystów.

### 4.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Substancja lecznicza deferazyroks była już wcześniej przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej/ Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM.

**Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń związanych z podaniem deferazyroksu**

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p><b>Stanowisko RP</b> <b>Nr 78/2012</b> z dnia 17 września 2012 r.</p> <p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji</b> <b>Nr 69/2012</b> z dnia 17 września 2012 r.</p>	<p>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 tabletek) we wskazaniu: leczenie doustne stanów</p>	<p>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</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><b>Stanowisko RP Nr 79/2012</b> z dnia 17 września 2012 r.</p> <p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 68/2012</b> 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>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 wielkości 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. 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 powikłań u 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 powikłań 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</p>	<p>mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990613045, w ramach programu 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, przychylając 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. 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</p>
---	--	--

	<p>w porównaniu z terapią deferoxaminą (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>realizowania zaleceń lekarskich.</p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, akceptuje proponowany instrument podziału ryzyka. Prezes przychylił 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>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 199/2013</b> z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny Exjade (deferazyroks) (EAN 5909990613021) we wskazaniu leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi</p> <p><b>Rekomendacja nr 128/2013</b> z dnia 23 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021; 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) w ramach programu lekowego, jako leku II rzutu we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi. Lek powinien być dostępny dla pacjentów bezpłatnie, w ramach już istniejącej grupy limitowej, ██████████</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dowody naukowe średniej jakości pozwalają przypuszczać, że deferazyroks jest skuteczny w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych, przy czym jej skuteczność nie jest większa niż skuteczność kliniczna deferoxaminy. Za dodatkową korzyść dla pacjentów, wynikającą ze stosowania deferazyroksu, można uznać obserwowany próbach klinicznych wyższy komfort leczenia. Z drugiej strony wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na częstsze występowanie niektórych działań niepożądanych u pacjentów stosujących deferazyroks, względem pacjentów stosujących deferoxaminę. Ze względu na wysoki koszt leczenia i najwyżej umiarkowane dodatkowe korzyści kliniczne, deferazyroks powinien być stosowany</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021; 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za uzasadnione finansowanie leku Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021; 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi”.</p> <p>Uzyskane w randomizowanych badaniach klinicznych wyniki wskazują, że deferazyroks jest terapią skuteczną w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych pacjentów. Wyniki jednoramiennych badań potwierdzają wnioski płynące z randomizowanych badań klinicznych o skuteczności ocenianej technologii o czym świadczy</p>



doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi	wyłącznie jako lek II rzutu u chorych, u których leczenie deferoksaminą jest nieskuteczne lub źle tolerowane. Objęcie refundacją preparatów deferazyroksu może nastąpić tylko w drodze już istniejącej grupy limitowej (1112.0, Deferazyroks). [redacted]	zaobserwowana redukcja stężenia żelaza w wątrobie oraz stężenia ferrytyny w surowicy krwi. Wyniki skuteczności praktycznej potwierdzają powyższe wnioskowanie. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa przy krótkoterminowym stosowaniu (do 12 miesięcy). W omawianym wskazaniu deferazyroks ma status leku sierocego. Odnalezione rekomendacje kliniczne również wskazują na zasadność stosowania deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem zależnego od transfuzji krwi.
---	---	--

### 4.3. Problem zdrowotny

#### ICD-10: D47.1<sup>1</sup> Przewlekła choroba mieloproliferacyjna/ Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Nowotwory mieloproliferacyjne są klonalnymi rozrostami komórki macierzystej szpiku charakteryzującymi się proliferacją jednej lub kilku linii komórek – granulocytów, erytrocytów, megakariocytów lub mastocytów. 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 (Hellmann 2008).

Nowotwory mieloproliferacyjne obejmują przewlekłą białaczkę szpikową, czerwienicę prawdziwą, nadpłytkowość samoistną, samoistne włóknienie szpiku, przewlekłą białaczkę eozynofilową i inne eozynofilie, mastocytozę, przewlekłą białaczkę neutrofilową, przewlekłą białaczkę mielomonocytową i atypową postać przewlekłej białaczki szpikowej (Szczeklik 2013).

#### Etiologia i patogeneza

Odkrycie w 2005 roku mutacji V617F genu JAK2, wraz z poznaniem struktury egzonów 12 i 14 genu JAK2 oraz mutacji genu MPL, znacząco przyczyniło się do poznania patogenezy MPN. Wstępne wyniki badań laboratoryjnych sugerowały, że objawy MPN są inicjowane w chwili pojawienia się mutacji V617F genu JAK2. Wkrótce jednak okazało się, że inne defekty poprzedzają lub ułatwiają nabycie mutacji V617F genu JAK2. Jednym z kluczowych dowodów potwierdzających to spostrzeżenie było wykazanie u chorych z małą masą guza (zawartość allelu V617F genu JAK2 < 25%) obecności w granulocytach z nieobecną mutacją V617F genu JAK2 innych defektów przemawiających za klonalnym charakterem granulopoezy [Lewandowski 2010].

<sup>1</sup> w Programie Lekowym „Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi” D47.1 było zdefiniowane jest jako pierwotna mielofibroza (PMF)

Nadpłytkowość samoistną, czerwienicę prawdziwą oraz samoistne włóknienie szpiku zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń, w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej JAK2, co skutkuje jej stałym pobudzeniem. Ta mutacja występuje u około połowy chorych, co oznacza, że część przypadków ma inne podłoże genetyczne [Hellmann 2008].

### Klasyfikacja

Do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN), według *PUO 2011*, zalicza się:

- czerwienicę prawdziwą (PV, Polycythemia vera),
- nadpłytkowość samoistną (ET, Essential thrombocythemia),
- pierwotną mielofibrozę (włóknienie szpiku) (PMF, Primary myelofibrosis),
- przewlekłą białaczkę neutrofilową (CNL, chronic neutrophilic leukemia),
- mastocytozę (MCD, mast cell disease),
- przewlekłą białaczkę szpikową z obecnością genu Filadelfia (CML, Chronic myelogenous/ myeloid leukemia),
- przewlekłą białaczkę eozynofilową nieokreśloną (CEL NOS, chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified).

Według *Szczeklika 2013*, należy do tej grupy zaliczyć także:

- zespół hipereozynofilowy (HES, hypereosinophilic syndrome)
- przewlekłą białaczkę mielomonocytową (CMML, chronic myelomonocytic leukemia),
- atypową przewlekłą białaczkę szpikową (aCML, atypical chronic myeloid leukemia).

Dodatkowo *Prochorec 2010*, *Lewandowski 2010* wymieniają:

- MPN niesklasyfikowane (MPN, U, myeloproliferative neoplasms, unclassifiable).

### Obraz kliniczny

#### Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myleoid leukemia, CML*)

Nowotwory CML polegają na klonalnym rozroście nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku i stanowią około 15% białaczek u osób dorosłych. Zapadalność na CML wynosi 1-1,5/100 tys. osób. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest jedynym poznany czynnik etiologiczny. W wyniku wzajemnej translokacji ramion długich chromosomów 9 i 22 dochodzi do powstania chromosomu Philadelphia (Ph) a w konsekwencji do powstania zmutowanego genu BCR-AL. CML jest najczęściej rozpoznawana (w około 40%) przypadkowo podczas badania morfologii krwi. Faza przewlekła choroby, która determinuje długość przeżycia chorego, może nagle przejść w fazę przelomu blastycznego (przebieg 2-fazowy) bądź stopniowo poprzez fazę akceleracji (przebieg 3-fazowy). Akceleracja i przelom blastyczny CML charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych, opornością na leczenie i złym rokowaniem. Kryterium rozpoznania, oprócz badań morfologicznych krwi, jest stwierdzenie obecności chromosomu Ph lub genu BCR-ABL. Leczenie prowadzące do wydłużenia czasu przeżycia lub do całkowitego wyleczenia polega na zmniejszeniu liczby komórek Ph (+). W tym celu stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej, przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HCT), interferon- $\alpha$  bądź hydroksymocznik u osób leczonych paliatywnie (*Szczekliki 2013*).

#### Czerwienica prawdziwa (ang. *polycythemia vera, PV*)

PV charakteryzuje się zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Zapadalność na PV w skali roku wynosi 2,3-2,8/100 tys. Etiologia powstawania PV jest nieznana, prawdopodobnie choroba rozwija się w wyniku nowotworowej proliferacji zmutowanego klonu wielopotencjalnej krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku, poza tym u chorych stwierdza się obecność genu JAK2 (kinazy tyrozynowej Janus 2). Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo, następnie pojawiają się objawy erytrocytozy, zwiększenia objętości krwi krążącej, nadpłytkowości oraz powiększenia śledziony i wątroby. Może dojść do rozwoju ciężkiej niedokrwistości i małopłytkowości, rozwoju ognisk metaplazji szpikowej w śledzionie

i wątrobie, a u około 10% transformacji w ostrą białaczkę mielodysplastyczną lub zespół mielodysplastyczny (MSD). W celu ustalenia rozpoznania wykonuje się badania morfologiczne krwi i szpiku, oraz badania molekularne w kierunku obecności mutacji genu JAK2. Wybór sposobu leczenia zależy od występowania czynników ryzyka powikłań zakrzepowych (wiek > 60 lat, przebyte powikłanie zakrzepowe), wszystkich chorych należy leczyć upustami krwi, lekami przeciwplatekowymi. Ponadto, chorzy  $\geq 1$  ww. czynnikami ryzyka wymagają również leczenia cytoredukcyjnego (Szczeklik 2013).

#### Nadplatekowość samoistna (ang. *essential thrombocythemia*, ET)

ET cechuje się wzmożoną proliferacją megakariocytów w szpiku i zwiększoną liczbą płytek krwi. Zapadalność na ET w skali roku wynosi 1,5-2,4/100 tys. Etiologia ET jest nieznana, a choroba może przez dłuższy czas przebiegać bezobjawowo. Następnie pojawiają się powikłania zakrzepowe lub krwotoczne i może dojść do transformacji w zwłóknienie szpiku (ok. 80%), ostrą białaczkę szpikową lub MDS (ok. 1%). Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, badań morfologicznych i cytogenetycznych oraz badań laboratoryjnych. Wybór sposobu leczenia zależy od występowania czynników ryzyka powikłań zakrzepowych (wiek > 60 lat, przebyte powikłanie zakrzepowe), w grupie małego ryzyka stosuje się kwas acetylosalicylowy a w grupie wysokiego ryzyka ( $\geq 1$  ww. czynnikami ryzyka) dodatkowo leczenie cytoredukcyjne (Szczeklik 2013).

#### Samoistne włóknienie szpiku/ Pierwotna mielofibroza (ang. *primary myelofibrosis*, PMF)

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 śródbłonki. 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 metaplastyczną 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 (Szczeklik 2013).

#### Przewlekła białaczka eozynofilowa (ang. *chronic eosinophilic leukemia*, CEL) i inne eozynofilie

W hipereozynofilii liczba eozynofili we krwi obwodowej wynosi  $\geq 1500/\mu\text{l}$ , natomiast CEL jest jednym z wariantów hipereozynofilii pierwotnej obok przewlekłej białaczki szpikowej niesklasyfikowanej (CEL-NOS), hipereozynofilii idiopatycznej (iHE) oraz wariantu limfocytowego hipereozynofilii. CEL występuje niezwykle rzadko, najczęściej chorują osoby między 20-tym a 50-tym rokiem życia. U pacjentów z CEL rozpoznaje się swoisty gen fuzyjny FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , na którego matrycy powstaje białko posiadające zwiększoną aktywność kinazy tyrozynowej powodujące proliferację nowotworową komórek hematopoetycznych. Pochodzące ze szpiku prekursor eozynofili pod wpływem cytokin dojrzewają w przeciągu 5 dni, a następnie przez około dobę krążą we krwi obwodowej. Następnie przedostają się do tkanek obwodowych, gdzie po aktywacji uwalniają aktywne mediatory. Nacieki eozynofilowe powstają w różnych narządach i prowadzą do ich uszkodzenia i upośledzenia czynności. Choroba ma charakter przewlekły, niekiedy łagodny, najczęściej jednak ulega progresji i może w krótkim czasie doprowadzić do zgonu wskutek zmian narządowych. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, oraz badań histologicznych, cytogenetycznych, molekularnych i laboratoryjnych. Leczenie imatynibem stosuje się u pacjentów z CEL i obecnością genu FIP1L1-

PDGFRA. Pacjenci z iHE leczeni są glikokortykosteroidami (GKS), a w przypadkach opornych oraz u CEL-NOS stosuje się leczenie cytostaticzne hydroksymocznikiem bądź winkrystyną. W przypadku nieskuteczności hydroksymocznika można stosować leczenie eksperymentalne IFN- $\alpha$ . U chorych opornych na w/w leczenie wykonuje się allo-HCT. W celu szybkiego zmniejszenia liczby eozynofiliów stosuje się również leukaferезę leczniczą, kortykoterapię i leczenie cytostatykami (Szczeklik 2013).

### Mastocytoza

Mastocytoza charakteryzuje się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów w jednym lub w wielu narządach. Mastocytoza występuje u około 1/10-80 tys. osób zgłaszających się do dermatologa. Etiologia powstawania wiąże się z zaburzeniem mechanizmów powstawania, dojrzewania i proliferacji mastocytów, których prekursorami są wielopotencjalnej hematopoetyczne komórki macierzyste szpiku. Przebieg choroby zależy od jej postaci, lokalizacji i rozległości zmian oraz od wieku zachorowania. Mastocytoza występująca we wczesnym dzieciństwie to najczęściej postać skórna łagodnym charakterze i może ustępować samoistnie. Z kolei, u dorosłych samoistna remisja występuje rzadko. Mastocytozie mogą towarzyszyć choroby mieloproliferacyjne, rzadziej limfoproliferacyjne. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, oraz badań histologicznych, molekularnych i laboratoryjnych. W mastocytozie skórnej stosuje się leczenie objawowe, natomiast w postaci układowej może być wskazane leczenie cytoredukcyjne (Szczeklik 2013).

### Przewlekła białaczka neutrofilowa (ang. *chronic neutrophilic leukemia, CNL*)

CNL jest nowotworem mieloproliferacyjnym charakteryzującym się klonalną proliferacją dojrzałych neutrofilów. Do tej pory opisane około 150 przypadków CNL, chorują zwykle osoby po 60-tym roku życia. Przyczyną powstawania CNL jest nowotworowa transformacja komórki macierzystej lub komórki prekursorowej. U około 20% pacjentów z CNL stwierdza się również występowanie innych nowotworów – w szczególności szpiczaka mnogiego. Przebieg kliniczny CNL może być różny, choroba zazwyczaj rozwija się powoli. Pojawienie się cech dysplazji z reguły zwiastuje transformację blastyczną. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi oraz wyników badań cytogenetycznych, molekularnych i laboratoryjnych. Stosuje się leczenie hydroksykarbamidem lub IFN- $\alpha$ , jednakże jest to leczenie mało skuteczne. Ponadto, CNL jest wskazaniem do allo-HCT (Szczeklik 2013).

### Przewlekła białaczka mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukemia, CMML*)

CMML jest klonalną chorobą układu krwiotwórczego charakteryzującą się przewlekłą monocytózą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu Ph i genu BCR-ABL oraz blastozą szpiku  $\leq 20\%$ . CMML występuje rzadko i stanowi około 10% wszystkich rozpoznań MDS. Roczna zapadalność wynosi 0,5/100 tys. osób. Etiologia i patogenezę CMML nie są znane, a przebieg choroby zależy od stopnia jej zaawansowania. Prawdopodobieństwo transformacji do ostrej białaczki szpikowej wynosi 15-30%. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, oraz wyników badań cytogenetycznych, molekularnych i laboratoryjnych. U pacjentów  $>60$  roku życia stosuje się najczęściej jedynie przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych należy rozważyć u młodych pacjentów. Stosuje się również leczenie cytoredukcyjne (Szczeklik 2013).

### Atypowa postać przewlekłej białaczki szpikowej

Atypowa postać przewlekłej białaczki szpikowej to przypadki CML, w których metodami cytogenetycznymi i molekularnymi nie udaje się wykazać obecności chromosomu Ph oraz genu BCR-ABL. Według klasyfikacji WHO należy do zespołów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych. Częstość występowania atypowej postaci przewlekłej białaczki szpikowej szacuje się na 1-2/100 rozpoznanych przypadków CML (Ph+). Czynniki etiologiczne choroby nie są znane, rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku oraz wyników badań cytogenetycznych, molekularnych oraz laboratoryjnych. Najczęściej stosuje się leczenie

hydroksymocznikiem lub 6-merkaptouryną, z uwagi na złe rokowanie i nieskuteczność imatynibu u chorych w młodszym wieku należy rozważyć HCT [Szczekliki 2013].

### Rozpoznanie

Rozpoznanie MPN jest często trudne ze względu na konieczność różnicowania ich z reaktywną proliferacją wywołaną czynnikami pierwotnie pozahematologicznymi. Rozpoznanie poszczególnych jednostek chorobowych MPN dokonuje się głównie za pomocą morfologii krwi obwodowej i szpiku, badań cytogenetycznych i molekularnych, innych badań laboratoryjnych oraz innych badań pomocniczych (np. RTG, USG, TK jamy brzusznej) [Szczekliki 2013]. Różnicowanie poszczególnych postaci MPN jest skomplikowane z powodu nakładania się pewnych zmian klinicznych lub laboratoryjnych [Hellmann 2008]. W chorobach tych leukocytoza i związany z nią bogatokomórkowy szpik z różnie nasilonym włóknieniem podścieliska, nadpłytkowość i/lub powiększenie śledziony, współistnieją z objawami cytopenii (głównie niedokrwistość) oraz zmianami dysplastycznymi, które mogą dotyczyć każdej linii układu krwiotwórczego [Prochorec 2010].

U około 10–15% chorych, u których podejrzewa się nowotwór mieloproliferacyjny, nie można postawić konkretnej diagnozy, opierając się na obowiązujących kryteriach. W tej sytuacji pomocne są badania molekularne, przy czym w sytuacji stwierdzenia mutacji genu JAK2 różnicowanie między czerwienicą prawdziwą, nadpłytkowością samoistną czy mielofibrozą nadal może być trudne. Zwykle pomocna jest dalsza obserwacja kliniczna. Inną przyczyną trudności diagnostycznych może być rozpoznanie w późniejszym okresie choroby, kiedy występuje włóknienie szpiku lub też akceleracja czy transformacja blastyczna choroby [PUO, Polska, 2011].

### Epidemiologia

Częstość występowania przewlekłych MPN ocenia się sumarycznie na 6–9 zachorowań na 100 tys. rocznie. Najczęściej zachorowania dotyczą osób między 40. a 60. rokiem życia, rzadko <20. roku życia. [PUO, Polska, 2011]

Częstość występowania czerwienicy prawdziwej ocenia się na 2–3 zachorowania na 100 000 osób. Choroba występuje nieco częściej u kobiet, zwykle w 6.–7. dekadzie życia [PUO, Polska, 2011].

Nadpłytkowość samoistna występuje z częstością około 2–3 zachorowań rocznie na 100 000 osób [PUO, Polska, 2011]. Zachorowania występują głównie między 50. a 60. r.ż. oraz ok. 30 r.ż. W starszych grupach wiekowych częstość zachorowań jest podobna u obu płci, a wśród młodszych chorych przeważają kobiety [Szczekliki 2013].

Nowotwory obejmujące linię eozynofików (CNL) są rzadkimi chorobami, występującymi częściej u mężczyzn (17:1), zwykle między 20. a 50. rokiem życia [PUO, Polska, 2011].

Częstość występowania mastocytozy nie jest dokładnie poznana. Szacuje się, że 1/1000- 8000 osób zgłaszających się do dermatologa choruje na mastocytozę. Występuje u dzieci i dorosłych [Szczekliki 2013].

Częstość występowania samoistnego włóknienia szpiku z towarzyszącą metaplastyczną szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań na 100 000 osób. Choroba najczęściej występuje u osób powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa PV lub ET [PUO, Polska, 2011].

Przewlekła białaczka szpikowa występuje głównie u osób starszych, z podobną częstością u kobiet i u mężczyzn. Jeden do dwóch przypadków CML przypadają na każde 100tys. zachorowań na CML [Prochorec 2010]. Szczyt zachorowań przypada na 4 i 5 dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie [Szczekliki 2013].

Przewlekła białaczka mielomonocytoza występuje głównie u mężczyzn w starszym wieku (średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 75 lat). Zapadalność roczna wynosi ok. 0.5/100000 [Szczekliki 2013].

Niekłasyfikowalny MPN występuje u osób starszych i charakteryzuje się stosunkowo dobrym rokowaniem, chociaż gorszym niż ET [*Prochorec 2010*].

### **Leczenie i cele leczenia**

W przypadkach MPN celem może być uzyskanie długiego życia z chorobą albo wyleczenie. Jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie tych schorzeń jest przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych. Jest to metoda obciążona istotnym ryzykiem zgonu lub ciężkich powikłań i można ją stosować wtedy, kiedy potencjalne korzyści są większe niż stwarzane ryzyko. Obecnie nie ma wskazań do jej wykorzystywania w czerwienicy prawdziwej oraz nadpłytkowości samoistnej (z wyjątkiem przypadków transformujących do innych schorzeń), a w przewlekłej białaczce szpikowej i mielofibrozie jej zastosowanie jest ograniczone do grupy stosunkowo młodych chorych, z bardziej agresywnym przebiegiem wymienionych schorzeń [*PUO, Polska, 2011*].

Od początku XXI wieku stosuje się imatynib, lek który okazał się skuteczny w leczeniu CML i CEL. Od 2007 roku dostępne są również inhibitory kinaz tyrozynowych II generacji – dasatynib i nilotynib. Leki te hamują kinazy tyrozynowe BCR/ABL, PDGFR oraz KIT. Prace nad innymi lekami znajdują się w fazie badań klinicznych [*Hellmann 2008*].

Powikłania zakrzepowe występują głównie w czerwienicy prawdziwej, mielofibrozie i nadpłytkowości samoistnej. W tych przypadkach zalecane u wszystkich chorych bez przeciwwskazań i nieprzyjmujących anagrelidu jest kwas acetylosalicylowy (ASA) 50-100mg/d (przeciwwskazany u chorych z liczbą płytek >1500 000/ $\mu$ l, a także w nabytej chorobie Willebranda), u chorych z przeciwwskazaniami do ASA-tiklopidyna 250mg 2xdz. lub klopidoogrel 75mg 1xdz. Chorzy z jednoczesnym wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych i krwotocznych wymagają, poza upustami krwi i podawaniem pochodnych ASA, włączenia leczenia cytoredukcyjnego. Lekiem z wyboru jest hydroksymocznik stosowany długotrwale. U młodych pacjentów, a także u chorych niewykazujących reakcji na inne formy leczenia można rozważyć terapię interferonem  $\alpha$ . Można też zastosować pegylowane preparaty interferonu. Leczeniem uzupełniającym u chorych, którzy nie uzyskują adekwatnej redukcji nadpłytkowości w wyniku terapii cytoredukcyjnej, może być zastosowanie anagrelidu. Włączenie leczenia anagrelidem należy rozważać u chorych z wysokim wyjściowym ryzykiem powikłań krwotocznych i zakrzepowych, u których mimo skutecznej redukcji stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu liczba płytek utrzymuje się powyżej 450 G/l [*PUO, Polska, 2011*].

### **Naturalny przebieg i rokowanie**

Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne w początkowym okresie mają łagodny przebieg z efektywną hematopoezą i nadprodukcją określonej linii komórkowej oraz z większą lub mniejszą tendencją do metaplastji szpikowej w śledzienie, prowadzącą do powiększenia tego narządu. Po kilku lub kilkunastu latach dochodzi do nieefektywnej hematopoezy i pojawienia się form blastycznych w szpiku oraz krwi obwodowej, co jest zwykle równoznaczne z transformacją do ostrej białaczki szpikowej.

Rokowanie MPN różni się w zależności od jednostki chorobowej. W przypadku CML średni czas przeżycia chorych leczonych hydroksymocznikiem wynosi 3-4 lata. Wśród chorych leczonych interferonem  $\alpha$  którzy osiągnęli MCyR, odsetek 10-letnich przeżyć wolnych od choroby wynosi 60-80%. Odsetek wyleczeń chorych poddanych alo-BMT (od dawcy rodzinnego) wynosi 60-80%. W przypadku czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przeżywalność w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku. Zagrożająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przebyta zakrzepica. Samoistne włóknienie szpiku cechuje najgorsze rokowanie spośród MPN. Mediana przeżycia wynosi ok. 5 lat. Podobnie złe rokowanie dotyczy aCML. Średnie przeżycie przy zastosowaniu standardowej chemioterapii wynosi 24 miesiące. Natomiast zdecydowanie dobre rokowanie charakteryzuje CEL (odpowiedź na leczenie imatynibem jest bardzo dobra). Rokowanie u chorych ma mastocytozę jest zróżnicowane. W łagodnej mastocytozie układowej 5 lat przeżywa 75% chorych. W pozostałych

postaciach u części chorych dochodzi do progresji i zgonu w ciągu 12-24 miesięcy. W przypadku CMML średni czas przeżycia wynosi 11-17 miesięcy [Szczeklik 2013].

#### 4.4. Oceniana technologia medyczna

##### 4.4.1. Charakterystyka procedury

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej interwencji medycznej

<p>Nazwa produktu leczniczego (nazwa substancji czynnej), dawka, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Exjade (deferazyroks), 125 mg</b>, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 28 tabl., EAN: 5909990613007</li> <li>• <b>Exjade (deferazyroks), 125 mg</b>, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 84 tabl., EAN: 5909990613014</li> <li>• <b>Exjade (deferazyroks), 125 mg</b>, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 252 tabl., EAN: 5909990686971</li> <li>• <b>Exjade (deferazyroks), 250 mg</b>, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, doustnie, 28 tabl., EAN: 5909990613021</li> <li>• <b>Exjade (deferazyroks), 250 mg</b>, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 84 tabl., EAN: 5909990613038</li> <li>• <b>Exjade (deferazyroks), 250 mg</b>, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 252 tabl., EAN: 5909990686988</li> <li>• <b>Exjade (deferazyroks), 500 mg</b>, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, doustnie, 28 tabl., EAN: 5909990613045</li> <li>• <b>Exjade (deferazyroks), 500 mg</b>, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 84 tabl., EAN: 5909990613052</li> <li>• <b>Exjade (deferazyroks), 500 mg</b>, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 252 tabl., EAN: 5909990686995</li> </ul>
<p>Droga podania</p>	<p>doustnie</p>
<p>Mechanizm działania</p>	<p>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.</p>

##### 4.4.2. Rekomendacje kliniczne dla deferazyroksu

Odnaleziono 29 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 Prescrire). 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 Prescrire 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). Prescrire 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.

Tabela 3. Rekomendacje kliniczne dla stosowania DFX u pacjentów z przeładowaniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>Zespoły mielodysplastyczne (MDS)</b>		
<b>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, USA (2013)</b>	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.
<b>Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, 2012</b>	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 przewodu pokarmowego oraz istnieje rozległe doświadczenie kliniczne dotyczące jego stosowania.  Rozpoczęcie terapii jest wskazane u pacjentów z MDS z okresowymi transfuzjami w ciągu ostatnich 6 miesięcy, którzy otrzymali co najmniej 10 KKCz i/lub u których poziom ferrytyny jest > 1000 ng/ml z indeksem wysycenia transferrytyny > 60%. Zalecana dawka to 20-30 mg/kg/dzień.
<b>Merseyside and Cheshire Cancer Network, Haematology Clinical Network Group, Wielka Brytania (2012)</b>	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 deferoksamina. 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.
<b>North of England Cancer Network, Wielka Brytania (2011)</b>	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.
<b>Italian Society of Hematology, Włochy (2010)</b>	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 deferoksamina.
<b>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polska (2010)</b>	Zalecenia polskich ekspertów dotyczące leczenia poprzetoczeniowego przeładowania żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne (MDS)	PTHiH <b>rekomenduje</b> stosowanie deferazyroksu w <b>MDS</b> w przypadku <b>niemożności 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 × dz. doustnie.  Leczenie chelatorami żelaza jest wskazane u chorych z przeładowaniem żelazem spowodowanym przetaczaniem KKCz (chorzy uzależnieni od przetoczeń) i którzy mogą z tego leczenia odnieść korzyść: chorzy na MDS, leczeni przetoczeniami KKCz mający dobre rokowanie, w tym osoby chore na anemię oporną na leczenie (ang. <i>Refractory Anemia-RA</i> ), anemię oporną na leczenie z obecnością patologicznych syderoblastów(ang. <i>RA with Ring Sideroblasts-RARS</i> ) i zespół



Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<p>5q-(ang. <i>5q- syndrome</i>) wg klasyfikacji WHO], oraz chorzy zaliczeni do grupy ryzyka niskiego i pośredniego 1 wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego(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>
<p><b>Alberta Health Service, Kanada (2009)</b></p>	<p>Wytyczne kliniczne leczenia MDS</p>	<p>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 &gt; 1000 µg/l, przetoczono &gt; 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.</p>
<p><b>Anemia Institute for Research &amp; Education, Thalassaemia Foundation of Canada, Kanada (2009)</b></p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej w leczenia MDS w tym przeciążenia żelazem</p>	<p>Deferazyroks p.o. jest rekomendowany w <b>II linii</b> 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.</p>
<p><b>Canadian consensus guideline, Kanada (2008)</b></p>	<p>Wytyczne leczenia przeciążenia żelazem w MDS</p>	<p>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 &gt; 0,5 niezależnie od liczby jednostek przetoczonej krwi, istnieje dowód na związane z żelazem uszkodzenie narządu. Dawka: 20-30 mg/kg/dzień.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>MDS Foundation', Świat (2008)</b>	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.
<b>MDS platform of the Austrian Society of Haematology and Oncology, Austria (2008)</b>	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 linia 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 oczekiwania długość życia < 2 lat), – planowana chemioterapia lub przeszczep komórek macierzystych.
<b>North Trent Cancer Network, Wielka Brytania (2009)</b>	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.
<b>Talasemia</b>		
<b>Children's Hospital &amp; Research Center Oakland, USA (2012)</b>	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.
<b>Italian Society of Hematology, Włochy (2008)</b>	Wytyczne dotyczące praktyki leczenia pacjentów z nadmiarem żelaza w przebiegu talasemii <i>major</i> i innych związanych z tym	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.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
	zaburzeń	
<p><b>Thalasemia International Federation, Świat (2008)</b></p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia talasemii</p>	<p>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) przeładowanych żelazem po transfuzjach, obok deferoksaminy i deferypronu.</p> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 20 mg/kg/dobę p.o. (dawka początkowa) – po 10-20 transfuzjach krwi (przyjęta ilość żelaza 0,3-0,5 mg/kg/dobę)</li> <li>– 30 mg/kg/dobę p.o. – już istniejące obciążenie żelazem lub przyjęta ilość żelaza &gt;0,5 mg/kg/dobę</li> <li>– niższe dawki mogą pozwolić na kontrolę obciążenia żelazem</li> <li>– przyjęta ilość żelaza &lt;0,3 mg/kg/dobę</li> </ul> <p>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.</p> <p>Przeciwwskazany w przypadku niewydolności lub dysfunkcji nerek oraz ciąży.</p>
<p><b>United Kingdom Thalassaemia Society, Wielka Brytania (2008)</b></p>	<p>Wytyczne kliniczne leczenia talasemii</p>	<p>Deferazyroks jest rekomendowany <b>w I linii</b> leczenia przeciążenia żelazem u chorych z <b>talasemią</b> obok deferoksaminy.</p>
<b>Inne niedokrwistości</b>		
<p><b>American Association for the Study of Liver Disease, USA (2011)</b></p>	<p>Diagnoza i leczenie hemochromatozy, wytyczne kliniczne Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Badań nad chorobami wątroby</p>	<p>AASLD <b>rekomenduje</b> terapię deferazyroksem w przypadku nadmiernego obciążenia żelazem u pacjentów z <b>niedokrwistością dyserytropoetyczną lub chroniczną anemią hemolityczną</b></p>
<p><b>British Committee for Standards in Haematology, Wielka Brytania (2009)</b></p>	<p>Wytyczne diagnostyczne i kliniczne w anemii aplastycznej</p>	<p>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.</p>
<p><b>Fanconi Anemia Research Fund, USA (2008)</b></p>	<p>Wytyczne kliniczne leczenia anemii Fanconi’ego</p>	<p>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 &gt;7 mg/g suchej masy; gdy brak danych odnośnie LIC, poziom ferrytyny utrzymujący się &gt; 1 500 bez innych chorób związanych ze zmianą jej stężenia.</p>
<p><b>Sickle Cell Society, Wielka Brytania (2008)</b></p>	<p>Wytyczne kliniczne leczenia anemii sierpowatokrwinkowej</p>	<p>SCS rekomenduje deferazyroks obok deferoksaminy w leczeniu obciążenia żelazem w anemii sierpowatokrwinkowej. Terapię chelatującą należy rozważyć u pacjentów otrzymujących</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		regularne transfuzje krwi (otrzymali co najmniej 20 transfuzji) lub stężenie żelaza w wątrobie jest $\geq 7$ mg/g s.m.
<b>Inne schorzenia</b>		
<b>Fred Hutchinson Cancer Research Center and Seattle Cancer Care Alliance, USA (2012)</b>	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 $\mu\text{g/g}$ s.m., zawartość żelaza w szpiku kostnym: umiarkowanie wysoka od do wysokiej. Dawkowanie: 20-30 mg/kg/dzień.
<b>The Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) and the Spanish Society of Blood Transfusion (SETS), Hiszpania (2012)</b>	Wytyczne dotyczące czuwania nad bezpieczeństwem krwi (ang. haemovigilance) u pacjentów przeładowanych żelazem po transfuzjach (talasemia beta, inne przyczyny)	Wymienia deferazyroks jako lek zaaprobowany przez FDA i EMEA jako <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, przeładowanych żelazem z jakiegokolwiek przyczyny</b> . Jeżeli stężenie ferrytyny spadnie poniżej 500 mcg/l, leczenie powinno być czasowo wstrzymane.
<b>Dutch Institute for Healthcare Improvement (DIHI), Holandia (2011)</b>	Wytyczne dotyczące leczenia wtórnej hemochromatozy	Deferazyroks jest rekomendowany w leczeniu <b>wtórnej hemochromatozy</b> związanej z transfuzjami krwi w przypadku, gdy pacjent <b>nietoleruje 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 $> 1000$ $\mu\text{g/l}$ .
<b>National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes in Japan, Japonia (2008)</b>	Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z defektem szpiku kostnego (MDS, anemia aplastyczna, pierwotna mielofibroza, aplazja czysto czerwonekrwinkowa itd.)	<b>Rekomenduje</b> się stosowanie deferazyroksu w leczeniu pacjentów zależnych od transfuzji z <b>pierwotnym lub wtórnym defektem szpiku kostnego</b> jako wygodniejszej alternatywy do deferoksaminy ze względu na sposób podawania leku.  Terapia chelatująca jest wskazana, jeśli stężenie ferrytyny jest $> 1000$ $\mu\text{g/l}$ przez co najmniej 2 miesiące lub chory otrzymał 20 jednostek transfuzji KKCz (40 japońskich jednostek).
<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

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		nieskuteczność drugiej linii leczenia deferypronem, wskazane jest leczenie deferazyroksem, 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.

#### 4.4.3. Rekomendacje finansowe

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 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 (patrz: Tabela 4).

Tabela 4. Rekomendacje refundacyjne dla deferazyroksu.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>GMMMG Wielka Brytania 2011</b>	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzją krwi	GMMMG <b>rekomenduje</b> finansowanie deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami: - w leczeniu I linii u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku $\geq 6$ lat z powodu częstych transfuzji krwi. - w II linii u pacjentów w wieku $\geq 2$ lat, gdy deferoksamina nie jest tolerowana, przeciwwskazana lub leczenie jest niewystarczające.
<b>Cancer Treatments Subcommittee of PTAC Nowa Zelandia 2010</b>	Leczeniu przewlekłego przeciążenia żelazem wtórnego do wrodzonych i nabytych niedokrwistości związanego z transfuzjami krwi	CTSoP <b>rekomenduje</b> finansowanie deferazyroksu ( <i>medium priority</i> ) w leczeniu pacjentów z obciążeniem żelazem wtórnym do wrodzonej niedokrwistości, wynikającym z częstych transfuzji krwi. Kwalifikacji do leczenia deferazyroksem może dokonać jedynie odpowiedni lekarz specjalista. Kontynuacja leczenia bez dalszych wymagań, jeśli spełnione są wszystkie z poniższych kryteriów: 1. U pacjenta zdiagnozowano przewlekłe, poprzetoczeniowe przeciążenie żelazem 2. oraz: a. Pacjent jest w wieku $<6$ lat; lub b. Leczenie maksymalnymi dawkami deferypronu dowodzą o nieskuteczności terapii poprzez pomiar poziomu żelaza w surowicy, MRI T2 lub biopsję wątroby; lub c. Leczenie deferypronem przynosi niepożądane efekty

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>zdrowotne ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunki; lub</p> <p>d. Leczenie deferypronem powoduje bóle stawów lub artretyzm; lub</p> <p>e. Leczenie deferypronem powoduje agranulocytozę.</p> <p>CTSoP <b>rekomenduje</b> 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 <b>nie rekomenduje</b> finansowania doustnej terapii chelatującej żelazo u pacjentów z obciążeniem żelazem wywołanym transfuzjami po przeszczepie komórek macierzystych oraz w mielodysplazji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Deferazyroks i deferypron mają zbliżoną efektywność kliniczną, deferypron jest skuteczniejszy w obniżaniu stężenia żelaza w sercu natomiast deferazyroks ma lepiej udokumentowaną skuteczność w leczeniu dzieci &lt;6 roku życia. Dodatkową zaletą wynikającą ze stosowania deferazyroksu jest przyjmowanie go raz w ciągu doby, co korzystnie wpływa na compliance. W dalszym ciągu deferoksamina pozostaje substancją leczniczą rekomendowaną do stosowania w I linii leczenia. Ponadto, zwrócono uwagę, że deferazyroks jest związany z uszkodzeniami i niewydolnością nerek, co jest istotne w związku z często dożywotnim stosowaniem leku. Deferazyroks jest również istotnie droższy od deferypronu.</p>
<p><b>NETAG Wielka Brytania 2010</b></p>	<p>Leczenia przewlekłego nadmiaru żelaza u pacjentów z niedokrwistościami hemolitycznymi takimi jak talasemia beta i anemia sierpowata</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 niewielkie 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>
<p><b>National Health Service, Wielka Brytania (2010)</b></p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania terapii chelatującej żelazo u dzieci poddawanych regularnym transfuzjom krwi</p>	<p>NHS <b>rekomenduje</b> stosowanie <b>deferazyroksu</b> jako <b>II linii leczenia</b> u dzieci w <b>wieku 2-5 lat</b> oraz jako <b>I linii leczenia</b> u dzieci <b>powyżej 5 r.ż.</b>, obok deferoksaminy i deferypronu.</p>
<p><b>Ontario - Ministry of Health and Long-Term</b></p>	<p>Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem</p>	<p>CED (Committee to Evaluate Drugs) i EO (Executive Officer) <b>rekomendują</b> finansowanie deferazyroksu w ramach EAP (Exceptional Access Program), ponieważ stanowi on alternatywę u pacjentów, u których deferoksamina nie może być stosowana.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>Care, CED Kanada 2010</b>		<p><u>Uzasadnienie:</u> Udowodniono skuteczność deferazyroksu w redukcji złogów żelaza u pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem. Jednakże nie jest pewne, czy jego skuteczność dorównuje skutecznością deferoksaminie oraz czy bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu jest zbliżone do deferoksaminy.</p>
<b>CJPG Wielka Brytania 2009</b>	Leczenie obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi	<p><b>CJPG rekomenduje</b> finansowanie leczenia deferazyroksem w ramach opieki specjalistycznej.</p> <p>Jednocześnie zwraca się uwagę na potrzebę ustalenia dokładnego miejsca deferazyroksu w leczeniu obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi.</p>
<b>AWMSG Wielka Brytania (Walia) 2008</b>	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi	<p><b>AWMSG rekomenduje</b> finansowanie deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego częstymi transfuzjami krwi (<math>\geq 7</math> ml / kg / msc KKCz) 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 / msc KKCz).</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność deferazyroksu potwierdzona jest badaniami klinicznymi, na podstawie analizy efektywności kosztowej stwierdzono opłacalność stosowania deferazyroksu w tej populacji pacjentów.</p>
<b>MTRAC Wielka Brytania 2008</b>	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem	<p><b>MTRAC 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><b>CADTH rekomenduje</b> finansowanie leczenia deferazyroksem pacjentów wymagających terapii chelatującej w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania deferoksaminy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Deferazyroks ma udowodnić skuteczność w redukowaniu złogów żelaza, jednakże jego przewaga terapeutyczna nad deferoksaminą nie została wykazana. Ponadto, stosowanie deferazyroksu może wiązać się z większą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu do deferoksaminy. Dlatego też, deferazyroks może stanowić alternatywę u pacjentów z obecnością przeciwwskazań do stosowania deferoksaminy.</p>
<b>ELMMB Wielka Brytania 2007</b>	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami	<p><b>ELMMB rekomenduje</b> finansowanie deferazyroksu w ramach specjalistycznej opieki zdrowotnej w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w I linii leczenia talasemii beta u wszystkich pacjentów <math>\geq 6</math> lat wymagających częstych transfuzji krwi (<math>&gt; 7</math> ml/kg/msc KKCz).</li> <li>– w II i III linii leczenia: pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 2-5 lat, pacjentów z talasemią beta wymagających nieczęstych transfuzji krwi lub u</li> </ul>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	krwi	<p>pacjentów z innymi rzadkimi niedokrwistościami, gdzie deferoksamina i / lub deferypron są przeciwwskazane, nie są tolerowane lub są niewystarczająco skuteczne.</p> <p>–wyłącznie u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym wymagających długoterminowych transfuzji krwi jak z niedokrwistością syderoblastyczną leb zespołem 5q-, gdzie jednoczesna immunosupresja uniemożliwia zastosowanie deferoksaminy.</p> <p>Leczenie powinno być monitorowane przez specjalistę zgodnie z ChPL.</p> <p>Deferazyroks powinien być finansowany w ramach podstawowej opieki zdrowotnej w ramach mechanizmu finansowania „<i>pass-through</i>”.</p>
<p><b>SMC Wielka Brytania (Szkocja) 2007</b></p>	<p>Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi</p>	<p>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 oraz opłacalność leczenia deferazyroksem w porównaniu do deferoksaminy.</p> <p>SMC <b>nie rekomenduje</b> stosowania deferazyroksu w terapii nadmiernego obciążenia żelazem spowodowanego regularnymi transfuzjami krwi u pacjentów z MDS.</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>
<p><b>HAS Francja 2006</b></p>	<p>Włączenie na listę leków refundowanych przez French National Insurance i zgoda na stosowanie w szpitalach</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>rekomenduje</b> włączenie deferazyroksu na listę leków refundowanych przez French National Insurance oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach.</p> <p>Refundacja na poziomie <b>65%</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p>
<p><b>PBAC Australia 2006</b></p>	<p>Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z leczeniem zaburzeń erytropoezy</p>	<p>PBAC <b>rekomenduje</b> finansowanie leczenia deferazyroksem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przewlekłego obciążenia żelazem u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych związanego z zaburzeniami erytropoezy;</li> <li>– 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.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p>



#### 4.4.4. Dostępność i stan finansowania w Polsce

W chwili obecnej leczenie deferazyroksiem jest możliwe w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E.83.1)”<sup>2</sup>. 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

---

<sup>2</sup> Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52), Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. [http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_IIr\\_23122013.pdf](http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_IIr_23122013.pdf)

Tabela 5. Aktualny stan i poziom finansowania ocenianej technologii

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy</b>										
Deferazyroks	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
Deferazyroks	Exjade, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg	28 tabl.	5909990613045		3017,91	3198,98*	3198,98		bezpłatnie	0

## 4.5. Alternatywne technologie medyczne

### 4.5.1. Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących postępowania w nowotworach mieloproliferacyjnych. Treść rekomendacji dotyczyła sposobu postępowania w czerwienicy prawdziwej (PV), nadpłytkowości samoistnej (ET) oraz samoistnym włóknieniu szpiku (PMF). Do stosowania terapii chelatującej odnosiły się jedynie rekomendacje dla 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).

Tabela 6. Przegląd rekomendacji dotyczących postępowania w nowotworach mieloproliferacyjnych

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja
Kraje nordyckie	Nordic MPN Study Group, 2013	<p><b>Czerwienica prawdziwa (PV), Nadpłytkowość samoistna (ET):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensywne leczenie czynników ryzyka;</li> <li>• <u>Flebotomia (krwiopust)</u> w celu utrzymania HCT &lt;0,45;</li> <li>• ASA w dawce 75-100 mg/dzień - jeżeli brak przeciwwskazań;</li> <li>• Leczenie cytoredukcyjne pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, celem leczenia powinna być normalizacja stężenia płytek krwi we krwi obwodowej;</li> <li>• Zastosowanie leczenia cytoredukcyjnego może być rozważane również u pacjentów z grupy niskiego ryzyka: ze słabą tolerancją lub potrzebą często wykonywania flebotomii, objawami lub progresywną splenomegalią, z innymi objawami progresji choroby (m.in. spadek wagi, nocne poty), progresywna leukocytoza i/ lub trombocytoza);</li> <li>• Przeszczep szpiku u pacjentów z PV wykonywany jest niezwykle rzadko i powinien być zarezerwowany jedynie do tych przypadków pacjentów, u których nie działa konwencjonalna terapia cytoredukcyjna. U pacjentów z ET przeszczep szpiku praktycznie nigdy nie jest wykonywany.</li> </ul> <p><b>Samoistne włóknienie szpiku (PMF):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego z mieloablacją lub z minimalnym kondycjonowaniem jest wskazany u pacjentów &lt;40 r.ż. z grupy średniego ryzyka (Int-2) lub wysokiego ryzyka</li> <li>• U pacjentów z anemią: terapia erytropoetyną, danazol, glikokortykosteroidy, talidomid i jego analogi,</li> <li>• U pacjentów z objawami splenomegalii i objawami podmiotowymi: hydroksymocznik, IFN-<math>\alpha</math>, inhibitory JAK2, splenektomia (wskazaniem jest m.in. anemia zależna od transfuzji);</li> </ul>
Wlk. Brytania	NHS, 2013	<p><b>Czerwienica prawdziwa (PV)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensywne leczenie czynników ryzyka (nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie);</li> <li>• <u>Wenesekcja (krwiopust)</u> w celu utrzymania HCT &lt;0,45;</li> <li>• ASA w dawce 75-100 mg/dzień – jeżeli brak przeciwwskazań;</li> <li>• Leczenie cytoredukcyjne w przypadku: słabej tolerancji wenesekcji, objawowa lub progresywna splenomegalia, inne objawy progresji choroby (utrata wagi, nocne poty, trombocytoza) – <b>osoby &lt;40 r.ż.:</b> IFN (I linia), hydroksykarbamid (II linia), anagrelid (III linia); <b>osoby 40-75 lat:</b> hydroksykarbamid (I linia), IFN (II linia), anagrelid (III linia); <b>osoby &gt;75 r.ż.:</b> hydroksykarmamid (I linia), infuzje <sup>32</sup>P lub terapia przerywana niskodawkowym busulfanem.</li> </ul> <p><b>Nadpłytkowość samoistna (ET):</b></p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensywne leczenie czynników ryzyka (nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie);</li> <li>• ASA w dawce 75-100 mg/dzień – jeżeli brak przeciwwskazań;</li> <li>• <u>Grupa wysokiego ryzyka</u>: terapia cytoredukcyjna – w I linii IFN (&lt;40 r.ż.) albo hydroksykarbamid (&gt;40 r.ż), w II linii anagrelid, IFN-α, Infuzje <sup>32</sup>P, busulpan (monoterapia lub w połączeniu)</li> <li>• <u>Grupa średniego/ niskiego ryzyka</u>: terapia cytoredukcyjna u pacjentów z objawami z powikłaniami zakrzepowymi lub krwotocznymi</li> </ul> <p><b>Samoistne włóknienie szpiku (PMF):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszczep szpiku kostnego</li> <li>• W przypadku, gdy przeszczep szpiku nie może zostać wykonany: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapia podtrzymująca – transfuzje krwi, terapia erytropoetyną, danazol;</li> <li>○ objawowa splenomegalia – <u>I linia</u>: ruksolitynib; <u>II linia</u>: inhibitory JAK2, hydroksykarbamid, talidomid+prednizolon</li> <li>○ objawy hiperprolifracji, hiperkatabolizm, leukocytoza/trombocytoza – farmakoterapia: hydroksykarbamid (I linia), interferon (II linia), inhibitory JAK2;</li> </ul> </li> </ul>
Wlk. Brytania	BSCH, 2012	<p><b>Samoistne włóknienie szpiku (PMF):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenomegalia i hematopoeza pozaszpikowa: I linia - hydroksykarbamid (u pacjentów bez cytopenii), talidomid (lub lenalidomid) + prednizolon (u pacjentów z cytopenią); II linia – inhibitory JAK2; Splenektomia – splenomegalia oporna na leczenie farmakologiczne, anemia oporna na leki, objawowe nadciśnienie wrotne, ostre objawy katabolizmu; radioterapia</li> <li>• Leczenie anemii: <u>transfuzje krwi – przy objawach anemii, terapia chelatami żelaza nie jest zalecana rutynowo</u> (Grade B, poziom 2), erytropoetyna, androgeny;</li> <li>• Terapia mielosupresyjna: hydroksykarbamid (I linia), anagrelid (ustabilizowana MF), IFN-α (wczesna faza choroby, przy wyraźnych cechach proliferacyjnych),</li> <li>• Przeszczep szpiku: allo-HSCT u pacjentów w stanie zdrowie pozwalającym na przeprowadzenie przeszczepu oraz kontrolą nad współwystępującymi chorobami.</li> </ul>
Polska	Panel ekspertów, 2008	<p><b>Nadpłytkowość samoistna (ET)</b></p> <p>Celem leczenia ET jest sprowadzenie do minimum ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych oraz zmniejszenie do minimum możliwości transformacji do mielofibrozy lub ostrej białaczki. Postępowanie terapeutyczne jest odmienne w zależności od określenia stopnia ryzyka powikłań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wiek &lt; 40 r.ż.:</b> anagrelid, hydroksymocznik, IFN-α (z wyboru u kobiet w ciąży lub planujących ciążę);</li> <li>• <b>Wiek 40-60 r.ż.:</b> anagrelid, hydroksymocznik; trombocytaferesa (gdy liczba płytek krwi przekracza 2000 G/l), ASA</li> <li>• <b>Wiek &gt; 60 r.ż.:</b> leczenie I rzutu – hydroksymocznik, ASA; leczenie II rzutu – anagrelid (+hydroksymocznik);</li> </ul>
Kanada	CCO, 2008	<p><b>Czerwienica prawdziwa (PV), Nadpłytkowość samoistna (ET)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA; opcjonalnie leczenie cytoredukcyjne (hydroksymocznik, anagrelid, lub IFN-α).</li> </ul>

#### 4.5.2. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [redacted] obecnie w praktyce klinicznej u osób dorosłych stosowana jest deferoksamina [Załącznik 2].

#### **4.5.3. Aktualny stan finansowania w Polsce**

Na Wykazie Leków Refundowanych (WLR) nie znajduje się żadna substancja mogąca stanowić alternatywę dla deferazyroksu. Aktualnie, w praktyce klinicznej w Polsce w trakcie przetoczeń krwi stosowana jest deferoksamina, która jest finansowana jako część świadczenia: przetoczenie Koncentratu krwinek czerwonych.

#### **4.5.4. Wybór komparatora**

Jedyny potencjalny komparator dla deferazyroksu może stanowić deferoksamina, która zgodnie z opinią eksperta klinicznego stanowi obecną praktykę kliniczną, choć nie znajduje się na WLR. Ponadto, deferoksamina zalecana jest przez wytyczne jako lek I rzutu w leczeniu pacjentów z przeciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami. Wyszukiwania w bazach informacji medycznej nie zawężano do określonych komparatorów.

## 5. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D47.1 – Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku.

Tabela 7. Kryteria włączenia do przeglądu wykonanego w ramach AKL

Parametr	Kryteria włączenia	Komentarz
Populacja	Pacjenci z nowotworami mieloproliferacyjnymi (przewlekła białaczka szpikowa, czerwienica prawdziwa, nadpłytkowość samoistna, samoistne włóknienie szpiku, przewlekła białaczka eozynofilowa i inne eozynofilie, mastocytoza, przewlekła białaczka neutrofilowa, przewlekła białaczka mielomonocytoza, atypowa postać przewlekłej białaczki szpikowej).	
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deferazyroks</li> </ul>	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku badań dwuramiennych: deferoksamina</li> <li>Brak komparatora w przypadku badań jednoramiennych</li> </ul>	Strategii wyszukiwania nie zawężano do komparatorów
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. przeżywalność, jakość życia;</li> <li>Zmiana wskaźników laboratoryjnych: zmiana poziomu żelaza w wątrobie, zmiana poziomu żelaza w sercu, zmiana poziomu ferrytyny;</li> <li>Bezpieczeństwo;</li> </ul>	Strategii wyszukiwania nie zawężano do punktów końcowych
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania wtórne: przeglądy systematyczne oraz metaanalizy;</li> <li>Badania eksperymentalne i obserwacyjne</li> <li>Badania jedno i dwuramienne, serie przypadków,</li> </ul>	Strategii wyszukiwania nie zawężano do typu badań
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim	

### 5.1. Badania włączone do analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono 4 badania opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych (*Latagliata 2013, Junghass 2011, Breccia 2009, Finelli 2009*).

### 5.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Jedynie w badaniu *Latagliata 2013* całkowitą populację stanowili pacjenci z nowotworami mieloproliferacyjnymi. Odpowiedź kliniczną oceniano na podstawie redukcji poziomu ferrytyny (SF). Analizowano wyniki 18 z 23 pacjentów włączonych do badania z uwagi na zbyt krótki czas stosowania terapii u pozostałych 5-ciu pacjentów. Po medianie czasu obserwacji 14,4 max stwierdzono obniżenie SF poniżej 500 ng/mL u 2 pacjentów, a poniżej 1000 ng/mL u 7 pacjentów, natomiast u pozostałych 9 pacjentów nie odnotowano zmiany w poziomie SF. W przypadku 5 pacjentów poziom Hb wyniósł powyżej 1,5g/dl, z czego w 3 przypadkach można było odstąpić od przeprowadzania transfuzji. Toksyczność hematologiczną odnotowano u 52% (12/23) pacjentów, ponadto odnotowano występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (26%), zaburzeń czynności nerek (17%), wysypki skórnej

(9%). W przypadku 11 (48%) pacjentów konieczna była redukcja dawki, a jeden z pacjentów musiał przerwać terapię z powodu niewydolności nerek.

W badaniu *Junghass 2011* analizowano wyniki podgrupy pacjentów włączonych do badań o akronimach EXTEND i EXJANGE. Pacjenci z chorobami proliferacyjnymi stanowili 33% (43/130) populacji włączonej do badania. W grupie pacjentów wcześniej nieleczonych uzyskano istotną statystycznie redukcję wskaźnika SF [-806 ng/mL,  $p < 0,0001$ ], natomiast w grupie pacjentów wcześniej leczonych terapią chelatującą, głównie deferoksaminą, zmiana SF nie była istotna statystycznie [-300 ng/mL,  $p = 0,1705$ ]. Po rocznym okresie terapii 74 pacjentów (56,9%) nadal przyjmowało deferazyroks. Wśród pozostałych 54 pacjentów 19 przerwało terapię z powodu występowania zdarzeń niepożądanych (35,2%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały biegunka (13,1%), nudności (8,5%) oraz wzrost stężenia kreatyny we krwi (4,6%).

W badaniu *Breccia 2009* pacjenci z PMF (ang. *primary myelofibrosis*) stanowili 29% (7/24) populacji włączonej do badania. Mediana wartości wyjściowej SF wynosiła 2 438 ng/mL, natomiast mediana wartości końcowej SF wynosiła 1 600 ng/mL. Występowanie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 20% pacjentów i były to głównie biegunka (17%), nudności (8%) i podwyższenie poziomu kreatyniny o >33% względem wartości wyjściowej (13%). Poprawę wartości hematologicznych - podwyższenie stężenia Hb oraz redukcja liczby transfuzji - odnotowano u 5 pacjentów, w tym 2 cierpiących na PMF.

W badaniu *Finelli 2009* jedynie 10% (2/21) pacjentów zakwalifikowanych do badania miało PMF. Mediana wyjściowej wartości SF wynosiła 3 353 (833 – 5 476) ng/mL, a mediana końcowej wartości SF 2 303 (725-5 657) ng/mL. Zdarzenia niepożądane odnotowano u 52% pacjentów (11/21), do najczęściej występujących należało podwyższenie stężenia kreatyniny o >33% względem wartości wyjściowej (33%), przejściowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe (10%) oraz wysypka (10%). Redukcja dawki deferazyroksu była konieczna u 6 pacjentów (29%), natomiast jeden z pacjentów zmuszony był do przerwania terapii z powodu występowania zdarzeń niepożądanych (5%).

Podsumowując, nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii deferazyroksem u pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi. Jedyne dostępne wyniki badań klinicznych zostały opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego i 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. Wprawdzie wykazano, że stosowanie deferazyroksu wiąże się z istotnym obniżeniem wartości SF, jednak nie wykazano wpływu leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe. Ponadto, 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 (patrz: Tabela 7).

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Wyniki/ Wnioski
<b>Latagliata 2013 (abstrakt)</b>	Seria przypadków  <b>Okres obserwacji:</b> mediana 14,4 msc (7,1-21,3)	Deferazyroks w dawce do 1,5 mg/dzień	<b>bd</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z nowotworami mieloproliferacyjnymi (N=23), w tym: PMF (N=20), ET (N=2), PV (N=1);</li> <li>• Płeć: 17M, 6K</li> </ul>	<p><b>Ocena odpowiedzi</b> (N=18, u leczonych <math>\geq 6</math> msc)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF &lt; 500ng/ml – N=2;</li> <li>• SF &lt; 1000 ng/ml – N=7;</li> <li>• brak redukcji SF;</li> <li>• poprawa hematologiczna: Hb<math>\uparrow</math>&gt;1,5 g/dl - 5/18 (27%), w 3 przypadkach odstąpiono od wykonywania transfuzji</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność hematologiczna – 12/23 (52%);</li> <li>• zaburzenia żołądkowo-jelitowe - 6/23 (26%);</li> <li>• zaburzenia czynności nerek – 4/23 (17%);</li> <li>• wysypka skórna – 2/23 (9%);</li> <li>• konieczna redukcja dawki – 11/23 (48%);</li> <li>• rezygnacja z leczenia (niewydolność nerek) – 1/23 (4%);</li> </ul>
<b>Junghass 2011 (abstrakt)</b>	Badanie obserwacyjne (analiza podgrupy pacjentów z badań EXTEND i EXJANGE)  <b>Okres obserwacji:</b> 1 rok	Deferazyroks Średnia dawka: 16,3 mg/kg/dzień (wyjściowa) 18,1 mg/kg/dzień (końcowa)	<b>bd</b>	<p>Pacjenci z nowotworami złośliwymi (n=130), m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z chorobami mieloproliferacyjnymi (N=43, w tym 31 z PMF);</li> <li>• ostra białaczka szpikowa (N=14);</li> <li>• anemia sierpowatokrwinkowa (N=6);</li> <li>• anemia aplastyczna (N=6);</li> <li>• niedokrwistość aplastyczna wrodzona (N=4);</li> <li>• chłoniaki nieziarnicze (N=6);</li> </ul> <p><b>Pacjenci wcześniej nieleczeni terapia chelatującą (N=95):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• płeć: 51 M, 45 K (2 utracone z badania);</li> <li>• wiek: średnia 63,3 (3,2-91,9) lat;</li> <li>• wyjściowe SF: średnia 2 968 (561 – 11,423 ) ng/mL</li> </ul>	<p><b>Redukcja SF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci wcześniej nieleczeni: -806 ng/mL (<math>p &lt; 0,0001</math>);</li> <li>• Pacjenci wcześniej leczeni: -300 ng/mg (<math>p = 0,1705</math>)</li> </ul> <p><b>Ostatnie badanie kontrolne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci nadal leczeni deferazyroksem – N=74 (56,9%);</li> <li>• przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych: 19/54 (35,2%);</li> </ul> <p><b>Zdarzenia niepożądane stwierdzone przez osobę przeprowadzającą badanie: 45/130 (34,6%):</b> Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka – 17/130 (13,1%);</li> <li>• nudności – 11/130 (8,5%);</li> </ul>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Wyniki/ Wnioski
				<p><b>Pacjenci wcześniej leczeni (głównie deferoksaminą) (N=35):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•płeć: 17 M, 15 K;</li> <li>•wiek: 50,1 (3,5-80,9) lat</li> <li>•wyjściowe SF: średnia 2 635 (539-19 540) ng/mL</li> </ul> <p><b>Liczba przetoczeń RBC: średnio 55</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•wzrost stężenia kreatyny we krwi – 6/130 (4,6%)</li> </ul>
<b>Breccia 2009 (abstrakt)</b>	<p>Badanie jednoośrodkowe, jednoramienne</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana 9 msc</p>	<p>Deferazyroks podawany raz dziennie w dawce 10-30 mg/kg/dzień</p>	<b>bd</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacjenci z zespołem mielodysplastycznym (N=17), w tym z niedokrwistością oporną na leczenie (RA) (N=12), niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB-1) (N=2), CMML (N=1), delecja 5q (N=2);</li> <li>•Pacjenci z PMF (N=7)</li> <li>•Wyjściowe SF: mediana 2 438 ng/dl (N=23);</li> <li>•Okres transfuzji: 3,2 msc;</li> <li>•Mediana RBC = 48 j.;</li> <li>•Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni deferoksaminą</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•końcowe SF = mediana 1600 ng/dL (p=0,001);</li> <li>•u <b>20%</b> pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane: biegunka (N=4), nudności (N=2), podwyższenie poziomu kreatyniny o &gt;33% względem wartości wyjściowej (N=3);</li> <li>•poprawa hematologiczna (u 5 pacjentów, w tym 2 z PMF): <ul style="list-style-type: none"> <li>o podwyższenie stężenia hemoglobiny : 2 gr/dL (p=0,02)</li> <li>o zmniejszona liczba wymaganych transfuzji: z 5 RBC/msc do 1 RBC/msc</li> </ul> </li> </ul>
<b>Finelli 2009 (abstrakt)</b>	<p>Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana 11 (3-69) msc</p>	<p>Deferazyroks podawany raz dziennie</p> <p>Wyjściowo: 10 mg/kg/dzień (N=5) lub 20 mg/kg/ dzień (N=13)</p>	<b>bd</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacjenci z MDS (N=19) i pacjenci z PMF (N=2)</li> <li><b>Wiek:</b> mediana 74 (46-85) lat;</li> <li><b>Płeć:</b> 12 M, 9 K;</li> <li><b>Przetoczenia:</b> mediana 63 (21-504) j. RBC;</li> <li><b>Wyjściowe SF:</b> 3 353 (833- 5 476) ng/mL</li> </ul>	<p><b>Redukcja SF:</b> 2 303 (725-5 657) ng/mL</p> <p><b>Zdarzenia niepożądane:</b> 11/21 (52%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o 7/21 (33%) – podwyższenie stężenia kreatyniny o &gt;33%;</li> <li>o 2/21 (10%) – przejściowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe;</li> <li>o 2/21 (10%) – wysypka na skórze (przejściowa);</li> <li>o 6/21(29%) – redukcja dawki DFX;</li> <li>o 1/21 (5%) – konieczne przerwanie terapii DFX</li> </ul>

Tabela 9. Kryteria wykorzystane do oceny odpowiedzi na leczenie oraz kryteria występowania zdarzeń niepożądanych.

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
<b>SF (ang. <i>Serum Ferritin</i>)</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 µg/l (śr. 35 µg/l) i u mężczyzn 15–400 µg/l (śr. 90 µg/l).<sup>3</sup></p> <p>Stężenie ferrytyny wzrasta również w przebiegu przewlekłych stanów zapalnych i chorób nowotworowych (1000 µg/l i więcej), przez co ferrytyna nie jest wystarczająco swoim wskaźnikiem dla hemochromatozy.<sup>4</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

### 5.3. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency - EMA*) oraz
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (*Food and Drug Administration*) (analizy FDA).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie odnaleziono na stronie FDA.

Zgodnie z informacjami znajdującymi się na stronie internetowej FDA produkt leczniczy Exjade może powodować:

- Toksyczność nerkową (mogącą prowadzić do niewydolności nerek, śmierci pacjenta bądź powodować konieczność przeprowadzania dializ);
- Toksyczność wątrobową (mogącą prowadzić do niewydolności nerek, śmierci pacjenta);
- Krwawienie żołądkowo-jelitowe (mogącą prowadzić do śmierci, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku)

#### **Informacje o bezpieczeństwie z AWA AOTM-DS-4351-5/2013**

W tabelach poniżej przedstawiono informacje o bezpieczeństwie pochodzące z badania EPIC 2010 zidentyfikowanego w ramach przeglądu do analizy weryfikacyjnej AOTM-DS-4351-5/2013 [Załącznik 1] dla produktu leczniczego Exjade. Badanie EPIC 2010 to jednoramienne badanie II fazy obejmujące najszerszą i najbardziej zróżnicowaną populację pacjentów z wskazaniami do stosowania deferazyroksu.

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

**Tabela 10. 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 nieokreślonym związku z przyjmowanym lekiem	Ogółem	336 (19,3%)
	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 11. 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>							
<b>Biegunka</b>	87 (7,8%)	111 (32,6%)	18 (15,5%)	9 (11,3%)	13 (30,2%)	13 (26,5%)	251 (14,4%)
<b>Wysypka skórna</b>	129 (11,5%)	23 (6,7%)	13 (11,2%)	3 (3,7%)	4 (9,3%)	2 (4,1%)	174 (10,0%)
<b>Nudności</b>	42 (3,8%)	45 (13,2%)	26 (22,4%)	5 (6,3%)	9 (20,9%)	8 (16,3%)	135 (7,7%)
<b>Bóle brzucha</b>	54 (4,8%)	26 (7,6%)	7 (6,0%)	1 (1,3%)	6 (14,0%)	3 (6,1%)	97 (5,6%)
<b>Bóle w nadbrzuszu</b>	25 (2,2%)	25 (7,3%)	7 (6,0%)	5 (6,3%)	4 (9,3%)	2 (4,1%)	68 (3,9%)
<b>Wymioty</b>	20 (1,8%)	26 (7,6%)	10 (8,6%)	3 (3,7%)	4 (9,3%)	3 (6,1%)	66 (3,8%)
<b>Ogółem</b>	b/d	226 (66,3%)	b/d	b/d	30 (69,8%)	33 (67,3%)	877 (50,3%)
<b>Wskaźniki laboratoryjne</b>							
<b>Wzrost kreatyniny w osoczu &gt;33% względem wartości wyjściowej bądź górnej normy (w dwóch kolejnych oznaczeniach)</b>	40 (3,6%)	85 (24,9%)	29 (25,0%)	2 (2,5%)	8 (18,6%)	11 (22,4%)	175 (10,0%)
<b>Wzrost ALAT &gt; 20 x powyżej górnej normy (w dwóch kolejnych oznaczeniach)</b>	7 (0,6%)	1 (0,3%)	2 (1,7%)	1 (1,3%)	1 (2,3%)	1 (2,0%)	13 (0,7%)

#### 5.4. Ograniczenia oceny i wnioski analityków

##### Ograniczenia:

- Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii deferazyroksu u pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi. Nie odnaleziono również badań dwuramiennych porównujących skuteczność deferazyroksu względem deferyksaminy lub deferypronu, które są uwzględnione w światowych wytycznych dotyczących leczenia przeciążenia żelazem, w tejże populacji. Jedyne dostępne wyniki badań klinicznych zostały opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego i 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 włączonej do badania. Ponadto, w zidentyfikowanych badaniach oceniano jedynie wpływ deferazyroksu na zmianę parametrów laboratoryjnych, nie wykazano natomiast wpływu na istotne klinicznie punkty końcowe (zachorowalność, śmiertelność, jakość życia).

**Wnioski:**

Do analizy klinicznej włączono 4 badania opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych (*Latagliata 2013, Junghass 2011, Breccia 2009, Finelli 2009*). Punktem końcowym w ocenie klinicznej była zmiana wartości SF (ang. *serum ferritin*). Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że stosowanie deferazyroksu ma wpływ na obniżenie wartości SF. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że nie w każdym z badań była podana informacja o istotności statystycznej uzyskanych wyników. Ponadto, badania były prowadzone na niewielkiej populacji pacjentów i tylko w jednym badaniu (*Latagliata 2013*) populację włączoną do badania stanowili wyłącznie pacjenci z chorobami mieloproliferacyjnymi. Nie wykazano wpływu deferazyroksu na istotne klinicznie punkty końcowe (zachorowalność, śmiertelność). Ponadto, 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.

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

## 6. Dane ekonomiczno-finansowe

W odpowiedzi na prośbę o udostępnienie danych kosztowych dla rozpoznań będących przedmiotem oceny, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej Prezes NFZ przekazał następujące dane odnośnie kosztów poniesionych przez płatnika związanych z udzielaniem świadczeń polegających na podaniu substancji leczniczej deferazyroks w ramach programu chemioterapii niestandardowej (patrz: Tabela 12.).

**Tabela 12. Wartość udzielonej refundacji [PLN] za ostatnie 2 lata dla substancji leczniczej deferazyroks podawanej w ramach programu chemioterapii niestandardowej z przyporządkowaniem do kodu rozpoznania**

ICD-10	Deferazyroks					
	2012			01-06. 2013		
	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość
D47.1	1	1	59 400,00 PLN	1	1	174 563,64 PLN

Z przedstawionych w powyższej tabeli danych wynika, że w 2012 roku deferazyroksem leczono jednego pacjenta z rozpoznaniem ICD-10: 47.1 na łączną kwotę 59 400,00 PLN, natomiast w roku 2013 również jednego pacjenta na łączną kwotę 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<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52), Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. [http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_llr\\_23122013.pdf](http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_llr_23122013.pdf)

## 7. Opinia ekspertów klinicznych

Nie występowało z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii [REDAKTOWANE], otrzymaną w trakcie prowadzenia prac analitycznych nad analizą weryfikacyjną AOTM-DS-4351-5/2013.

**Tabela 13. 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
[REDAKTOWANE]	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.

## 8. Kluczowe informacje i wnioski

### 1. Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 (data wpływu do AOTM 15 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie **Deferazyroksu** w rozpoznaniach określonych kodem ICD-10: D47.1.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej i poszerzoną analizę bezpieczeństwa, przegląd rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych, a także dane NFZ nt. finansowania deferazyroksu w ramach chemioterapii niestandardowej.

Substancja lecznicza deferazyroks była już wcześniej przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej/ Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM, także w ocenianym wskazaniu, w ramach programu lekowego: „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)”. Wniosek refundacyjny uzyskał zarówno pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości ( [REDACTED] ), jak i pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji.

### 2. 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, pierwotna 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 metaplazji 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 $\alpha$ , 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.

Pierwotna mielofibroza (PMF) charakteryzuje się niedokrwistością, odmłodzeniem układu granulocytowego, występowaniem we krwi obwodowej erytroblastów i erytrocytów w kształcie łoż, 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 metaplazją 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.

### 3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

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 deferazyroksiem 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 deferoksamina.

### 4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami dotyczącymi postępowania 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 defyrpon, 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 świadczeniem przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.

### 5. Ocena kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania substancji leczniczej deferazyroksu w populacji pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi. Do analizy klinicznej włączono 4 badania opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych (*Latagliata 2013, Junghass 2011, Breccia 2009, Finelli 2009*). Punktem końcowym w ocenie klinicznej była zmiana wartości SF (ang. serum ferritin).

Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że stosowanie deferazyroksu ma wpływ na obniżenie wartości SF. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że nie w każdym z badań była podana informacja o istotności statystycznej uzyskanych wyników. Ponadto, badania były prowadzone na niewielkiej populacji pacjentów i tylko w jednym badaniu (*Latagliata 2013*) populację włączoną do badania stanowili wyłącznie pacjenci z chorobami mieloproliferacyjnymi. Nie wykazano wpływu deferazyroksu na istotne klinicznie punkty końcowe (zachorowalność, śmiertelność).

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 deferazyroksiem.

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

### 6. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania 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 Prescrire). 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 Prescrire 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). Prescrire 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.

## **7. Dane ekonomiczno-finansowe**

Z danych otrzymanych od NFZ wynika, że w 2012 roku deferazyroksiem 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.

## 9. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>AASLD 2011</b>	Bacon BR, American Association for the Study of Liver Diseases. <a href="#">Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases</a> . <i>Hepatology</i> . 2011 Jul;54(1):328-43
<b>AHS 2009</b>	Alberta Health Services, Myelodysplastic Syndromes; <i>Clinical Practice Guideline Lyhe-004</i> , Listopad 2009,
<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</i> , 2009
<b>AWMSG 2008</b>	All Wales Medicines Strategy Group, <i>Deferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload due to blood transfusions</i> , June 2008.
<b>BCSH 2009</b>	Marsh JC, <i>British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia</i> . <i>Br J Haematol</i> . 2009 Oct;147(1):43-70.
<b>BCSH 2012</b>	Reilly JT, Writing group: <i>British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis</i> . <i>Br J Haematol</i> . 2012 Aug;158(4):453-71.
<b>Breccia 2009</b>	Breccia, M., Latagliata, R., Cannella, L., Stefanizzi, C., Federico, V., Loglisci, G., Carosino, I., Santopietro, M., Mancini, M., and Alimena, G. <i>Efficacy of deferasirox (exjade) in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis patients: Report of 5 cases with hematological improvement</i> . <i>Haematologica</i> 94, 126. 2009. <i>Haematologica Journal Office</i> .(abstrakt)
<b>CADTH 2007</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Deferasirox (Exjade®)</i> , CEDAC Final Recommendation, April 2007.
<b>Canadian consensus 2008</b>	Wells RA, <a href="#">Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline</a> . <i>Leuk Res</i> . 2008 Sep;32(9):1338-53.
<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</i> , June 2009.
<b>DIHI 2011</b>	Utrecht (The Netherlands): Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO, <i>Transfusion reactions and related conditions</i> . In: <i>Blood transfusion guideline</i> .; 2011. p. 278-320
<b>ELMMB 2007</b>	East Lancashire Medicines Management Board, <i>New Drug Recommendation, Deferasirox (Exjade®)</i> , December 2012
<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</i> ., <i>Haematologica</i> 2010, 95 (4) (pp 557-566) 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</i> , <i>Leukemia Research</i> 2010, 34 (9) (pp 1143-1150) 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</i> , <i>Blood</i> 2010, 116 (14) (pp 2448-2454) Porter J., Bowden DK., Economou M., i.in., <i>Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in beta-Thalassemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial</i> , <i>Anemia</i> . vol 2012, ID. 297641
<b>FARF 2008</b>	Fanconi Anemia Research Fund, <i>Fanconi Anemia Guidelines for Diagnosis and Management, Third Edition 2008</i> , <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>
<b>FHCRC 2012</b>	Fred Hutchinson Cancer Research Center, Flowers M.E.D., McDonald G.B., Boeckh M. i in., <i>Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant general guidelines for referring physicians</i> , Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance, Version September 26, 2011
<b>Finelli 2009</b>	Finelli, C., Clissa, C., Martinelli, G., Curti, A., Paolini, S., Papayannidis, C., Bosi, C., Vigna, E., Dizdari, A., Parisi, S., Mantovani, I., Stoyanova, M., Lama, B., and Baccarani, M. <i>Iron chelation with deferasirox in myelodysplastic syndromes and myelofibrosis with transfusional iron overload. Retrospective study of 21 patients</i> . <i>Haematologica</i> 94, 198. 2009. <i>Haematologica Journal Office</i> .(abstrakt)
<b>GESMD 2012</b>	Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD), <i>Hematologica. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica</i> , April 2012. <a href="#">h</a>
<b>GMMMG 2011</b>	Greater Manchester Medicines Management Group, <i>Deferasirox (Exjade®) dispersible tablets</i> , July 2011.
<b>HAS 2006</b>	Haute Autorité de Santé, <i>EXJADE 125, 250, 500 mg, dispersible tablets</i> , September 2006.
<b>ISH 2008</b>	Angelucci E, <i>Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders</i> . <i>Haematologica</i> . 2008 May;93(5):741-52.

<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>Junghanss 2011</b>	<i>Junghanss,C., Schlag,R., Gaede,B., Moelle,M., Doerfel,S., Heits,F., Haus,U., Junkes,A., and Leismann,O. Effective and safe deferasirox treatment of patients with various anemia's and transfusional iron-overload in the medical practice: Results from two german observational studies. Blood 118(21). 2011. American Society of Hematology.(abstrakt)</i>
<b>Latagliata 2013</b>	<i>Latagliata,R., Montagna,C., Porrini,R., Leonetti,S.C., Niscola,P., Ciccone,F., Spadea,A., Breccia,M., Rago,A., Spirito,F., Cedrone,M., De,M.M., Montanaro,M., Andriani,A., Bagnato,A., Montefusco,E., Cimino,G., and Alimena,G. Deferasirox in the treatment of iron overload during myeloproliferative neoplasms (MPN). Blood 122(21). 2013. American Society of Hematology.(abstrakt)</i>
<b>MCCN HCNG 2012</b>	<i>Woodcock B., Merseyside and Cheshire Cancer Network Haematology Clinical Network Group, Guidelines for Iron Chelation Therapy In Myelodysplasia (MDS), 2012</i>
<b>MDS ASHO 2008</b>	<i>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.</i>
<b>MDSF 2008</b>	<i>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.</i>
<b>MTRAC 2008</b>	<i>Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee, Deferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload, June 2008.</i>
<b>NCCN 2013</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myelodysplastic Syndromes</i>
<b>NECN 2011</b>	<i>The North of England Cancer Network, wykonane przez Haematology Network Site Specific Group (NSSG), NECN Haematology Cancer Clinical Guidelines,</i>
<b>NETAG 2010</b>	<i>North East Treatment Advisory Group, Deferasirox (Exjade®) for chronic iron overload in patients with haemolytic anaemia, April 2010.</i>
<b>NHS 2010</b>	<i>National Health Services, Clinical Guidelines on the Use of Iron Chelation in Children Receiving Regular Blood Transfusions, Wielka Brytania, 2010</i>
<b>NRGIBMFSJ 2008</b>	<i>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</i>
<b>NTCN 2009</b>	<i>North Trent Cancer Network, Clinical and diagnostic guidelines for haemato-oncology within North Trent, April 2011.</i>
<b>Ontario 2010</b>	<i>Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario Public Drug Programs, Deferasirox, March 2010.</i>
<b>PBAC 2006</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Deferasirox, dispersible tablet, 125 mg, 250 mg and 500 mg, Exjade®, July 2006.</i>
<b>Prescrire 2007</b>	<i>Prescrire International 2007, Deferasirox. For iron overload:only a third-line option. 16 (91) : 196; 2007</i>
<b>PTAC 2010</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Cancer Treatments Subcommittee of PTAC meeting held 19 November 2010: Deferasirox and deferiprone for chronic iron overload, November 2010.</i>
<b>PTHT 2010</b>	<i>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.</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>SMC 2007</b>	<i>Scottish Medicines Consortium, Deferasirox (Exjade®) 125mg, 250mg and 500mg dispersible tablets, January 2007.</i>
<b>SMC 2013</b>	<i>Scottish Medicines Consortium, Deferasirox (Exjade®) 125mg, 250mg and 500mg dispersible tablets, April 2013.</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>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>Nordic MPN</b>	<i>Nordic MPN Group, Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms, 2013</i>

<b>NHS 2013</b>	<i>National Health Services, Algorithm for diagnosis and management of adult myeloproliferative neoplasms (PV, ET, PMF and hypereosinophilic syndromes), 2013</i>
-----------------	---

**Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie:**

<b>FDA 2013</b>	<a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021882s019lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021882s019lbl.pdf</a>
-----------------	---

**Korespondencja**

Lp.	Temat	Nr rejestru	Data pisma
1	Zlecenie MZ w sprawie usunięcia świadczenia	MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13	2013-10-15
2	NFZ - dane	5798	2013-11-13
3	MZ – zgoda na raporty skrócone	MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13	2013-11-05

## 10. Załączniki

**Załącznik 1.** Strategia wyszukiwania i diagram QUORUM

**Załącznik 2.** Opinia ekspercka [REDACTED] do AWA AOTM-DS-4351-5/2013