



Opinia nr 15/2018

z dnia 11 maja 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Exjade (deferasirox) we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD10: D46), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Exjade (deferasirox) we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD10: D46), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii jednakże mając na uwadze fakt, iż powinna być ona stosowana jedynie w przypadku gdy leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie (co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego).

Odnaleziono łącznie 17 badań jednoramiennych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa klinicznej deferazyroksu. Wyniki wskazują, że podanie deferazyroksu zmniejsza zarówno stężenie żelaza w wątrobie jak i poziom ferrytyny (mierzone różnice w stężeniu przed i po podaniu wnioskowanej technologii). Analiza bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczały się między innymi: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wzrost stężenia kreatyniny.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi odnoszącymi się do leczenia stanów nadmiernego obciążenia w zespołach mielodysplastycznych, zaleca się terapię z użyciem deferoksaminy lub deferazyroksu. Deferypron nie jest zwykle zalecany ze względu na niewielkie doświadczenie dotyczące jego stosowania oraz niekorzystny profil toksyczności hematologicznej (możliwość rozwoju granulopenii lub agranulocytozy).

Zgodnie z dokumentem European Medicines Agency podstawowa analiza kluczowego badania dla produktu Exjade, przeprowadzonego u pacjentów z beta-talazemią i obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, nie wykazała kryterium dla hipotezy non-inferiority



pomiędzy deferazyroksiem i deferoksamina. W analizie post-hoc w podgrupie obejmującej pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie wynoszącym ≥ 7 mg Fe/g suchej masy, uzyskano kryterium dla hipotezy non-inferiority. W związku z tym uznano, że skuteczność deferazyroksu została ustalona u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim obciążeniem żelazem, otrzymujących częste transfuzje krwi. Natomiast u pacjentów z innymi niedokrwistościami (np. z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub zespołami mielodysplastycznymi) skuteczność deferazyroksu nie mogła być w sposób wiarygodny ekstrapolowana na podstawie słabych dowodów uzyskanych w badaniu podstawowym, nawet jeśli aktywność obserwowano w badaniu porównawczym. Ponadto szczególne znaczenie miało ryzyko toksyczności nerkowej. Dlatego u tych pacjentów deferazyrokoks był uważany za ważną opcję leczenia drugiej linii, gdy deferoksamina jest przeciwwskazana lub nieodpowiednia.

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, iż ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest możliwy jeśli zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, Prezes Agencji, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii, jedynie w przypadku gdy leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego leku Exjade (deferasirox) we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD10: D46) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, myelodysplastic syndromes) stanowią heterogenną grupę nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia jedno-, dwu- lub trójliniowa (pancytopenia) we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, acute myeloid leukemia).

Część chorych z MDS wymaga przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). Częstość przetoczeń jest różna, od kilku miesięcy do 1–2 tygodni, a pod wpływem przeładowania żelazem po wielokrotnych transfuzjach kkcz może dojść do niewydolności narządów.

Rocznie na świecie około 5 osób na 100 000 zapada na zespoły mielodysplastyczne, przy czym w populacji osób po 60 roku życia zapadalność ta wynosi 20-50 przypadków na 100 000. (Gatterman 2008) MDS diagnozuje się zazwyczaj u osób pomiędzy 60 a 75 rokiem życia. Według danych Polskiego Rejestru Chorych na MDS przetoczeń KKCz wymaga 54% chorych.

Różnorodność obrazu klinicznego i laboratoryjnego doprowadziła do opracowania stratyfikacji prognostycznej pacjentów z MDS, w tym systemu prognostycznego International Prognostic Scoring System (IPSS). W klasyfikacji IPSS cytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, bezwzględną liczbę neutrofilów (ANC, absolute neutrophil count) poniżej $1800 \times 10^6/l$ oraz liczbę płytek krwi poniżej $100\ 000 \times 10^6/l$. U pacjentów z prawidłowym kariotypem szpiku kostnego, obecnością tylko del(5q), tylko del(20q) oraz tylko -Y (70%) rokowanie było względnie dobre, podczas gdy rokowanie pacjentów ze złożonymi nieprawidłowościami (≥ 3 anomalii chromosomowych) lub anomaliami chromosomu 7. (16%) było względnie złe. Rokowanie u pozostałych (14%) pacjentów było pośrednie

Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych w leczeniu stanów nadmiernego obciążenia żelazem w zespołach mielodysplastycznych, prócz omawianej technologii zaleca się terapię z użyciem deferoksaminy. Deferypron nie jest zwykle zalecany ze względu na niewielkie doświadczenie dotyczące jego stosowania oraz niekorzystny profil toksyczności hematologicznej (możliwość rozwoju granulopenii lub agranulocytozy). Jednakże zgodnie z zapisami ChPL Exjade, deferazyroks powinien być stosowany u osób z przeciwwskazaniami do stosowania deferoksaminy w związku z czym nie powinny one stanowić wzajemnie dla siebie alternatywy.

Dodatkowo zgodnie z ustawową definicją ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego EXJADE jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.

Produkt leczniczy EXJADE jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:

- u dzieci z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

Produkt leczniczy EXJADE jest również wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatującej, gdy leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub niewystarczające u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.

Zgodnie ze zleceniem MZ, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Exjade Exjade (deferazyroks) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: „zespoły mielodysplastyczne (ICD10: D46)”, co odpowiada jednemu z wskazań rejestracyjnych produktu Exjade: „jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów: u dorosłych, dzieci i młodzieży z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych”.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Nie odnaleziono badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu. W pierwotnej strategii wyszukiwania przeprowadzonej w 2013 r. w ramach analizy weryfikacyjnej nr AOTM-DS-4351-5/2013 odnaleziono 11

jednoramiennych badań klinicznych oceniających stosowanie deferyazyroksu w populacji pacjentów z MDS: Breccia 2012, Nolte 2013, EPIC 2010, Ghoti 2010, Greenberg 2010, List 2012, Metzgeroth 2009, Porter 2007, Wimazal 2009; EXJANGE 2011, EXTEND 2011. W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego zidentyfikowano dodatkowo 7 badań klinicznych:

- 1 nierandomizowane badanie porównawcze Cermak 2013, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo deferyazyroksu i deferypronu. Mediana czasu trwania chelatacji wynosiła 10,9 miesiąca dla deferypronu i 13,7 miesięcy dla deferyazyroksu (zakres 4-36 miesięcy dla obu leków). Włączono 111 pacjentów
- 6 badań jednoramiennych:
 - Improta 2013 – celem badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności deferyazyroksu w redukcji nadmiaru żelaza oraz zapotrzebowania na transfuzję. Do badania włączono 55 pacjentów, których charakterystykę przedstawia poniższa tabela. Okres leczenia deferyazyroksem wyniósł 24 mies;
 - Kohgo 2015 – celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa deferyazyroksu u pacjentów z nadmiarem żelaza związanym z transfuzją w chorobach innych niż β -talasemia i anemia sierpowata. Dodatkowym celem była ocena skuteczności leku w subpopulacji japońskiej. Okres leczenia wyniósł 1 rok z możliwością uczestniczenia w fazie przedłużonej do 2 lat. Włączono 102 pacjentów;
 - Kim 2015 – celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa deferyazyroksu u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną (AA), zespołem mielodysplastycznym niskiego ryzyka (MDS-LR) oraz zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (MDS-HR)/ostra białaczka szpikową (AML). Do badania włączono 100 pacjentów. Ocenę prowadzono po 1 roku leczenia.
 - GIMEMA MDS0306 (Angelucci E 2014, Efficace F 2014) – celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa deferyazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi. Do badania włączono 152 pacjentów ostateczną ocenę przeprowadzono po 12 miesiącach;
 - Cheong June-Won 2014 – badanie przeprowadzone wśród pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (MDS) lub niedokrwistością aplastyczną (AA). Do badania włączono 96 pacjentów. Ostateczną ocenę przeprowadzono po 12 miesiącach
 - CONIFER (Bruch 2016) – celem badania była ocena bezpieczeństwa i praktyczności klinicznej deferyazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (MDS). Do badania włączono 99 pacjentów. Okres obserwacji obejmował czas od pierwszej wizyty do 2 lat.

Skuteczność kliniczna

Główne wyniki z raportu z 2013 r

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

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

- zmiana stężenia ferrytyny [$\mu\text{g/l}$] (EPIC 2010) – średnia redukcja o -253 (-7 125; 14 145) $\mu\text{g/l}$, względem średniej wartości wyjściowej 2 730 $\mu\text{g/l}$;

- zmiana stężenia ferrytyny [$\mu\text{g/l}$] (Breccia 2012) - mediana redukcji wyniosła -1478 $\mu\text{g/l}$ względem wartości wyjściowej wartości mediany 2 878 $\mu\text{g/l}$;
- zmiana stężenia ferrytyny [%] (List 2012) o średnio -23,2% względem średniej wartości wyjściowej 2 771,5 $\mu\text{g/l}$;
- zmiana stężenia ferrytyny [$\mu\text{g/l}$] u pacjentów stosujących DSX w dawce 20 mg/kg/dzień (Breccia 2012) – mediana redukcji wyniosła -750 $\mu\text{g/l}$ względem wyjściowej wartości mediany 2700 $\mu\text{g/l}$;
- zmiana stężenia ferrytyny [$\mu\text{g/l}$] (Nolte 2013) – średnia redukcja o -762 $\mu\text{g/l}$ względem średniej wartości wyjściowej 2 447 $\mu\text{g/l}$;
- zmiana stężenia ferrytyny [$\mu\text{g/l}$] u pacjentów stosujących DSX w dawce 20 mg/kg/dzień (Nolte 2013) – średnia redukcja o -525 $\mu\text{g/l}$ względem średniej wartości wyjściowej 2 484 $\mu\text{g/l}$;
- zmiana stężenia ferrytyny [$\mu\text{g/l}$] w populacji nie leczonej wcześniej chelatami (Extend) – średnia redukcja o -622 $\mu\text{g/l}$ względem średniej wartości wyjściowej 2 679 $\mu\text{g/l}$;
- zmiana stężenia ferrytyny [$\mu\text{g/l}$] u pacjentów wcześniej nie leczonych terapią chelatującą (Breccia 2012) – mediana redukcji -1130 $\mu\text{g/l}$ względem wyjściowej wartości mediany 2 460 $\mu\text{g/l}$;
- zmiana LIC [mg Fe/g dw] u pacjentów z wyjściowym LIC ≥ 7 mg/g dw, stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień (Porter 2007) – średnia redukcja o -9,9 (5,5), $p < 0,001$;
- zmiana LIC [mg Fe/g dw] (Nolte 2013) - średnia redukcja o -6,4 (9,6) względem średniej wartości wyjściowej wynoszącej 16,8 (8,3) mg/g.

Wyniki aktualizacji

Zgodnie z publikacją Cernak 2013. Spadek stężenia ferrytyny w surowicy o ponad 25% początkowej wartości obserwowano u 40 z 65 pacjentów (61,5%) leczonych deferyazyroksiem w porównaniu do 13 z 48 pacjentów (27,1%) leczonych deferypronem. Znaczną redukcję złogów żelaza ocenianych jako zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy o ponad 50% przed leczeniem osiągnięto u 18 pacjentów w grupie otrzymującej deferyazyroks (27,7%) i u żadnego z pacjentów leczonych deferypronem. Mediana całkowitego przeżycia i przeżycia od rozpoczęcia chelatoterapii wyniosła odpowiednio 91,0 i 34,5 miesięcy dla pacjentów otrzymujących deferypron i 84,0 i 29,0 miesięcy dla grupy deferyazyroksu, różnice między obiema grupami nie były istotne statystycznie. Autorzy publikacji wskazują, że wyniki badań potwierdziły przydatność deferyazyroksu jako skutecznego chelatora żelaza u pacjentów z MDS, deferypron może stanowić alternatywne leczenie tylko u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadmiernym obciążeniem żelazem, u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia deferyazyroksiem (niewydolność nerek, nietolerancja deferyazyroksu).

Zgodnie z wynikami publikacji Improta 2013:

- bazowe średnie przyjęcie żelaza wynosiło 0.31 mg/kg/dzień, a po 24 mies. terapii 0.26 mg/kg/dzień;
- wszyscy pacjenci wykazali znaczną redukcję poziomu żelaza, mierzoną przez poziom ferrytyny
- w surowicy SF odnotowano średni bezwzględny spadek poziomu ferrytyny o $1,679 \pm 209$ ng/ml (zakres 1,250-2,100 ng/ml);
- średnia redukcja poziomu ferrytyny o 71%;
- u 16/55 badanych odnotowano odpowiedź hematologiczną (trwałe zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję ≥ 1 transfuzję na miesiąc po 6 mies. leczenia deferyazyroksiem i utrzymywanie się poprawy po 24 mies. terapii);

- u 16 pacjentów z odpowiedzią hematologiczną bazowe zapotrzebowanie na transfuzję wynosiło 3.3 jednostek/mies., po 6 mies. spadło do 2.0 jednostek/mies., a po 24 mies. do 1.1 jednostki/mies. Dla porównania u pacjentów, którzy nie uzyskali takiej odpowiedzi zapotrzebowanie wynosiło 2.8, 2.7 oraz 2.8 jednostek/mies. odpowiednio na początku, po 6 i 24 mies. badania.

Autorzy publikacji wskazują, że deferyzaryroks jest skuteczny oraz dobrze tolerowany w terapii nadmiaru żelaza u pacjentów z zaburzeniami zależnymi od transfuzji, takimi jak zespół mielodysplastyczny.

Zgodnie z wynikami publikacji Kohgo 2015 odnotowano następujące zmiany:

- bezwzględna zmiana w LIC dla 1 roku w kohorcie z MDS: średnia redukcja -10.0 ± 13.3 (95% CI -16.0; -4.2) mg Fe/g d.w. względem wartości bazowej;
- bezwzględna zmiana w LIC dla 2 roku w kohorcie z MDS: średnia redukcja -11.5 ± 14.3 (95% CI -19.1; -3.9) mg Fe/g d.w. względem wartości bazowej;
- bezwzględna zmiana poziomu ferrytyny dla 1 roku w kohorcie z MDS: średnia redukcja -919 (-5,260; 1,124) ng/ml względem wartości bazowej;
- bezwzględna zmiana poziomu ferrytyny dla 2 roku w kohorcie z MDS: średnia redukcja -1,127 (-9,040; 1,115) ng/ml względem wartości bazowej.

Autorzy publikacji wskazują, że skuteczność i bezpieczeństwo deferyzaryroksu w ciągu 1-rocznego i 2-letniego okresu leczenia były zgodne z wynikami poprzednich badań w tym aspekcie. Wyniki wskazują, że lek jest skutecznym i dobrze tolerowanym doustnym chelatorem żelaza w leczeniu nadmiaru żelaza związanego z transfuzją w chorobie MDS, AA i innych rzadkich niedokrwistościach.

Zgodnie z wynikami publikacji Kim 2015:

- bezwzględna zmiana poziomu ferrytyny w podgrupie MDS-LR: mediana redukcji – 647 (-3040; 1869) ng/ml względem wartości bazowej, $p=0.007$;
- bezwzględna zmiana poziomu ferrytyny w podgrupie MDS-HR/AML: mediana redukcji – 552 (-2899; 5451) ng/ml względem wartości bazowej, $p=0.482$;
- bezwzględna zmiana poziomu labilnego żelaza w osoczu (LPI, ang. labile plasma iron) w podgrupie MDS-LR: średnia zmiana o -0.21 (-1.6 ; 0.2) $\mu\text{mol/l}$ względem wartości wyjściowej, $p=0.203$;
- bezwzględna zmiana poziomu labilnego żelaza w osoczu (LPI, ang. labile plasma iron) w podgrupie MDS-HR/AML: średnia zmiana o -0.30 (-2.6 ; 0.1) $\mu\text{mol/l}$ względem wartości wyjściowej, $p=0.243$;
- bezwzględna zmiana wysycenia transferyny w podgrupie MDS-LR: mediana redukcji o 10.0% (-57.4 ; 52.2%), $p=0.374$;
- bezwzględna zmiana wysycenia transferyny w podgrupie MDS-HR/AML: mediana redukcji o 27.6% (-69.4 ; 20.8%), $p=0.002$.

Autorzy publikacji wskazują, że deferyzaryroks obniża poziom ferrytyny oraz labilnego żelaza w osoczu u pacjentów z nadmiarem żelaza zależnym od transfuzji. Mimo wysokiego odsetka żołądkowo-jelitowych działań ubocznych, lek był dobrze tolerowany we wszystkich podgrupach.

Zgodnie z wynikami badania GIMEMA MDS0306 (Angelucci 2014, Efficace 2014) mediana poziomu ferrytyny w surowicy istotnie statystycznie spadła z 1966 ng/ml do 1475 ng/ml. Skumulowana częstość braku transfuzji przez okres 3 miesięcy skorygowana o śmierć i progresję choroby, wynosiła 2,6%, 12,3%, oraz 15,5% po odpowiednio 6, 9 i 12 miesiącach. Nie wykazano istotnych statystycznie zmian w czasie stwierdzono dla skal: ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowanie fizyczne i zmęczenie. Również bez istotnych statystycznie zmian w zakresie: zaparcie, biegunki oraz nudności

i wymioty. Poziomy ferrytyny w surowicy nie były powiązane z wynikami HRQOL. Wyższe nasilenie bólu zgłaszane przez pacjentów powiązane było niezależnym czynnikiem predykcyjnym wcześniejszego osiągnięcia braku transfuzji w okresie 3 miesięcy HR 1,032 (99% CI: 1,004-1,060).

Autorzy publikacji wskazują, że leczenie deferyazyroksiem pacjentów poddawanych transfuzjom z MDS było umiarkowanie dobrze tolerowane i skuteczne w obniżaniu poziomu ferrytyny w surowicy. Zaobserwowano odpowiedź hematologiczną, a w podgrupie pacjentów uzyskano brak transfuzji okresie 3 miesięcy. Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQOL) u pacjentów poddawanych transfuzji z MDS otrzymujących leczenie deferyazyroksiem pozostaje stabilne w czasie.

Zgodnie z wynikami badania Cheong June-Won 2014 pod koniec badania poziom S-ferrytyny istotnie statystycznie zmniejszył się u pacjentów z MDS. Poziom stężenie żelaza w wątrobie (LIC) był również znacznie zmniejszony o więcej niż 6,7 mg Fe / g suchej masy od wartości wyjściowych w populacji per protocol. Poziom hemoglobiny i liczba płytek krwi istotnie wzrosły w porównaniu do wartości wyjściowych dla pacjentów wykazujących znaczną anemię lub małopłytkowość.

Autorzy publikacji wskazują, że deferyazyroks jest dobrze tolerowany i skuteczny w zmniejszaniu poziomu S-ferrytyny i LIC u pacjentów z MDS i AA z objawami obciążenia żelazem w wyniki transfuzji. Ponadto zaobserwowano pozytywny wpływ deferyazyroksu na parametry hematologiczne i funkcje wątroby.

Zgodnie z wynikami badania CONIFER (Bruch 2016) stratyfikacja poziomów ferrytyny w surowicy za pomocą dawki deferyazyroksu, wykazała zmniejszenie poziomu ferrytyny przy większych dawkach deferyazyroksu, ale nie wykazała zmniejszenia poziomu ferrytyny przy niższych dawkach (<15 mg / kg vs. ≥ 15 mg / kg i <20 mg / kg vs. ≥ 20 mg / kg). U większości pacjentów (81%) wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, przy czym najczęstszym było zmniejszenie klirensu kreatyniny nerek.

Autorzy publikacji wskazują, że wyższe dawki (> 15 mg /kg) deferyazyroksu skutecznie i bezpiecznie obniżały poziom ferrytyny w surowicy u pacjentów z MDS z objawami obciążenia żelazem w wyniki transfuzji.

Bezpieczeństwo

Główne wyniki z raportu z 2013 r.

W badaniach EPIC 2010 (publikacja Cappellini 2010), EXJANGE 2011 (publikacja Gattermann 2011), EXTEND 2011 (publikacja Gattermann 2011) i Greenberg 2010 działania niepożądane związane z interwencją w czasie 52 tygodni wystąpiły u odpowiednio 66,3%, 40,9%, 34,1% i 83,3% chorych z MDS. Ciężkie działania niepożądane związane z interwencją odnotowano u około 4% chorych w każdym z wymienionych badań. Nie zaobserwowano śmiertelnych lub zagrażających życiu działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią.

Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem w czasie 52 tygodni obserwowano dodatkowo u 29,6% i 41,7% chorych z MDS, odpowiednio w badaniach EPIC 2010 (publikacja Gattermann 2010) i Greenberg 2010. W badaniu Ghoti 2010 zdarzenia niepożądane w czasie 13 tygodni wystąpiły u 10 z 19 chorych.

Wyniki aktualizacji

W badaniu Cernak 2013 częstość występowania działań niepożądanych była podobna zarówno w grupie pacjentów stosujących deferypron, jak i deferyazyroks. Najczęstszym powikłaniem leczenia były objawy żołądkowo-jelitowe. Zmniejszoną liczbę granocytocytów (NS <0,5 × 10⁹ / l) obserwowano u 5 pacjentów (9%), a agranulocytoza (NS <0,1 × 10⁹ / l) występowała u 2 z 48 pacjentów (4%) leczonych deferypronem. We wszystkich przypadkach granulocytopenii lub agranulocytozy przerwano podawanie deferypronu, a pacjenci byli leczeni G-CSF oraz otrzymywali profilaktykę przeciwdrobnoustrojową i przeciwgrzybiczą. Trzynastu pacjentów musiało przejść z początkowego leczenia deferypronem na deferyazyroks ze względu na niską skuteczność i nietolerancję leku (7

pacjentów) lub granulocytopenię związaną z przyjmowaniem deferypronu (6 pacjentów). Czterech pacjentów musiało przejść z grupy deferazyroksu do deferypronu z powodu toksyczności nerek (2 pacjentów) lub nietolerancji leku (2 pacjentów).

W badaniu Improta 2013 zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 34 pacjentów (61,8%); wszystkie z nich były stopnia 1-2 i nie wiązały się z przerwaniem terapii; do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: biegunka (27%), nudności (18%), wysypka (14,5%) i ból głowy (14,5%); nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w czynności nerek i wątroby.

W badaniu Kohgo 2015 bez względu na przyczynę, zdarzenia niepożądane odnotowano u 95.1% badanych; najczęściej występującymi były: gorączka (30.4%) i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (29.4%) i występowały one częściej w kohorcie pacjentów z MDS i AA. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem zaobserwowano u 63.7% pacjentów, w tym najczęściej był to wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (23.5%) – z najwyższym odsetkiem u badanych z MDS. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 45.1% pacjentów, w tym 9.8% były potencjalnie związane z leczeniem oraz były porównywalne między badanymi grupami. Do najczęściej występujących (>5%) zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem w grupie z MDS należały m.in.: wzrost stężenia kreatyniny, wysypka, osłabienie lub zaburzenie czynności wątroby, biegunka, nudności.

W badaniu Kim 2015 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 39/100 pacjentów, w tym 11/33 z MDS-LR oraz 18/27 z MDS-HR/AML; wśród wszystkich zdarzeń 24 były 1-2 stopnia, a 15 to zdarzenia 3-4 stopnia; do najczęściej występujących należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (16%), tj. biegunka (4%), nudności (6%), wymioty (1%), niestrawność (1%) oraz dyskomfort w obrębie jamy brzusznej (4%); leczenie przerwało 11% badanych.

W badaniu GIMEMA MDS0306 (Angelucci 2014, Efficace 2014) wśród 84 pacjentów, którzy przerwali leczenie deferazyroksem, 22 zmarło podczas badania, a 28 wycofało się z powodu zdarzeń niepożądanych. Czternaście zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wystąpiło u 11 pacjentów, podczas gdy nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych związanych z lekiem o stopniu 4 lub 5. Istotne ryzyko związane z rezygnacją było przy: wyższym poziomie bazowym ferrytyny, wyższym wskaźniku MDS-Specific Comorbidity Index i krótszym odstępem od diagnozy do włączenia.

W badaniu CONIFER u większości pacjentów (81%) wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, przy czym najczęstszym było zmniejszenie klirensu kreatyniny nerek.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Exjade do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas przewlekłego leczenia deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i dzieci w prowadzonych badaniach klinicznych, należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha) oraz wysypka skórna. Biegunka jest obserwowana częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Reakcje te zależą od dawki, są głównie łagodne do umiarkowanych, zwykle przemijające i w większości ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia.

W czasie badań klinicznych u około 36% pacjentów występowało zależne od dawki zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, chociaż w większości przypadków mieściło się ono w granicach normy. Zarówno u dzieci i młodzieży, jak i u dorosłych pacjentów z talasemią beta i obciążeniem żelazem obserwowano zmniejszenie średniego klirensu kreatyniny w pierwszym roku leczenia, istnieją jednak dowody świadczące o braku dalszego zmniejszania się klirensu kreatyniny w kolejnych latach leczenia. Zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zaleca się stosowanie schematów monitorowania parametrów czynności nerek i wątroby dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. Zaburzenia słuchu (pogorszenie słyszenia) i wzroku (zmętnienie soczewki) występują niezbyt często i również zaleca się coroczne badania.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksycznorozpływna naskórka (TEN) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), były zgłaszane po zastosowaniu produktu leczniczego EXJADE.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP)) we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym.

Podstawowa analiza kluczowego badania przeprowadzonego u pacjentów z beta-talasemią i obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi nie wykazała kryterium dla hipotezy non-inferiority pomiędzy deferazyroksu i deferoksaminy. W analizie post-hoc w podgrupie obejmującej pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie wynoszącym ≥ 7 mg Fe/g suchej masy, uzyskano kryterium dla hipotezy non-inferiority. W związku z tym uznano, że skuteczność deferazyroksu została ustalona u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim obciążeniem żelazem, otrzymujących częste transfuzje krwi.

U pacjentów z innymi niedokrwistościami (np. z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub zespołami mielodysplastycznymi) skuteczność deferazyroksu nie mogła być w sposób wiarygodny ekstrapolowana na podstawie słabych dowodów uzyskanych w badaniu podstawowym, nawet jeśli aktywność obserwowano w badaniu porównawczym. Ponadto szczególne znaczenie miało ryzyko toksyczności nerkowej. Dlatego u tych pacjentów deferazyrokoks był uważany za ważną opcję leczenia drugiej linii, gdy deferoksamina jest przeciwwskazana lub nieodpowiednia. To samo wskazanie (gdy deferoksamina jest przeciwwskazana lub niewystarczająca) było również zalecane u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, ze względu na małą liczbę pacjentów pediatrycznych włączonych do badań klinicznych oraz znaczenie długoterminowej ochrony nefrologicznej w tej populacji.

W oparciu o tę ocenę CHMP zarekomendował stosowanie deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem ze względu na częste transfuzje krwi (≥ 7 ml/kg/na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych. W innych podgrupach, takich jak pacjenci z innymi niedokrwistościami, pacjenci w wieku od 2 do 5 lat oraz pacjenci z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (< 7 ml / kg / na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych), CHMP rekomenduje stosowanie deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem z powodu transfuzji krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie.

Ograniczenia analizy

Ograniczenia analizy stanowią:

- brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących deferazyroks z innym schematem w populacji pacjentów MDS;
- jedyne zidentyfikowane badanie porównawcze (Cermak 2013) dotyczy porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z deferypronem, który nie jest zarejestrowany w leczeniu MDS. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego były próbami jednoramiennymi;
- w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, stosowanie deferazyroksu nie było ograniczone do leczenia u pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie deferoksaminy. Zgodnie z zapisami ChPL, stosowanie produktu leczniczego Exjade jest wskazane w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, u pacjentów, u których leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie;
- wyniki skuteczności deferazyroksu dla populacji MDS wysokiego ryzyka w badaniu Kim 2015, zostały przedstawione łącznie z wynikami pacjentów z AML.

Ocena konkurencyjności cenowej

Tak jak wskazano w akapicie odnoszącym się do technologii alternatywnych, nie zidentyfikowano komparatora dla deferazyroksu.

Wniosek o ratunkowy dostęp do technologii lekowej Exjade (deferazyroks) nie zawiera szczegółowego opisu dawkowania deferazyroksu zależnego od masy ciała chorych. W części wniosku dotyczącej informacji o wnioskowanej technologii uwzględniono moc tabletki (500 mg deferazyroksu) oraz częstość dawkowania (3 tabletki na dobę przez 28 dni). Przy założeniu średniej masy ciała pacjenta jako 50 kg, dawkowanie deferazyroksu przyjęte z założeniami z wniosku MZ wyniesie 30 mg/kg mc. na dobę, a więc zgodnie z zapisami ChPL.

Uwzględniając powyższe:

- koszt deferazyroksu na 1 pacjenta według zlecenia MZ - 1 cykl wynosi [REDACTED]
- koszt na 1 pacjenta według zlecenia MZ - 3 cykle wynosi [REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby deferazyroks przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) wynosi 350 pacjentów (dane te określone zostały na podstawie analizy wpływu na system ochrony zdrowia dot. wniosku o objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.”).

Populację docelową w analizie stanowią chorzy na przewlekłe obciążenie żelazem. Jest ono powikłaniem towarzyszącym chorobom, których terapia wymaga regularnych przetoczeń krwi, w tym m.in. zespołom mielodysplastycznym. Szacunkowe dane dotyczące obecnej populacji dorosłych chorych na zespoły mielodysplastyczne, wymagających przewlekłych przetoczeń krwi, a w konsekwencji tego leczenia obciążenia żelazem oszacowano na 350 pacjentów.

Uwzględniając maksymalną liczbę pacjentów, którzy mogliby otrzymać wnioskowaną technologię ([REDACTED] pacjentów), całkowity koszt leczenia (przy schemacie składającym się z 3 cykli) wyniesie [REDACTED] PLN, natomiast roczny koszt leczenia deferazyroksem wyniesie [REDACTED] PLN.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak danych odnośnie rzeczywistej liczebności populacji docelowej. Wartość przedstawiona powyżej może być przeszacowana ze względu na fakt, że zgodnie z zapisami ChPL, leczenie deferazyroksem powinno objąć tylko pacjentów, u których terapia deferoksaminy jest przeciwwskazana lub nieodpowiednia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu zespołów mielodysplastycznych u dorosłych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014;
- British Journal of Haematology (BJH) 2014.

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych w leczeniu stanów nadmiernego obciążenia w zespołach mielodysplastycznych, zaleca się terapię z użyciem deferoksaminy lub deferazyroksu. Deferypron nie jest zwykle zalecany ze względu na niewielkie doświadczenie dotyczące jego stosowania oraz niekorzystny profil toksyczności hematologicznej (możliwość rozwoju granulopenii lub agranulocytozy).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.04.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1839.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Exjade (deferasirox) we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD10: D46), w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 101/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Exjade (deferasirox) we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD10: 46)) oraz raportu nr OT.422.13.2018 S Exjade (deferasirox) we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD10: 46) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych