



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ferriprox (deferypron)
tabletki powlekane à 500 mg
we wskazaniu neurodegeneracja
z odkładaniem żelaza w mózgu

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.30.2018

Data ukończenia: 14 listopada 2018

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BFMDRS	Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale - ocena nasilenia odczuwanych objawów dystonii
BPAN	Neurodegeneracja związana z białkiem beta (ang. Beta-propeller Protein-Associated Neurodegeneration)
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (ang. best supportive care)
DBS	Głęboka stymulacja mózgu (ang. deep brain stimulation)
DFP	Deferypron
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MPAN	Neurodegeneracja związana z białkiem błony mitochondrialnej (ang. Mitochondrial-membrane Protein-Associated Neurodegeneration)
MR	Rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance),
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBIA	Neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu (ang. neurodegeneration with brain iron accumulation)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PKAN	Neurozwyrodnienie związane z kinazą pantotenu (ang. panthotate kinase associated neurodegeneration)
Skala SF-36	The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey; skala oceny jakości życia
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 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.)
UDRS	Unified Dystonia Rating Scale - Ujednolicona Skala Oceny Dystonii
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale - Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Liczebność populacji wnioskowanej.....	7
3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	7
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	8
4.1. Technologia oceniana – opis	8
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	9
5. Opinie ekspertów klinicznych	9
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego	10
6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego	10
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	11
7. Wskazanie dowodów naukowych	11
7.1. Opis metodyki.....	11
7.2. Opis włączonych badań	12
7.3. Wyniki.....	13
7.3.1. Przeglądy systematyczne	13
7.3.2. Badania pierwotne	13
7.3.2.1. Analiza skuteczności.....	13
7.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	15
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	17
9. Kluczowe informacje i wnioski	18
10. Źródła.....	20
11. Załączniki.....	21
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	21
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	22

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i>	2018-08-10
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.3092.2018.SK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Ferriprox (deferipronum), tabletki powlekane à 500 mg; we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2017 r., poz. 2211z późn. zm.).

Typ zlecenia: 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.).

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Analizowana technologia medyczna:

- Ferriprox (deferipronum), tabletki powlekane à 500 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- Neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.07.2018 r., znak: PLD.46434.3092.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 08.08.2018 r.) Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ferriprox (deferypronum), tabletki powlekane à 500 mg we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

3. Problem zdrowotny

Definicja

Neurodegeneracja z akumulacją żelaza (NBIA) to szeroka grupa chorób, głównie pozapiramidowych (ale nie tylko), charakteryzujących się nadmiernym odkładaniem żelaza w mózgu (głównie w jądrach podkorowych: gałkach białych, części siateczkowatej istoty czarnej, prążkowiach oraz jądrach zębatych mózdzku). Przeważnie, jest uważana za chorobę neurologiczną (ze względu na takie objawy, jak: różne zespoły pozapiramidowe, zanik nerwu II, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, neuropatie, otępienie i inne), chociaż w niektórych zespołach (aceruloplazminemia i neuroferrytynopatia) występują również objawy ogólnoustrojowe – cukrzyca czy marskość wątroby. Objawy choroby zależnie od typu NBIA mogą się rozpoczynać w różnym wieku (od dzieciństwa do nawet 4 dekady życia), a podejrzenie NBIA najczęściej jest wysuwane po badaniu rezonansu magnetycznego (MR), w którym w sekwencji T2 stwierdza się hipointensywne zmiany w jądrach podkorowych odpowiadające akumulacji żelaza. Obecnie w związku z większą dostępnością badań MR mózgu (podejrzenie odkładania żelaza w neuroobrazowaniu T2) oraz badań genetycznych wyróżnia się co najmniej 10 zespołów klasyfikowanych do grupy NBIA oraz wiele innych chorób neurozwyrodnieniowych, w przebiegu których może dochodzić do akumulacji żelaza.

Tabela 1. Przegląd obecnie rozpoznawanych zespołów NBIA (neurodegeneration with brain iron accumulation) oraz lokalizacja genu odpowiedzialnego za zespół

Akronim	Gen	Chromosom
PKAN (NBIA1)	<i>PANK2</i>	20p13
PLAN (NBIA2, PARK14)	<i>PLA2G6</i>	22q12
Choroba Kufor-Rakeb (NBIA 3, PARK9)	<i>ATP13A2</i>	1p36
FAHN (SPG35)	<i>FA2H</i>	16q23
Aceruloplazminemia	<i>CP</i>	3q23
Neuroferrytynopatia	<i>FTL</i>	19q13
SENDA	Nieznany	Nieznany
MPAN	<i>C19orf12</i>	19q12
Zespół Woodhouse-Sakati (WSS)	<i>C2orf37</i>	2q22.3-q35

[Źródło: Litwin 2013]

Epidemiologia

Według informacji zawartych w portalu Orphanet [data dostępu: 13.11.2018r.], szacowana częstość występowania (na podstawie obserwowanych przypadków w populacji) wynosi 1-3/1 000 000. Najczęstszą postacią NBIA jest neurodegeneracja związana z kinazą pantotenianową (PKAN), która stanowi około 50% przypadków.

Źródło: Orpha.net

Ze względu na brak zawartej w zleceniu szczegółowej informacji o jednostce chorobowej (brak wyróżnienia zespołu NBIA), w niniejszym opracowaniu, zdecydowano się szczegółowo opisać najczęściej występującą postać NBIA – neurodegenerację związaną z kinazą pantotenoinową (PKAN).

Obraz kliniczny

Neurozwyrodnienie związane z kinazą pantotenianu 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 (stąd prawdopodobnie złogi żelaza). Obecnie notuje się ponad 100 mutacji powodujących zespół, jednak najczęściej w badaniu genetycznym rozpoznaje się mutację punktową, zamianę G>A w pozycji 1231 i C>T w pozycji 1253 (1/3 przypadków). W obrazie klinicznym wyróżnia się:

- postać 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;

- postacię późnodziecięcą - rozwijają się w 2. dekadzie życia (13-14. rż.), zwykle pierwszymi objawami są zaburzenia mowy (dyszartria, 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 atypowe – występują w wieku dorosłym (>20 rż.), cechują się przedłużonym przebiegiem oraz szerokim spektrum ruchów mimowolnych (ale dystonia jest wiodącym objawem), występują bardzo rzadko.

Rozpoznanie

Podstawą diagnostyki PKAN, oprócz objawów klinicznych, początkowo jest badanie MR mózgu (występuje objaw tzw. oka tygrysa – hipointensywność gałek białych w sekwencji T2 odpowiadająca akumulacji żelaza z centralną hiperdensją), stwierdzenie obecności akantocytów we krwi obwodowej oraz zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. Ostateczne rozpoznanie jest zawsze ustalane na podstawie badania genetycznego.

Leczenie

Leczenie PKAN obecnie jest zwykle leczeniem objawowym; z różnymi efektami próbuje się stosować lewodopę, toksynę botulinową, baklofen, benzodiazepiny, kwas pantotenowy, leczenie neurochirurgiczne (głęboka stymulacja mózgu (DBS)). Obecnie nie prowadzi się leczenia przyczynowego PKAN. Istnieją sprzeczne doniesienia o lekach chelatujących. Zorzi i wsp. (badanie Zorzi 2011 – przypis analityków Agencji) wykazali, że deferypron w dawce 25 mg/kg mc. stosowany przez 6 miesięcy zmniejsza zawartość żelaza w gałkach białych w MR, ale nie wpływa na polepszenie jakości życia i sprawności. W publikacji Litin 2013 wskazano także na opis przypadku Kwiatkowski 2012 (nieopisany szczegółowo w niniejszym raporcie) udowodnili z kolei zarówno radiologiczną, jak i kliniczną skuteczność deferypronu w PKAN. Badania przeprowadzono w nielicznych grupach pacjentów i dlatego wymagają one dalszej weryfikacji w zdecydowanie liczniejszej populacji.

Źródło: Litwin 2013

Rokowanie

Nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących rokowania. W publikacji Rohani 2017 i Kmiec 2007 wskazano, że osoby z klasyczną postacią choroby (postać wczesnodziecięca) mają szybszy postęp w zakresie występowania objawów i wcześniejszy początek choroby. W tym przypadku okres przeżycia może wynosić od jednego do kilku lat. W przypadku postaci atypowych, u większości pacjentów choroba postępuje powoli przez kilka, a nawet kilkadziesiąt lat.

Źródło: Litwin 2013, Rohani 2017

3.1. Liczebność populacji wnioskowanej

3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych.

Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji według ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowanie
prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii	Ok. 30 chorych w kraju.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Produkt leczniczy Ferriprox nie jest zarejestrowany w Polsce. Produkt jest dopuszczony do obrotu w krajach UE. Przy opisie informacji o wnioskowanej technologii medycznej wykorzystano Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Ferriprox uzyskaną ze strony internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Tabela 3. Informacje dotyczące produktu leczniczego Ferriprox

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Ferriprox 500 mg tabletki powlekane
Kod ATC*	H05 AA02
Substancja czynna	Deferypron (3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyn-4-on).
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania	Substancją czynną jest produktu leczniczego ferriprox, jest deferypron (3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyn-4-on), ligand dwudonorowy, który łączy się z jonami żelaza w stosunku molowym 3:1.
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> Neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującym jest niewystarczające lub istnieją ku niemu przeciwwskazania. Leczeniem 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.
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> Deferypron zazwyczaj podaje się po 25 mg/kg masy ciała, doustnie, trzy razy na dobę, łącznie 75 mg/kg masy ciała na dobę. Dawkę na kilogram masy ciała oblicza się z dokładnością do 250 mg (z dokładnością odnoszącą się do zawartości deferypronu w połowie tabletki).
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, występowanie nawracających epizodów neutropenii w przeszłości, przebyta agranulocytoza, ciąża, karmienie piersią, z powodu nieznanego mechanizmu powstawania neutropenii wywołanej deferypronem, pacjentom nie wolno przyjmować innych środków leczniczych, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 sierpnia 1999. Data przedłużenia pozwolenia: 25 sierpnia 2009.
Podmiot odpowiedzialny	Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden, Holandia
Status leku sierociego (TAK/NIE)	TAK, we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, nr EU: EU/3/10/832, Leczenie neurodegeneracji z odkładaniem żelaza w mózgu, nr EU: EU/3/18/2034

Do obrotu na terenie UE dopuszczone są następujące opakowania:

- Ferriprox, 100 mg/ml, roztwór doustny, 1 butelka 250 ml, nr EU: EU/1/99/108/002,
- Ferriprox, 100 mg/ml, roztwór doustny, 1 butelka 500 ml, nr EU: EU/1/99/108/003,
- Ferriprox, 500 mg, tabletki powlekane, 100 tabl., nr EU: EU/1/99/108/001,
- Ferriprox, 500 mg, tabletki powlekane, 50 tabl. w butelce, nr EU: EU/1/99/108/004,
- Ferriprox, 500 mg, tabletki powlekane, 50 tabl. w blistrze, nr EU: EU/1/99/108/006,
- Ferriprox, 500 mg, tabletki powlekane, 100 tabl. w butelce, nr EU: EU/1/99/108/005.

Źródło: ChPL Ferriprox, [Rejestr Produktów Leczniczych](#), data dostępu 14.11.2018 r.

W toku prac analitycznych zidentyfikowano lek generyczny Deferiprone Lipomed (deferypron) tabletki powlekane à 500 mg (EMA/553501/2018, EMEA/H/C/004710). Produkt leczniczy Deferiprone Lipomed jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią typu major.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Ferriprox (deferypron) nie podlegał wcześniej ocenie Agencji.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Jak wskazano wcześniej, leczenie PKAN obecnie jest zwykle leczeniem objawowym; z różnymi efektami próbuje się stosować – w zależności od objawów – m.in. baklofen, benzodiazepiny, kwas pantotenowy, leczenie neurochirurgiczne (głęboka stymulacja mózgu [DBS, deep brain stimulation]) czy też leki chelatujące żelazo, w tym deferypron. Obecnie nie prowadzi się leczenia przyczynowego PKAN.

W opinii prof. dr hab. Danuta Ryglewicz nie istnieją alternatywne technologie medyczne.

Biorąc pod uwagę powyższe, w niniejszym wskazaniu komparator stanowi BSC jako najlepsze leczenie objawowe.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania produktu Ferriprox we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych. Do dnia 14.11.2018 r., otrzymano 1 opinię, która została zaprezentowana w poniższych tabelach.

Tabela 4. Opinie eksperta dotyczące finansowania Ferriprox w ocenianych wskazaniach

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii		
Ferriprox ogółem jest stosowany w celu usuwania nadmiaru żelaza w organizmie po częstych przetoczeniach krwi u chorych z Talasemią major u których środki chelatujące są niewystarczające. Jest to pierwsza próba wprowadzenia terapii w grupie chorób rzadkich, ultra rzadkich, ogółem określonych mianem NBIA (neurodegeneration with brain iron accumulation -zwyrodnienie układu nerwowego z gromadzeniem żelaza w mózgu). Głównymi zespołami w tej grupie są PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration) oraz zwyrodnienie układu nerwowego związane z PLA2G6 – PLAN NBIA2. W chwili obecnej, poza leczeniem objawowym, nie ma żadnej możliwości leczenia tego zespołu chorobowego. Ferriprox jest pierwszym produktem leczniczym, który wprawdzie nie leczy przyczyny choroby, ale zmniejsza stopień gromadzenia żelaza w mózgu. Na przestrzeni ostatnich lat były prowadzone badania oceniające skuteczność deferypronu w małych grupach chorych z PKAN. Wykazano, że deferypron zwalnia proces chorobowy.	Poza ewentualnymi problemami finansowymi nie widzę żadnych przeciwwskazań. Oczywiście należy mieć na uwadze, że nie jest to terapia, która usunie przyczynę choroby i spowoduje ustąpienie objawów. Ta metoda leczenia może spowolnić narastanie objawów.	Choroby z grupy NBIA należą do grupy nieuleczalnych schorzeń neurologicznych, w których stan neurologiczny pacjenta pogarsza się prowadząc stopniowo do zgonu. Dlatego uważam należy podejmować próby leczenia, nawet w odniesieniu do takich produktów leczniczych jak Ferriprox, który ani nie wyleczy, ani nie zatrzyma procesu chorobowego, ale ma szansę na zwolnienie dynamiki narastania objawów. To może mieć znaczenie, gdyż jest szansa, że pojawi się w chorobie PKAN możliwość leczenia enzymatycznego, co będzie już miało charakter leczenia przyczynowego. Do nowych metod terapii będą na pewno przede wszystkim kwalifikowani chorzy o miernym nasileniu objawów. Tak, więc warto stworzyć szansę na spowolnienie procesu chorobowego dla pewnej grupy chorych, u których objawy neurologiczne nie są bardzo nasilone.

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (wg Ustawy o świadczeniach)

Ekspert	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	Niezdolność do pracy	Przewlekłe cierpienie lub choroba	Obniżenie jakości życia
prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii	X	X	X	X	X

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk>;
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en>;
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) www.guideline.gov;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) <https://www.health.govt.nz/publications>;
- Guidelines Central (GC) <http://www.guidelinecentral.com>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk>;
- Trip Database <https://www.tripdatabase.com/>;
- Orpha Net <https://www.orpha.net>;
- Medycyna Praktyczna (MP) <http://www.mp.pl>;
- Termedia <http://www.termedia.pl>;

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.10.2018 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej dotyczących wnioskowanego wskazania. W związku z tym dokonano dodatkowo przeszukania odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferypronu u pacjentów z NBIA. Odnaleziono publikację Hogarth 2017, stanowiącą konsensus postępowania w diagnostyce i leczeniu PKAN.

Tabela 6. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania NBIA

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Hogarth 2017	<p>Poniższe zalecenia dotyczą neurozwyrodnienia związanego z kinazą pantotenianu (PKAN):</p> <ul style="list-style-type: none"> - suplementacja witaminy B5 Bez względu na fenotyp, autorzy konsensusu zalecają rozważenie włączenia wysokich dawek kwasu pantotenowego przez co najmniej 3 miesiące, zaczynając od dawki 250 mg doustnie i zwiększając co tydzień o 500 mg do osiągnięcia dawki dziennej 2-5 g lub do momentu wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku pacjentów, u których nie zaobserwuje się żadnych korzyści, zaleca się zaprzestanie suplementacji wit.B5; - środki chelatujące żelazo, w tym deferypron Autorzy wskazują na udowodniony spadek poziomu żelaza w mózgu, w gałkach błędnym, na podstawie badania MRI, jednak podkreślają brak przekonujących dowodów w zakresie korzyści klinicznych (ocena neurologiczna; poprawa jakości życia i sprawności); <p>Leczenie ukierunkowane na zmniejszenie poszczególnych objawów choroby (przedstawiono najważniejsze informacje):</p> <ul style="list-style-type: none"> - dystonia i spastyczność <ul style="list-style-type: none"> • jako najbardziej skutecznie leki pierwszego rzutu w PKAN wskazano triheksyfenidyl, klonazepam i baklofen; • nie zaleca się stosowania leków dopaminergicznych jako leków pierwszego rzutu w zapobieganiu objawom w PKAN, jednak należy rozważyć badanie amantadyny u dorosłych z niestabilnością postawy; • leczenie neurochirurgiczne (głęboka stymulacja mózgu [DBS, deep brain stimulation]) – autorzy wskazują, że początkowe leczenie przynosi poprawę do roku, lub pierwszych kilku lat, jednak nie utrzymuje się ona w przypadku postępu choroby; dodatkowo należy mieć na uwadze, że wyniki pacjentów odnoszących niewielkie korzyści, lub w ogóle brak korzyści z leczenia są rzadziej publikowane; • w przypadku ciężkiej postaci dystonii opornej na leczenie, stosuje się także operacje stereotaktyczne: talamotomia lub palidotomia;

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ferriprox (deferypron) we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia (PBS) – <http://www.pbs.gov.au/>;
- Medical Services Advisory Committee (MSAC) <http://www.msac.gov.au>;
- Francja (HAS) – <http://www.has-sante.fr/>;
- Kanada (CADTH) – <http://www.cadth.com/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) - <https://www.pharmac.health.nz/>;
- Wielka Brytania (NICE) – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja (SMC) – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Irlandia (NCPE) – <http://ncpe.ie/>;
- Walia (AWMSG) – <http://www.awmsg.org/>;
- Holandia (ZN) – <http://zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy (IGWIG, GBA) – <http://g-ba.de/> oraz <https://www.igwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.10.2018 r. przy zastosowaniu 'ferriprox', 'deferiprone'. W wyniku przeprowadzone wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych dla produktu leczniczego Ferriprox, we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza (NBIA).

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących leczenia neurodegeneracji z odkładaniem żelaza w mózgu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.10.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w 11.1. *Strategie wyszukiwania publikacji*

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania:

Tabela 7. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem NBIA
Interwencja	Ferriprox (deferypron)
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono; wyłączano badania opisujące nieistotne w analizie punkty końcowe, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.
Rodzaj badania	Nie ograniczono
Inne	Badania opublikowane w języku polskim i angielskim, pełnotekstowe publikacje.

7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

Nie odnaleziono wysokiej jakości badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia. Odnaleziono publikacje stanowiły jednoramienne badania pilotażowe z niewielką liczbą pacjentów, lub opisy przypadków – wykaz publikacji załączono w rozdziale 11. Załączniki. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki z 3 badań pilotażowych (badanie Rohani 2017; badanie NCT 00907283 opisanego w dwóch publikacjach, dla 48-miesięcznego okresu obserwacji Cossu 2014 oraz dla 12-miesięcznego okresu obserwacji Abruzzese 2011; oraz badanie Zorzi 2011). Odstąpiono natomiast od opisu charakterystyki i wyników odnalezionych opisów przypadków (Lim 2018, Fonderico 2017, Lobel 2014, Kwiatkowski 2012 oraz Forni 2008); publikacje te dołączono do materiałów.

Dodatkowo na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono informacje dotyczące badania o akronimie TIRCON – badanie RCT, podwójnie zaślepione, porównujące deferypron vs placebo, przeprowadzone u pacjentów z PKAN (nr NCT 01741532). Badanie to oznaczono jako zakończone, jednak na stronie brak jest opublikowanych wyników. Analitycy Agencji nie odnaleźli wyników z tego badania opublikowanych w formie pełnotekstowej (dostępne wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych). Ponadto, odnaleziono badanie jednoramienne oznaczone numerem NCT 02174848 (TIRCON-ext), stanowiące przedłużoną obserwację z badania TIRCON; brak opublikowanych wyników. Odnaleziono także badanie o numerze NCT 02635841 dotyczące stosowania deferypronu w ramach expanded access (obejmuje pacjentów, którzy ukończyli badania TIRCON oraz TIRCON-ext).

7.3. Wyniki

7.3.1. Przeglądy systematyczne

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

7.3.2. Badania pierwotne

7.3.2.1. Analiza skuteczności

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki badań pilotażowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 8. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu

Nazwa badania	Charakterystyka badania	Populacja (N-liczba pacjentów, rozpoznanie, wiek)	Punkty końcowe	Wyniki
Rohani 2017	Jednoramienne badanie pilotażowe <u>Interwencja:</u> Deferypron 30 mg/kg m.c./dzień Okres obs.: 18 msc	N=7 (do oceny skuteczności włączono 5 pacjentów; 2 kobiety, 3 mężczyzn) Pacjenci z PKAN, średnia wieku: 29 lat	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: - ocena radiologiczna: poziom żelaza mierzony za pomocą badania MRI mózgu - ocena poprawy klinicznej (ocena neurologiczna na podstawie skal BFMDRS oraz UPDRS, nagrań wideo)	Do badania włączono 7 pacjentów, jednak po 12 miesiącach wyłączono 2 pacjentów (1 z powodu ciężkiej dystonii i niemożności w związku z tym uczestniczenia w badaniu MRI, oraz 2 z powodu ciężkiej anemii i leukopenii). 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 błędnych w MRI. Wnioski autorów: Autorzy wskazują, że deferypron może być związany z poprawą neurologiczną, ale konieczne jest przeprowadzenie większych badań, z większą liczbą obserwacji, przy użyciu różnych dawek deferypronu.
Cossu 2014 (NCT 00907283)	Międzynarodowe, jednoramienne badanie pilotażowe II fazy	N=6 (3 kobiety, 3 mężczyzn) Pacjenci z NBIA, (w tym 5 pacjentów z genetycznie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: - ocena radiologiczna: poziom żelaza mierzony za pomocą	5 pacjentów otrzymywało deferypron przez 4 lata, natomiast 1 pacjent otrzymywał lek przez 3 lata. Po 48 miesiącach leczenia, ocena kliniczna weryfikowana na podstawie wybranych skal oraz nagrań wideo wykazała stabilizację w zakresie

Nazwa badania	Charakterystyka badania	Populacja (N-liczba pacjentów, rozpoznanie, wiek)	Punkty końcowe	Wyniki
	<p><u>Interwencja:</u> Deferypron 15 mg/kg/dwa razy dziennie (łącznie 30 mg/kg m.c. dziennie)</p> <p>Okres obs.:48 msc.</p> <p>– badanie dotyczy wydłużonego okresu obserwacji pacjentów z publikacji Abruzzese 2011</p>	potwierdzoną PKAN)	<p>badania MRI mózgu</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena poprawy klinicznej (ocena neurologiczna na podstawie skal UDRS, UPDRS, nagrań wideo) 	<p>objawów motorycznych u 5/6 pacjentów. U tych pacjentów wykazano także redukcję poziomu żelaza w gałkach błędnym, potwierdzoną badaniem MRI. U jednego pacjenta odnotowano pogorszenie w zakresie objawów motorycznych oraz wzrost poziomu żelaza w mózgu.</p> <p>Wnioski autorów: Dane z 4-letniej obserwacji wskazują na bezpieczeństwo stosowania deferypronu jako chelatora żelaza w NBIA. Stabilizacja kliniczna obserwowana u 5/6 pacjentów sugeruje, że deferypron może być rozsądną opcją terapeutyczną w leczeniu objawów neurologicznych związanych z neurodegeneracją z akumulacją żelaza, szczególnie u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium choroby.</p>
Abruzzese 2011 (NCT 00907283)	<p>Międzynarodowe, jednoramienne badanie pilotażowe II fazy</p> <p><u>Interwencja:</u> Deferypron 15 mg/kg/dwa razy dziennie (łącznie 30 mg/kg m.c. dziennie).</p> <p>Okres obs.:12 msc</p>	<p>N=6 (3 kobiety, 3 mężczyzn)</p> <p>Pacjenci z NBIA (w tym 5 pacjentów z genetycznie potwierdzoną PKAN)</p> <p>Średnia wieku: 34 lata, (do badania włączano pacjentów >18 r.ż.)</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena radiologiczna: poziom żelaza mierzony za pomocą badania MRI mózgu - ocena poprawy klinicznej (ocena neurologiczna na podstawie skal UDRS, UPDRS, nagrań wideo) 	<p>Wyniki po 12 miesiącach obserwacji wykazały, że deferypron nie powodował istotnych hematologicznych lub neurologicznych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Wyniki badania MRI wskazały na spadek poziomu żelaza u 2 pacjentów (jeden pacjent z PKAN).</p> <p>Ocena neurologiczna na podstawie wybranych skal i nagrań wideo wskazała poprawę u 3 pacjentów (w tym u 2 z PKAN).</p> <p>Wnioski autorów: Dane z 12 mies. obserwacji wskazują na bezpieczeństwo i tolerancję stosowania deferypronu oraz że deferypron może być efektywny w leczeniu objawów neurologicznych związanych z neurodegeneracją z akumulacją żelaza.</p>
Zorzi 2011	<p>Jednoramienne badanie pilotażowe II fazy</p> <p><u>Interwencja:</u> Deferypron 25 mg/kg m.c./dzień w dwóch podzielonych dawkach</p> <p>Okres obs.: 6 msc</p>	<p>N=9 (do badania włączono 10 pacjentów, jednak jednego wykluczono po 4 miesiącach ze względu na odmowę przeprowadzenia badania MRI)</p> <p>Pacjenci z PKAN,</p> <p>Średnia wieku: 23 lata (do badania włączano pacjentów >6r.ż.)</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena radiologiczna: poziom żelaza mierzony za pomocą badania MRI mózgu - ocena poprawy klinicznej (ocena na podstawie skal BFMDRS); ocena jakości życia (SF-36) 	<p>Wyniki badania wykazały, że deferypron w dawce 25 mg/kg mc stosowany przez 6 miesięcy zmniejsza zawartość żelaza w gałkach błędnym w MR (mediana redukcji wyn. 30%; p=0,008), ale nie wpływa na polepszenie jakości życia i sprawności (u żadnego z pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w ocenie za pomocą skal BFMDRS i SF-36).</p> <p><u>Wnioski autorów:</u> Przyszłe badania dotyczące oceny skuteczności deferypronu w neurodegeneracjach z akumulacją żelaza powinny uwzględniać pacjentów z wczesnymi objawami i dłuższym okresem obserwacji.</p>

Skale wykorzystywane w ocenie skuteczności:

- Skala UPDRS - 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); ocena na podstawie redukcji punktów względem wartości początkowych;
- Skala UDSR - Ujednolicona Skala Oceny Dystonii; ocena 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 – Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale - ocena nasilenia odczuwanych objawów dystonii;
- SF-36 - 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.

7.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Ferriprox na podstawie danych z ChPL. Należy zaznaczyć, że bezpieczeństwo leku sprawdzano w populacji pacjentów z talasemią

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Neutropenia i agranulocytoza

Wykazano, że deferypron powoduje neutropenię, w tym agranulocytozę. Należy oznaczać liczbę granulocytów obojętnochłonnych co tydzień. W badaniach klinicznych cotygodniowe oznaczanie było skuteczne w rozpoznawaniu przypadków neutropenii i agranulocytozy. Neutropenia i agranulocytoza ustępowały po odstawieniu deferypronu (...)

Opis wybranych działań niepożądanych:

- Najpoważniejszym działaniem niepożądanym zgłaszanym w czasie badań klinicznych deferypronu była agranulocytoza (neutrofile $<0,5 \times 10^9/l$) z zachorowalnością 1,1% (0,6 przypadku na 100 pacjentolat terapii) (patrz punkt 4.4). Obserwowana zachorowalność na mniej ciężką postać neutropenii (neutrofile $<1,5 \times 10^9/l$) wynosiła 4,9% (2,5 przypadku na 100 pacjento-lat). Współczynniki te należy rozpatrywać w kontekście zwiększonej zachorowalności na neutropenię u pacjentów z talasemią, szczególnie u tych z hipersplenizmem;
- U niektórych pacjentów występowała biegunka, na ogół łagodna i przemijająca. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują częściej w początkowym okresie stosowania deferypronu. U większości pacjentów przemijają po kilku tygodniach leczenia, bez konieczności przerywania stosowania leku (...);
- U pacjentów stosujących deferypron występowały przypadki artropatii, od łagodnego bólu w jednym lub kilku stawach do ostrego zapalenia stawów z wysiękami i znaczną niewydolnością ruchową. Łagodna artropatia na ogół przemija samoistnie mimo kontynuowania leczenia deferypronom;
- U niektórych pacjentów przyjmujących deferypron stwierdzano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy. U większości tych pacjentów zwiększenie to było bezobjawowe i przemijające i powróciło do wartości wyjściowej bez przerywania stosowania deferypronu lub zmniejszania jego dawki;
- U niektórych pacjentów wystąpiło nasilenie objawów zwłóknienia wątroby wynikające ze zwiększenia zawartości żelaza lub występowania zapalenia wątroby typu C;
- U niektórych pacjentów stosujących deferypron wystąpiło zmniejszenie stężenia jonów cynku w osoczu krwi. Stężenie powróciło do normy po doustnym podaniu preparatów cynku.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Ferriprox, najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w czasie stosowania deferypronu w badaniach klinicznych były: nudności, wymioty, bóle brzucha i przebarwienie moczu, które odnotowano u ponad 10% pacjentów.

Najcięższym 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.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że w latach 2016-2018 wpłynęło łącznie 18 wniosków o refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Ferriprox, z czego 12 zostało rozpatrzonych pozytywnie. Sprowadzono łącznie 100 opakowań, na kwotę 144 334,00 zł netto. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Ferriprox (deferypron) za lata 2016 – 07.2018

Rok	Liczba Wniosków ogółem	Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie	Liczba nr. PESEL	Wiek pacjentów (lata)	Liczba sprowadzonych opakowań*	Łączna kwota zgód na refundację (netto, zł)
2016	2	2	2	22;27	12	17 320,08
2017	6	6	4	21;22;24;27	36	51 960,24
2018	6	4	5	12;21;24;27;31	52	75 053,68

* tabletki powlekane à 500 mg, 100 tabl.

Zgodnie z informacją MZ „cena jednostkowa Ferriprox to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki i wynosi ona 1443,34 zł netto za jedno opakowanie à 500 mg po 100 tabl. (dane z ostatnich kilku miesięcy; 1021,27-1865,41 zł)”. Wydaje się zatem, że powyższe oszacowania uwzględniają jedynie marżę hurtową, natomiast konieczne jest doliczenie 8% VAT oraz marży detalicznej.

Cena detaliczna oszacowana dla ww. średniej ceny leku Ferriprox wynosi 1606,79 zł. Oznacza to wydatki z perspektywy wspólnej w wysokości 19 281,51 zł w 2016 r., 57 844,52 zł w 2017 r. i 83 553,20 zł do lipca 2018 r. (łącznie 160 679,23 zł). Z uwagi na odpłatność pacjenta w wysokości 3,20 zł za sprowadzone opakowanie wydatki z perspektywy NFZ wynoszą łącznie 160 359,23 zł.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 30.07.2018 r., Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ferriprox (deferipronum), tabletki powlekane à 500 mg we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza. W dniu 08.10.2018 r., w którym Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o priorytetowe potraktowanie sprawy i przygotowanie rekomendacji w możliwie najkrótszym czasie, z uwagi na stan pacjent oraz status leku „na ratunek życia”.

Problem zdrowotny

Neurodegeneracja z akumulacją żelaza (NBIA) to szeroka grupa chorób, charakteryzujących się nadmiernym odkładaniem żelaza w mózgu. Przeważnie, jest uważana za chorobę neurologiczną, chociaż w niektórych zespołach występują również objawy ogólnoustrojowe — cukrzyca czy marskość wątroby. Objawy choroby zależnie od typu NBIA mogą się rozpoczynać w różnym wieku a podejrzenie NBIA najczęściej jest wysuwane po badaniu rezonansu magnetycznego w którym stwierdza się hipointensywne zmiany w jądrach podkorowych odpowiadające akumulacji żelaza. Obecnie wyróżnia się co najmniej 10 zespołów klasyfikowanych do grupy NBIA. Według informacji zawartych w portalu <https://www.orpha.net>, [data dostępu: 13.11.2018r.], szacowana częstość występowania wynosi 1-3/1 000 000. Najczęstszą postacią NBIA jest neurodegeneracja związana z kinazą pantotenianową (PKAN), która stanowi około 50% przypadków. Podstawą diagnostyki PKAN, oprócz objawów klinicznych, początkowo jest badanie MR mózgu (objaw tzw. oka tygrysa), stwierdzenie obecności akantocytów we krwi obwodowej oraz zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. Ostateczne rozpoznanie jest zawsze ustalane na podstawie badania genetycznego.

Alternatywne technologie medyczne

Leczenie PKAN obecnie jest zwykle leczeniem objawowym; z różnymi efektami próbuje się stosować lewodopę, toksynę botulinową, baklofen, benzodiazepiny, kwas pantotenowy, leczenie neurochirurgiczne (głęboka stymulacja mózgu (DBS)). Obecnie nie prowadzi się leczenia przyczynowego PKAN.

Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej dotyczących wnioskowanego wskazania. W związku z tym, dokonano przeszukania odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferypronu u pacjentów z NBIA. Odnaleziono publikację Hogarth 2017, stanowiącą konsensus postępowania w diagnostyce i leczeniu PKAN. Według informacji zawartych w odnalezionej publikacji, w przypadku leczenia PKAN zaleca się suplementację witaminą B5, stosowanie środków chelatujących żelazo (w tym deferypron), oraz leczenie ukierunkowane na zmniejszenie poszczególnych objawów choroby.

Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ferriprox (deferypron) we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych dla produktu leczniczego Ferriprox, we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zdaniem autorów publikacji Rohani 2017, deferypron może być związany z poprawą neurologiczną, ale konieczne jest przeprowadzenie większych badań, z większą liczbą obserwacji, przy użyciu różnych dawek deferypronu. Dane z 4-letniej obserwacji wskazują na bezpieczeństwo stosowania deferypronu jako chelatora żelaza w NBIA. W badaniach Cossu 2014 i Abruzzese 2011 wykazano, że stabilizacja kliniczna obserwowana u 5/6 pacjentów sugeruje, że deferypron może być rozsądną opcją terapeutyczną w leczeniu objawów neurologicznych związanych z neurodegeneracją z akumulacją żelaza, szczególnie u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium choroby. Dane z 12 mies. obserwacji wskazują na bezpieczeństwo i tolerancję stosowania deferypronu oraz że deferypron może być efektywny w leczeniu objawów neurologicznych związanych z neurodegeneracją z akumulacją żelaza. W publikacji Zorzi 2011 autorzy wyrazili przekonanie, że przyszłe badania dotyczące oceny skuteczności deferypronu w neurodegeneracjach z akumulacją żelaza powinny uwzględniać pacjentów z wczesnymi objawami i dłuższym okresem obserwacji.

Opinie ekspertów

Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii Pani prof. dr hab. Danuty Ryglewicz: „Ferriprox ogółem jest stosowany w celu usuwania nadmiaru żelaza w organizmie po częstych przetoczeniach krwi u chorych z Thalasemią major u których środki chelatujące są niewystarczające. Jest to pierwsza próba wprowadzenia terapii w grupie chorób rzadkich, ultra rzadkich, ogółem określonych mianem NBIA [...]. W chwili obecnej, poza leczeniem objawowym, nie ma żadnej możliwości leczenia tego zespołu chorobowego. Ferriprox jest pierwszym produktem leczniczym, który wprawdzie nie leczy przyczyny choroby, ale zmniejsza stopień gromadzenia żelaza w mózgu. Na przestrzeni ostatnich lat były prowadzone badania oceniające skuteczność deferipironu w małych grupach chorych z PKAN. Wykazano, że deferipiron zwalnia proces chorobowy.”

10. Źródła

Badania pierwotne	
Abbruzzese 2011	Abbruzzese G, Cossu G, Balocco M, i in. A pilot trial of deferiprone for neurodegeneration with brain iron accumulation.; <i>Haematologica</i> . 2011 Nov;96(11):1708-11. doi: 10.3324/haematol.2011.043018. Epub 2011 Jul 26
Cossu 2014	Cossu G, Abbruzzese G, Matta G. i in.; Efficacy and safety of deferiprone for the treatment of pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): Results from a four years follow-up; <i>Parkinsonism Relat Disord</i> . 2014 Jun;20(6):651-4. doi: 10.1016/j.parkreidis.2014.03.002. Epub 2014 Mar 12.
Rohani 2017	Rohani M, Razmeh S, Shahidi GA; i in. A pilot trial of deferiprone in pantothenate kinase-associated neurodegeneration patients; <i>Neurology International</i> 2017; 9:7279
Zorzi 2011	Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L; Iron-Related MRI Images in Patients with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN) Treated with Deferiprone: Results of a Phase II Pilot Trial; <i>Mov Disord</i> . 2011 Aug 1;26(9):1756-9. doi: 10.1002/mds.23751. Epub 2011 May 6
Rekomendacje kliniczne	
Hogarth 2017	Hogarth P., Kurian MA, Gregory A, Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN); <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 120 (2017) 278–287
Pozostałe publikacje	
ChPL Ferriprox	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ferriprox https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ferriprox-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 19.10.2018 r.]
Litwin 2013	Litwin T, Członkowska A: Neurodegeneracja z akumulacją żelaza, Warszawa, Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (2): 55–62
Kmieć 2007	Kmieć T Encefalopatia z odkładaniem żelaza w mózgu (NBIA, choroba Hallervordena-Spatza), Opieka paliatywna nad dziećmi red. Dangel T.; Warszawa; Wyd. Warszawskie Hospicjum dla Dzieci 2007; t. 15, s. 121-124
Orpha.net	Neurodegeneration with brain iron accumulation, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=385 [data dostępu: 19.10.2018 r.]
Rejestr Produktów Leczniczych	Rejestr produktów leczniczych http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ [data dostępu: 14.11.2018 r.]
Opisy przypadków dołączone do opracowania	
Fonderico 2017	Fonderico M, Laudisi M, Andreasi NG, Bigoni S, Lamperti C, Panteghini C, Garavaglia B, Carecchio M, Emanuele EA, Forni GL and Granieri E (2017) Patient Affected by Beta-Propeller Protein-Associated Neurodegeneration: A Therapeutic Attempt with Iron Chelation Therapy. <i>Front. Neurol.</i> 8:385. doi: 10.3389/fneur.2017.00385Patient
Forni 2008	Forni GL, Balocco M, Regression of Symptoms After Selective Iron Chelation Therapy in a Case of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation; <i>Movement Disorders Vol. 23, No. 6, 2008, pp. 904–907</i>
Kwiatkowski 2012	Kwiatkowski A, Ryckewaert G, Jissendi Tchofo P Long-term improvement under deferiprone in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation; <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> 18 (2012) 110–112
Lim 2018	Lim S-Y, Tan AH, Ahmad-Annuar AA; A Patient with Beta-Propeller Protein-Associated Neurodegeneration: Treatment with Iron Chelation Therapy
Löbel 2014	Löbel U., Schweser F., Nickel M., Brain iron quantification by MRI in mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration under iron-chelating therapy; <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> 2014; 1(12): 1041–1046

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 16.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
9	Search (#25 AND #29)	35
8	Search (#26 OR #27 OR #28)	10368
7	Search ferriprox[Title/Abstract]	16
6	Search deferiprone[Title/Abstract]	935
5	Search "Pyridones"[Mesh]	10051
4	Search (#22 OR #23 OR #24)	33924
3	Search neurodegeneration[Title/Abstract]	32741
2	Search Neuroaxonal Dystroph*[Title/Abstract]	453
1	Search "Neuroaxonal Dystrophies"[Mesh]	1160

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 16.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
9	4 and 8	120
8	5 or 6 or 7	3078
7	ferriprox.ab,kw,ti.	39
6	deferiprone.ab,kw,ti.	1498
5	exp deferiprone/	2973
4	1 or 2 or 3	49144
3	neurodegeneration.ab,kw,ti.	48912
2	neurodegeneration with brain iron accumulation.ab,kw,ti.	563
1	exp neurodegeneration with brain iron accumulation/	816

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 16.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	MeSH descriptor: [Neuroaxonal Dystrophies] explode all trees	4
2	(Neuroaxonal Dystroph*):ti,ab,kw	1
3	(neurodegeneration):ti,ab,kw	367
4	#1 or #2 OR #3	368
5	MeSH descriptor: [Pyridones] explode all trees	645
6	("deferiprone"):ti,ab,kw	189
7	("Ferriprox"):ti,ab,kw	5
8	#5 OR #6 OR #7	778
9	#4 AND #8	2

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

Diagram selekcji badań PRISMA dla badań pierwotnych

