



## **Rekomendacja nr 120/2018**

**z dnia 23 listopada 2018 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Ferriprox (deferipronum), we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ferriprox (deferipronum), tabletki á 500 mg, we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, opinia eksperta klinicznego oraz przewidywane niskie wydatki płatnika publicznego związane z refundacją Ferriprox, uzasadniają finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa deferypronu w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną neurodegeneracją z akumulacją żelaza przeprowadzono w oparciu o jednoramienne badania pilotażowe (Rohani 2017, Cossuu 2014, Abruzzese 2011, Zorzi 2011).

Wyniki badania Rohani 2017 wskazują, że deferypron może być związany z poprawą neurologiczną. Dane z 4-letniej obserwacji wskazują na bezpieczeństwo stosowania deferypronu jako chelatora żelaza w NBIA.

W ramach badania Abruzzese 2011 i jego kontynuacji Cossuu 2014 zaobserwowano stabilizację kliniczną u większości pacjentów, co może sugerować, że deferypron może być opcją terapeutyczną w leczeniu objawów neurologicznych związanych z neurodegeneracją z akumulacją żelaza, szczególnie u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium choroby. Autorzy badań wskazują na bezpieczeństwo i tolerancję stosowania deferypronu, a także na efektywność leczenia objawów neurodegeneracji z akumulacją żelaza.

Natomiast wyniki publikacji Zorzi 2011 wykazały istotną statystycznie różnicę w zakresie zmniejszenia zawartości żelaza w gałkach błędnymi.



W interpretacji wyników analizy klinicznej należy wziąć pod uwagę fakt, że włączono do niej badania nisko sklasyfikowane w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych oraz z małą liczebnością populacji badanej. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści terapeutyczne wśród pacjentów.

Ekspert wskazuje na zasadność finansowania produktu leczniczego Ferriprox, podkreślając, że aktualnie nie ma żadnej możliwości leczenia NBIA, poza leczeniem objawowym, a oceniana technologia medyczna zmniejsza stopień gromadzenia żelaza w mózgu, co spowalnia proces chorobowy.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ferriprox (deferipronum), tabletki á 500 mg, we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Neurodegeneracja z akumulacją żelaza (ang. *neurodegeneration with brain iron accumulation*; NBIA) to szeroka grupa chorób, głównie pozapiramidowych, charakteryzujących się nadmiernym odkładaniem żelaza w mózgu (głównie w jądrach podkorowych: gałkach białych, części siateczkowatej istoty czarnej, prążkowiach oraz jądrach zębatych mózdzku). Wszystkie dotychczas opisane zespoły NBIA są dziedziczone autosomalnie recesywnie. Ze względu na dominujące objawy jest przeważnie klasyfikowana jako choroba neurologiczna. Neurozwyrodnienie związane z kinazą pantotenianu (ang. *panthotate kinase associated neurodegeneration*, PKAN) jest najczęstszym zespołem NBIA (>50% przypadków). Jego przyczyną jest mutacja w genie kodującym kinazę pantotenianu 2 (PANK2) znajdującym się na chromosomie 20p13. Enzym ten bierze udział w biosyntezie koenzymu A niezbędnego do metabolizmu kwasów tłuszczowych, syntezy lipidów ważnych dla stabilności błon komórkowych oraz procesów beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Konsekwencją jego braku są zaburzenia energetyczne komórek, zwiększenie produkcji wolnych rodników, odkładanie się L-cysteiny chelatującej żelazo.

Pierwsze objawy, w zależności od typu NBIA, mogą pojawić się w dzieciństwie do nawet 4 dekady życia. W obrazie klinicznym wyróżnia się:

- postaci klasyczną - pierwsze objawy występują przed 6. rokiem życia (90%), dominuje sztywność mięśniowa, pierwszymi objawami mogą być zaburzenia chodu, „niezdarność” ruchów, stopniowo rozwija się ciężka dystonia uogólniona, poza tym stwierdza się zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz akantocyty w rozmazie krwi;
- postaci późnodziecięcej - rozwijają się w 2. dekadzie życia (13-14. R.ż.), zwykle pierwszymi objawami są zaburzenia mowy (dysartria, palilalia) oraz zaburzenia psychiczne (labilność emocjonalna, porywczność, zaburzenia agresywne), zaburzenia ruchowe są mniej nasilone, jednak na skutek zespołu pozapiramidowo-piramidowego dochodzi do utraty możliwości chodzenia w ciągu 15-40 lat;
- postaci atypowej – występują w wieku dorosłym (>20 r.ż.), cechują się przedłużonym przebiegiem oraz szerokim spektrum ruchów mimowolnych (ale dystonia jest wiodącym objawem), występują bardzo rzadko.

W przypadku osób z klasyczną postacią choroby okres przeżycia może wynosić od jednego do kilku lat. U większości pacjentów z postacią atypową, choroba postępuje powoli przez kilka, a nawet kilkadziesiąt lat.

Szacowana częstość występowania NBIA wynosi 1-3 na 1 000 000. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce na PKAN choruje ok. 30.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na leczenie objawowe PKAN. W terapii pierwszego rzutu zaleca się stosowanie triheksyfenidylu, klonazepamu i baklofenu. Dodatkowo rekomendacje wskazują, że w zależności od objawów stosuje się kwas pantotenowy, leczenie neurochirurgiczne (głęboka stymulacja mózgu, DBS, ang. *deep brain stimulation*), leki chelatujące żelazo, a w przypadku ciężkiej postaci dystonii opornej na leczenie - operacje stereotaktyczne: talamotomia lub palidotomia.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie istnieją alternatywne technologie medyczne wobec ocenianej technologii (deferypron).

Należy wskazać, że ta sama substancja czynna co oceniana zawiera się również w innym produkcie leczniczym - leku generycznym Deferiprone Lipomed (deferypron) tabletki powlekane à 500 mg, który został zarejestrowany przez EMA w leczeniu nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią typu major.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Ferriprox, tabletki powlekane à 500 mg jest lekiem zawierającym substancję czynną deferypron (3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyn-4-on), która łączy się z jonami żelaza w stosunku molowym 3:1. Dzięki temu zmniejsza stężenie żelaza we krwi oraz zapobiega jego odkładaniu się w tkankach.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Ferriprox wskazany jest:

- w leczeniu nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującym jest niewystarczające lub istnieją ku niemu przeciwwskazania;
- w leczeniu pacjentów z talasemią typu major, u których monoterapia innym środkiem chelatującym żelazo jest nieskuteczna lub gdy zapobieganie zagrażającym życiu skutkom przeładowania żelazem (głównie przeładowania mięśnia sercowego) lub ich leczenie uzasadnia szybką lub intensywną korektę.

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu oparto na następujących dowodach:

- Rohani 2017 – jednoramienne badanie pilotażowe, w ramach którego pacjenci otrzymywali deferypron 30 mg/kg m.c./dzień. Do badania włączono 7 pacjentów z PKAN, jednak po 12

miesiącach wyłączono 2 pacjentów (z powodu ciężkiej dystonii lub z powodu ciężkiej anemii i leukopenii). Okres obserwacji wynosił 18 miesięcy;

- Cossu 2014 (NCT 00907283) – międzynarodowe, jednoramienne badanie pilotażowe II fazy, będące wydłużonym okresem obserwacji pacjentów z publikacji Abruzzese 2011. Pacjenci otrzymywali deferypron 15 mg/kg m.c. dwa razy dziennie. Do badania włączono 6 pacjentów, w tym 5 otrzymywało deferypron przez 4 lata, natomiast 1 pacjent otrzymywał lek przez 3 lata. Okres obserwacji to 48 miesięcy;
- Abruzzese 2011 (NCT 00907283) – międzynarodowe, jednoramienne badanie pilotażowe II fazy. Do badania włączono 6 pacjentów NBIA, w tym 5 pacjentów z genetycznie potwierdzoną PKAN, którzy otrzymywali deferypron w dawce 30 mg/ kg m.c. dziennie. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.
- Zorzi 2011 – jednoramienne badanie pilotażowe II fazy. Do badania włączono 10 pacjentów, jednak jednego wykluczono po 4 miesiącach ze względu na odmowę przeprowadzenia badania MRI. Pacjenci otrzymywali deferypron w dawce 25 mg/kg m.c. /dzień w dwóch podzielonych dawkach. Okres obserwacji to 6 miesięcy.

Skale wykorzystywane w ocenie skuteczności:

- skala UPDRS (ang. *Unified Parkinson's disease rating scale*) - Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona stosowana do oceny nasilenia objawów choroby w zakresie czterech komponentów: stan intelektualny i zaburzenia nastroju (komponent I), aktywności życia codziennego (komponent II), funkcje motoryczne (komponent III), powikłania leczenia (komponent IV). Podstawą oceny jest redukcja punktów względem wartości początkowych;
- Skala UDSR (ang. *Unified Dystonia Rating Scale*) - Ujednolicona Skala Oceny Dystonii, wykorzystywana do oceny nasilenia objawów dystonii obejmuje czas trwania i nasilenie w określonych obszarach ciała m.in: oko, powieka, dolna szczęka, krtań, szczęka, szyja, ramiona itd.;
- Skala BFMDRS (ang. *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale*) - ocena nasilenia odczuwanych objawów dystonii;
- SF-36 (ang. *The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey*) - kwestionariusz SF-36 jest narzędziem ogólnym do pomiaru zależnej od stanu zdrowia jakości życia; składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Dodatkowo oceniany jest stan zdrowia w porównaniu ze stanem sprzed roku.

### Skuteczność

Wyniki badania Rohani 2017 wykazały, że:

- ocena objawów i motoryki na podstawie skal BFM oraz UPDRS wskazywała na poprawę kliniczną u 4 pacjentów, w ciągu 12 miesięcy leczenia. Poprawa ta była znaczna u 1 pacjenta, zaś u 3 umiarkowana. W ciągu następnych 6 miesięcy obserwacji nie odnotowano żadnych zmian;
- u jednego pacjenta, u którego nie zaobserwowano widocznych zmian w zakresie objawów w pierwszych 12 miesiącach, odnotowano pogorszenie wyników w ciągu kolejnych 6 miesięcy;
- u wszystkich pacjentów odnotowano redukcję poziomu żelaza w gałkach błędnym w MR (ang. *magnetic resonance*).

Wyniki rezonansu magnetycznego (MR) przeprowadzonego w ramach badania Abruzzese 2011 wykazały istotny spadek poziomu żelaza u 2 pacjentów, w tym u jednego z PKAN. Ponadto ocena neurologiczna na podstawie skal UDRS, UPDRS i nagrań wideo wskazała poprawę u 3 pacjentów (w tym u 2 z PKAN).

Natomiast w ramach badania Cossu 2014, będącego przedłużeniem badania Abruzzese 2011, odnotowano stabilizację objawów motorycznych, ocenianych na podstawie skal UDRS, UPDRS oraz nagrań wideo, u 5 z 6 pacjentów. U tych pacjentów wykazano także redukcję poziomu żelaza w gałkach błędnych, potwierdzoną badaniem MRI. U jednego pacjenta odnotowano pogorszenie w zakresie objawów motorycznych oraz wzrost poziomu żelaza w mózgu.

Wyniki w zakresie skuteczności ocenianej technologii w badaniu Zorzi 2011 wykazały istotną statystycznie różnicę w zakresie zmniejszenia zawartości żelaza w gałkach błędnych w MR wskutek stosowania deferypronu przez 6 miesięcy (mediana redukcji wynosiła 30%) - MRI=57,28 ms vs. średnia wartość z wcześniejszych obserwacji MRI=26,05 ms. Ponadto w ramach badania nie odnotowano istotnie statystycznie zmian w zakresie jakości życia i sprawności, ocenianych za pomocą skal BFMDRS i SF-36.

### *Bezpieczeństwo*

W ramach badania Abruzzese 2011 nie odnotowano istotnych hematologicznych lub neurologicznych zdarzeń niepożądanych.

Wnioski autorów badania Cossu 2014 wskazują na bezpieczeństwo stosowania deferypronu jako chelatora żelaza w NBIA.

Badania Rohani 2017 oraz Zorzi 2011 nie oceniały bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku zawierającego deferypron.

W ChPL Ferriprox wskazano, że najpoważniejszym działaniem niepożądanym odnotowanym w badaniach klinicznych z zastosowaniem deferypronu była agranulocytoza, określana jako bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosząca poniżej  $0,5 \times 10^9/l$ , która wystąpiła u około 1% pacjentów. Lżejsze przypadki neutropenii stwierdzano u około 5% pacjentów. Natomiast najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, bóle brzucha i przebarwienie moczu, które odnotowano u ponad 10% pacjentów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Ferriprox na podstawie ChPL Ferriprox wskazują, że badania kliniczne wykazały, że deferypron powoduje neutropenię, w tym agranulocytozę. Wskazano, że należy oznaczać liczbę granulocytów obojętnochłonnych co tydzień, co powoduje skuteczne rozpoznawanie przypadków neutropenii i agranulocytozy. Neutropenia i agranulocytoza ustępowały po odstawieniu deferypronu.

Należy wskazać, że bezpieczeństwo leku sprawdzano w populacji pacjentów z talasemią.

### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest rodzaj dostępnych dowodów naukowych:

- odnalezione dowody naukowe są klasyfikowane na niskich poziomach hierarchii doniesień naukowych (stanowią próby jednoramienne II fazy). Jednocześnie należy mieć na względzie cel II fazy badań klinicznych – na tym etapie określa się przede wszystkim dawkowanie produktu

lecniczego poprzez dogłębne zbadanie jego farmakokinetyki i związku pomiędzy dawką a efektem działania substancji. Jednocześnie weryfikuje się również czy lek działa w określonej grupie chorych oraz czy jest dla nich bezpieczny. Warto podkreślić, że badania Rohani 2017 oraz Zorzi 2011 nie oceniały bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

- badania dotyczą małej grupy uczestników, co istotnie ogranicza możliwość uogólniania wniosków na ich podstawie. Należy jednak mieć na uwadze, że NBIA jest chorobą rzadką.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Ferriprox wskazują, że w latach 2016-2018 sprowadzono łącznie 100 opakowań:

- w 2016 r. - 12 opakowań produktu Ferriprox dla dwóch pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 19 281,48 zł brutto;
- w 2017 r. – 36 opakowań produktu Ferriprox dla czterech pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 57 844,44 zł brutto;
- w I-VII.2018 r. – 52 opakowania produktu Ferriprox dla pięciu pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 83 553,08 zł brutto.

Na podstawie danych dotyczących kwot refundacji produktu leczniczego Ferriprox udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, oszacowano, że roczny koszt terapii dla jednego pacjenta wynosi od ok. 9 640,74 zł brutto do ok. 16 710,62 zł brutto.

### *Ograniczenia analizy*

Z uwagi na konieczność indywidualnego dawkowania ocenianego produktu leczniczego, ściśle zależnego od masy ciała pacjenta, przedstawione powyżej oszacowania mają charakter poglądowy i należy je traktować z ostrożnością.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia, w latach 2016-2018 wydatki związane z refundacją ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu wyniosły z perspektywy wspólnej ok. 160 679,23 zł, a z perspektywy NFZ ok. 160 359,23 zł (przy założeniu, że zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej pacjent ponosi koszt w wysokości opłaty ryczałtowej (3,20 PLN) za każde zrefundowane opakowanie leku).

Brak danych dotyczących przyszłej wielkości populacji docelowej stosującej Ferriprox skutkuje brakiem możliwości oszacowania wydatków ponoszonych na refundację ocenianej technologii lekowej w kolejnych latach.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono jedną publikację Hogarth 2017 stanowiącą konsensus postępowania w diagnostyce i leczeniu PKAN.

Zgodnie z rekomendacjami Hogarth 2017 w leczeniu PKAN zaleca się stosowanie suplementacji witaminy B5 (kwas pantotenowy), środków chelatujących żelazo, w tym deferypron oraz leczenie ukierunkowane na zmniejszenie poszczególnych objawów choroby:

- w terapii pierwszego rzutu - triheksyfenidyl, klonazepam i baklofen;
- leczenie neurochirurgiczne (głęboka stymulacja mózgu);
- w przypadku ciężkiej postaci dystonii odpornej na leczenie – operacje stereotaktyczne: talamotomia lub palidotomia.

Ponadto wytyczne nie zalecają stosowania leków dopaminergicznych jako leków pierwszego rzutu w zapobieganiu objawom PKAN.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych ocenianego produktu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.06.2018. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3235.2018.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu: Ferriprox (deferypron), tabletki powlekane à 500 mg, we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po otrzymaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 122/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ferriprox (deferipronum) we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ferriprox (deferipronum) we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu;
2. Raport nr OT.4311.30.2018 „Ferriprox (deferypron), tabletki powlekane à 500 mg we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację” z dn. 14 listopada 2018 r.