



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Ferriprox (deferypron)
we wskazaniu:
neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu**

Nr: OT.4211.9.2024
(Aneks do opracowania nr:
OT.4311.30.2018)

Data ukończenia: 27 sierpnia 2024 r.

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (ang. absolute neutrophil count)
BAD	Skala Barry-Albright Dystonia
BD	lat. "bis in die", ang. twice a day, procedura podawania leku 2 razy dziennie
BPAN	Neurodegeneracja związana z białkiem beta - propell (ang. Beta-propeller Protein-Associated Neurodegeneration)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto
DFP	Deferypron, doustny chelator żelaza
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686, t.j.)
MPAN	neurodegeneracja związana z białkami błony mitochondrialnej (ang. Mitochondrial-membrane Protein-Associated Neurodegeneration)
MRI	obrazowanie rezonansem magnetycznym
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBIA	neurodegeneracja z akumulacją żelaza (ang. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PGI-I	skala mająca na celu ocenę poprawy objawów raportowanej przez pacjenta (ang. the Patient Global Impression of Improvement scale)
PKAN	neurodegeneracja związana z kinazą pantotenianu (ang. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration)
PLAG2G6	neurodegeneracja związana z fosfolipazą A2 grupy VI
R2*	parametr w Obrazowaniu Rezonansem Magnetycznym (MRI)
Rp	współczynnik korelacji Pearsona
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
TID	latin "ter in die", ang. "three times a day, procedura podawania leku 3 razy dziennie
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WeeFIM	pediatryczna wersja skali FIM (ang. the Functional Independence Measure) mającej na celu ocenę różnych aspektów niezależności pacjenta
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Rekomendacje kliniczne.....	5
3. Wskazanie dowodów naukowych.....	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy	8
3.3. Wyniki badań	9
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	11
3.5. Podsumowanie analizy klinicznej	12
4. Opinie ekspertów klinicznych.....	14
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ...	15
6. Podsumowanie	18
7. Źródła	21
8. Załączniki	22
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji	22

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 16.04.2024 r., znak pisma: PLD.45340.195.2024.6.KB Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ferriprox, deferipronum, tabletki powlekane, 500 mg w ramach importu docelowego we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.30.2018, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2018 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 120/2018 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Ferriprox (deferypron) tabletki powlekane à 500 mg we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.195.2024.6.KB z dnia 16.04.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego: Ferriprox (deferypron) tabletki powlekane à 500 mg we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu. Przedstawione dane dotyczą okresu od stycznia do grudnia 2023 r. W przedmiotowych wskazaniach w 2023 roku, w ramach importu docelowego, wydano 1 zgodę na refundację ww. produktu leczniczego dla 1 pacjenta na 6 opakowań leku Ferriprox.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu cena produktu leczniczego Ferriprox (deferypron) tabletki powlekane à 500 mg, wynosi 1 062,19 zł za jedno opakowanie po 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2023 r.). Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Ferriprox (deferypron) w okresie styczeń - grudzień 2023 r.

Opakowanie	Koszt za opakowanie produktu [zł]	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]*
Ferriprox (deferypron) tabletki powlekane à 500 mg, 100 tabletek w opakowaniu	1062,19 zł	1	1	6	6 373,14 zł

* Oszacowania własne analityków

2. Rekomendacje kliniczne

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 (NHRMC) <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>;
- Stowarzyszenie NBIA Polska <https://nbia-polska.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.07.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: neurodegeneration, NBIA, management, guidelines, treatment. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.4311.30.2018 w języku polskim lub angielskim.

Choroba związana z odkładaniem żelaza w mózgu ma kilka podtypów wyróżnianych na podstawie przyczyny genetycznej. Najczęściej występuje neurodegeneracja związana z kinazą pantotenianową (PKAN), neurodegeneracja związana z fosfolipazą A2 grupy VI (PLA2G6) (PLAN), neurodegeneracja związana z białkiem beta-propeller (BPAN) i neurodegeneracja związana z białkami błony mitochondrialnej (MPAN). [źródło: Iankova 2021]

Odnaleziono jeden dokument, konsensus ekspertów Wilson 2021 dotyczący leczenia neurodegeneracji związanej z białkiem beta-propeller (BPAN). Autorzy wskazują, iż z uwagi na bardzo ograniczone doniesienia, brak danych dotyczących skuteczności deferypronu oraz wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa, zastosowanie środków chelatujących żelazo nie jest zalecane u pacjentów z BPAN poza badaniami klinicznymi. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących leczenia innych podtypów neurodegeneracji z odkładaniem żelaza w mózgu.

W raporcie nr OT.4311.30.2018 opisano publikację Hogarth 2017, stanowiącą konsensus postępowania w diagnostyce i leczeniu neurozwyrodnienia związanego z kinazą pantotenianu (PKAN). Odnosnie do środków chelatujących żelazo wskazano na udowodniony spadek poziomu żelaza w mózgu, w gałkach błędnym na podstawie badania MRI, jednak podkreślono brak przekonujących dowodów w zakresie korzyści klinicznych (ocena neurologiczna; poprawa jakości życia i sprawności). Autorzy zalecili u pacjentów z PKAN suplementację witaminy B5 oraz leczenie ukierunkowane na poszczególne objawy choroby.

Najważniejsze informacje zawarte w aktualnie odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Wilson 2021 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesu</u> brak konfliktu interesów</p>	<p>Konsensus ekspertów dotyczący leczenia neurodegeneracji związanej z białkiem beta-propeller (ang. Beta-propeller Protein-Associated Neurodegeneration, BPAN) Poniżej wskazano zalecenia dotyczące zastosowania środków chelatujących żelazo: Środki chelatujące żelazo były rozważane jako metoda terapeutyczna w zaburzeniach związanych z akumulacją żelaza w mózgu (NBIA).</p> <p>W randomizowanym badaniu z grupą kontrolną u pacjentów z PKAN wyniki wskazywały na brak IS różnic w zakresie dystonii u pacjentów leczonych deferypronem i placebo w okresie 18 miesięcy.*</p> <p>W dwóch opisanych przypadkach dorosłych chorych z BPAN leczonych deferypronem nie odnotowano korzyści z terapii: jeden z nich doświadczył pogorszenia parkinsonizmu, które ustąpiło po zaprzestaniu leczenia, a drugi nie wykazał poprawy w objawach klinicznych, obaj pacjenci tolerowali tylko niską dawkę leku</p> <p>Na podstawie wyżej wskazanych dowodów nie zaleca się stosowania środków chelatujących żelazo w przypadku BPAN poza badaniami klinicznymi.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji.</u> <i>Opracowanie sporządzone na podstawie przeglądu literatury i konsensusu klinicystów z doświadczeniem w leczeniu osób z BPAN. Przeprowadzono wyszukiwanie w PubMed od lipca do sierpnia 2019 z użyciem terminów 'BPAN', 'beta-propeller protein-associated neurodegeneration', 'SEDA', 'WDR45'. Informacje o zarządzaniu klinicznym uzyskano z opublikowanych raportów przypadków. Włączono angielskojęzyczne serie przypadków, raporty przypadków i recenzje. Dane dotyczące prezentacji klinicznej i zarządzania zostały zebrane i skompilowane. Opinie ekspertów wykorzystano do opracowania zaleceń.</i></p>

*autorzy powołują się na wyniki badania Klopstock 2019; skróty: BPAN – ang. Beta-propeller Protein-Associated Neurodegeneration

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 23 lipca 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ferriprox (deferypron) we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 18.03.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.30.2018. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z neurodegeneracją związaną z odkładaniem żelaza w mózgu	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Ferriprox (deferypron)	Inna niż zdefiniowano.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie dotyczy.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Punkty końcowe inne niż dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, np. dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną. 	<ul style="list-style-type: none"> serie przypadków i opisy przypadków, publikacje poglądowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Publikacje w innych językach niż zdefiniowano.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- **Klopstock 2019** – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z grupą kontrolną z fazą przedłużoną w trybie otwartym mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności deferypronu w leczeniu neurodegeneracji związanej z kinazą pantotenianową.

Ze względu na to, iż powyższe badanie prowadzone było wyłącznie wśród pacjentów z neurodegeneracją związaną z kinazą pantotenianową, a oceniane wskazanie obejmuje szerszą populację, zdecydowano o przedstawieniu wyników nierandomizowanego badania prospektywnego, prowadzonego wśród pacjentów z NBIA:

- **Romano 2022** – prospektywne badanie mające na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa deferypronu (DFP) w leczeniu pacjentów z neurodegeneracją związaną z akumulacją żelaza w mózgu (NBIA).

3.3. Wyniki badań

Tabela 4. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Klopstock 2019</p> <p><u>Finansowanie:</u> Komisja Europejska, Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) oraz firma ApoPharma Inc.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepione badanie z grupą kontrolną z fazą przedłużoną w trybie otwartym</p> <p>Populacja: N=88</p> <p>Pacjenci z neurodegeneracją związaną z kinazą pantotenanową (PKAN) w wieku >4 r.ż.</p> <p>Faza przedłużona: N=68</p> <p>Interwencja: <u>Faza randomizowana:</u> Deferypron lub placebo; (randomizacja 2:1) deferypron: n=58 placebo: n=30</p> <p><u>Faza przedłużona:</u> deferypron (n=68)</p> <p>Okres badania: faza randomizowana: 18 miesięcy, faza przedłużona: kolejne 18 miesięcy</p>	<p>Cel badania: Ocena skuteczności deferypronu w zakresie zmniejszania ilości żelaza w mózgu i spowolnienia postępu choroby u pacjentów z neurodegeneracją związaną z kinazą pantotenanową (PKAN).</p> <p>Wyniki: <u>Po 18 mies. (faza randomizowana):</u> <u>Progresja choroby oceniana w skali BAD (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej)-pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Grupa deferypronu: 2,48 (SE=0,63) pkt Grupa placebo: 3,99 (SE=0,82) pkt Różnica: -1,51 (95%CI: -3,19; 0,16), p=0,076 <u>Średnia liczba punktów w skali PGI-I-pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Grupa deferypronu: 4,6 (SE=0,3) pkt Grupa placebo: 4,7 (SE=0,4) pkt Różnica: -0,12 (95% CI: -0,8; 0,56), p=0,728 Brak znaczącej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej; słaba korelacja (r=0,29) pomiędzy liczbą punktów w skali PGI-I a zmianą w skali BAD <u>Analiza podgrup</u> wskazała, że u pacjentów z atypową postacią PKAN progresja objawów klinicznych u pacjentów leczonych deferypronem postępowała wolniej niż w grupie placebo: <ul style="list-style-type: none"> atypowy PKAN: Grupa deferypronu: 2,33 (SE=0,73) pkt Grupa placebo: 4,53 (SE=0,91) pkt różnica: 2,19 pkt (95% CI: -4,00; -0,38), p=0,019 klasyczny PKAN: różnica: 0,81 pkt, p=0,570 <u>Odpowiedź na leczenie:</u> Grupa deferypronu: n=20 (36%) Grupa placebo: n=4 (14%) p=0,089 <u>Koncentracja żelaza w zwojach podstawy mózgu mierzona w obrazowaniu MRI-R2- zmiana w stosunku do wartości początkowej:</u> Grupa deferypronu (n=13): -35,6 Hz (95% CI: -44,8; -26,3), p<0,0001 Grupa placebo (n=19): -0,5 Hz (95% CI: -8,7; -7,78), zmiana NS <u>Rozwój kognitywny – ocena w skali WeeFIM:</u> Różnica na korzyść deferypronu: 6,30 pkt, p=0,032 <u>Faza rozszerzona (18 mies. po zakończeniu fazy randomizowanej):</u> <u>Zmiana w skali BAD:</u> Grupa deferypronu: brak IS zmian 1,9 pkt (SE=0,5) po pierwszych 18 mies., 1,4 pkt (SE=0,4) po kolejnych 18 mies. Grupa placebo -deferypronu: IS gorsze wyniki w okresie placebo: 4,4 pkt (SE=1,1) po pierwszych 18 mies. 1,4 pkt (SE=0,9) po kolejnych 18 mies. p=0,021</p>	<p><u>Zdarzenia niepożądane (AEs):</u> <u>Faza randomizowana:</u> Jakiegokolwiek AEs wystąpiło u 57 spośród 58 pacjentów leczonych deferypronem i u wszystkich pacjentów otrzymujących placebo. W grupie leczonej deferypronem IS częściej wystąpiła anemia (21% vs 0%, p=0,007). Nie obserwowano IS różnic pomiędzy grupami dla innych ocenianych punktów końcowych. W żadnej z badanych grup nie odnotowano zgonu, epizodów agranulocytozy, ciężkiej neutropenii, a przypadki łagodnej neutropenii wystąpiły z porównywalną częstością w obu badanych grupach (9% vs 7%). <u>Faza przedłużona:</u> Wyniki fazy przedłużonej zostały przedstawione dla 68 pacjentów z okresu obserwacji: 36 mies., obejmującego również fazę randomizowaną badania. Odnotowano dwa zgony, spowodowane aspiracją płucną (u jednego chorego z powodu zapalenia płuc i wielonarządowej niewydolności, u drugiego z powodu wymiotów podczas snu). U żadnego z pacjentów nie wystąpiła neutropenia w okresie badania.</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p><u>Średnia liczba punktów w skali PGI-I:</u> Grupa deferypronu: 4,1 pkt (SE=0,2) Grupa placebo-deferypronu: 4,7 (SE=0,3)</p> <p>Wnioski autorów: Terapia deferypronom osiągnęła zamierzony cel: zmniejszyła się ilość żelaza w zwojach podstawy mózgu i odniesiono wrażenie, że rozwój choroby uległ spowolnieniu po 18 miesiącach, jednakże zmiana w skali BAD nie była znacząca. Faza przedłużona potwierdziła uzyskane wyniki. Wyniki w subiektywnej skali PGI-I nie uległy zmianie w żadnej z faz badania, co może świadczyć o tym, że skala ta nie jest odpowiednia do oceny pacjentów z PKAN. Badanie to po raz pierwszy wskazuje na zmniejszenie progresji choroby u pacjentów z neurodegeneracją z akumulacją żelaza w mózgu.</p>	<p>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: dystonia: u 40(59%) /68, gorączka: u 23(34%) /68, ból głowy: u 20 (29%) /68 zmniejszenie stężenia ferrytyny osoczowej u 18 (27%) / pacjentów.</p>
<p>Romano 2022 <u>Finansowanie:</u> Badanie nie otrzymało zewnętrznego finansowania <u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: prospektywne badanie jednoramienne, jednoosrodkowe Populacja: N=10 pacjenci z neurodegeneracją z odkładaniem żelaza w mózgu, w tym: 4 pacjentów z PKAN, 2 pacjentów z PLAG2G6, 1 pacjent z neuroferrytynopatią i 3 pacjentów z idiopatyczną postacią NBIA. Wszyscy pacjenci byli leczeni w tym samym ośrodku po zakończeniu udziału we wcześniej prowadzonych badaniach pilotażowych, m.in. opisanymi w raporcie nr OT.4311.30.2018 badaniach Abruzzese 2011 i Cossuu 2014 Interwencja: Deferypron w postaci roztworu doustnego w dawce 15 mg/kg dwa razy na dobę Okres badania: średni czas obserwacji wynoszący 5,5 ± 2,3 lat (min-max: 2,4–9,6 lat)</p>	<p>Cel badania: Długoterminowa ocena neuroradiologiczna i kliniczna pacjentów z neurodegeneracją związaną z akumulacją żelaza w mózgu (NBIA) leczonych deferypronom Wyniki: <u>Stabilność kliniczna</u> Niezależna kliniczna ocena neurologiczna podczas każdej wizyty kontrolnej potwierdziła stabilność kliniczną choroby w 50% przypadków: - poprawa: n=1 (idiopatyczna NBIA), - choroba stabilna, bez progresji: n=3 (1 pacjent z neuroferrytynopatią, 2 pacjentów z idiopatyczną NBIA), - choroba stabilna z niewielką progresją: n=1 (PKAN), - zdecydowane pogorszenie z ciężką dyzartrią, niestabilnością i upadkami: n=1 (PKAN), - zdecydowane pogorszenie z ciężką dystonią, niestabilnością i upadkami: n=1 (PLAG2G6), -zdecydowane pogorszenie z trudnością w chodzie i dyzartrią: n=1 (PKAN), - gwałtowne i ciężkie pogorszenie ogólne: n=1 (PKAN) <u>Zmienność przeciążenia żelazem oceniana w badaniu MRI</u> U 8 pacjentów zaobserwowano wysoką ujemną korelację między R2* a upływem czasu (R2* malało z upływem czasu), u 2 chorych przeciążenie żelazem było stabilne w całym okresie badanym, z ujemnym współczynnikiem korelacji Rp, który nie osiągnął poziomu istotności. Pacjenci, u których przeciążenie żelazem nie uległo IS zmianie z upływem czasu mieli rozpoznane PLAG2G6 (n=1) lub PKAN (n=1) Wnioski badaczy: Gromadzenie żelaza w zwojach podstawy mózgu w przebiegu NBIA jest w bezpieczny sposób odwracalne w wyniku terapii chelatującej żelazo z wykorzystaniem deferypronu w dawce 15 mg/kg BID, progresja klinicznych objawów neurologicznych choroby ulega spowolnieniu. Badacze przypuszczają, że schematy dawkowania oparte o większą liczbę dawek podzielonych mogą lepiej wykorzystać zdolności chelatujące żelazo, co może wpłynąć na uzyskanie poprawy klinicznej. W dyskusji autorzy wskazali, że uzyskane wyniki są zbieżne w prowadzonych wcześniej badaniami pilotażowymi i jedynym randomizowanym badaniem klinicznym u pacjentów z PKAN, Klopstock 2019.</p>	<p><u>Poważna toksyczność hematologiczna</u> Nie zarejestrowano ciężkiej toksyczności hematologicznej; chociaż 7/10 pacjentów wymagało doustnej suplementacji żelaza w celu utrzymania wartości ferrytyny > 30 µg/L.</p>

Skróty: **SE** – błąd standardowy (ang. standard error), **BAD** - Skala Barry-Albright Dystonia to narzędzie używane do oceny ciężkości dystonii w ośmiu regionach ciała: oczy, usta, szyja, tułów oraz każda kończyna górna i dolna. Skala ta generuje indywidualne wyniki dla każdego regionu oraz całkowity wynik, który może wynosić od 0 (najlepszy) do 32 (najgorszy). Jest to przydatne narzędzie w badaniach klinicznych do monitorowania postępu choroby i oceny skuteczności leczenia, **NBIA** - neurodegeneracja z akumulacją żelaza, **Rp** - współczynnik korelacji Pearsona, **BID** – w dwóch dawkach podzielonych (lat. "bis in die", ang. twice a day), **R2*** - to parametr w Obrazowaniu Rezonansem Magnetycznym (MRI), **MRI** - obrazowanie rezonansem magnetycznym, **PKAN** - neurodegeneracja związana z kinazą pantotenianową, **PGI-I**

I – skala mająca na celu ocenę poprawy objawów raportowanej przez pacjenta (ang. the Patient Global Impression of Improvement scale),
WeeFIM- pediatryczna wersja skali FIM ang. the Functional Independence Measure) mającej na celu ocenę różnych aspektów niezależności pacjenta

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL,

Zarejestrowane wskazania

Monoterapię lekiem Ferriprox stosuje się w leczeniu nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującymi jest niewystarczające lub istnieją ku niemu przeciwwskazania.

Ferriprox łącznie z innym środkiem chelatującym stosuje się u 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.

Działania niepożądane

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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Neutropenia i agranulocytoza

Wykazano, że deferypron powoduje neutropenię, w tym agranulocytozę. Przez pierwszy rok leczenia u pacjenta należy co tydzień oznaczać bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ang. absolute neutrophil count, ANC). W przypadku pacjentów, u których podawanie leku Ferriprox nie było w ciągu pierwszego roku leczenia przerywane z powodu spadku liczby granulocytów obojętnochłonnych, po roku leczenia deferypronem częstość oznaczania ANC można zmniejszyć do częstości przetoczeń krwi (co 2-4 tygodnie).

Zmianę z cotygodniowego monitorowania ANC na monitorowanie w czasie wizyt na przetoczenie krwi po 12 miesiącach terapii lekiem Ferriprox należy rozpatrywać indywidualnie dla każdego pacjenta, zgodnie z oceną lekarza dotyczącą zrozumienia przez pacjenta wymaganych w trakcie leczenia środków mających na celu minimalizację ryzyka.

W badaniach klinicznych cotygodniowe oznaczanie było skuteczne w rozpoznawaniu przypadków neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytoza i neutropenia zazwyczaj ustępują po odstawieniu leku Ferriprox, jednak odnotowano śmiertelne przypadki agranulocytozy. Jeśli w czasie przyjmowania deferypronu u pacjenta wystąpi infekcja, leczenie należy natychmiast przerwać i niezwłocznie oznaczyć ANC a następnie zwiększyć częstość oznaczania liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Pacjenci powinni być świadomi, że w razie wystąpienia wszelkich objawów świadczących o infekcji (takich jak gorączka, ból gardła i objawy grypopodobne) powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. W przypadku wystąpienia u pacjenta infekcji należy natychmiast przerwać stosowanie deferypronu.

Sugerowane postępowanie w przypadkach neutropenii opisano szczegółowo w ChPL Ferriprox.

- Właściwości rakotwórcze/mutagenność

W świetle wyników badań genotoksyczności w czasie prób przedklinicznych, nie można wykluczyć potencjalnej rakotwórczości deferypronu.

- Stężenie cynku (Zn^{2+}) w osoczu

Zaleca się monitorowanie stężenia jonów Zn^{2+} w osoczu krwi oraz suplementację w przypadku wystąpienia niedoborów.

- Pacjenci zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV) i inni pacjenci z zaburzeniami odporności.

Dane na temat stosowania deferypronu u pacjentów zakażonych HIV lub innych ze zmniejszoną odpornością nie są dostępne. Ponieważ stosowanie deferypronu może wywołać neutropenię i agranulocytozę, nie należy podawać deferypronu u pacjentów z zaburzeniami odporności, jeśli potencjalne korzyści nie przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami.

- Zaburzenia czynności nerek lub wątroby i zwłóknienie wątroby

Dane dotyczące stosowania deferypronu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub ciężką niewydolnością wątroby nie są dostępne. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność. W tych grupach pacjentów należy monitorować czynności nerek i wątroby przez cały okres leczenia deferypronem. Jeśli w surowicy krwi utrzymuje się zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (AlAT), należy rozważyć odstawienie deferypronu.

U pacjentów z talasemią występuje związek pomiędzy występowaniem zwłóknienia wątroby i (lub) zapalenia wątroby typu C.

Należy zachować szczególną ostrożność w celu zapewnienia optymalnego chelatowania żelaza u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C. U takich pacjentów zalecane jest histologiczne monitorowanie wątroby.

- Zmiana barwy moczu

Należy poinformować pacjenta, że jego mocz może wykazywać czerwonobrazowe zabarwienie z powodu, że kompleks żelazo-deferypron jest wydalany w moczu.

- Zaburzenia neurologiczne

Zaburzenia neurologiczne obserwowano u dzieci leczonych przez szereg lat dawkami 2,5-krotnie wyższymi od maksymalnej dawki zalecanej, ale obserwowano je również przy standardowych dawkach deferypronu. Przypomina się lekarzom przepisującym lek, że stosowanie dawek wyższych niż 100 mg/kg mc./dobę nie jest zalecane. W razie zaobserwowania zaburzeń neurologicznych leczenie deferypronem należy przerwać.

- Stosowanie w skojarzeniu z innymi środkami chelatującymi żelazo

Zastosowanie leczenia skojarzonego należy rozpatrywać indywidualnie. Należy przeprowadzać okresowe oceny odpowiedzi na leczenie, a wszelkie przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych uważnie monitorować. Podczas stosowania deferypronu w skojarzeniu z deferoksaminą zgłaszano przypadki śmiertelne i zagrażające życiu (spowodowane agranulocytozą). Nie zaleca się leczenia w skojarzeniu z deferoksaminą w przypadku, gdy wystarcza monoterapia którymkolwiek z tych środków chelatujących, lub gdy stężenie ferrytyny osiągnie wartość poniżej 500 µg/l. Dane dotyczące leczenia produktem Ferriprox w skojarzeniu z deferazyrokssem są ograniczone, dlatego rozważając zastosowanie takiego połączenia należy zachować ostrożność.

- Substancje pomocnicze

Roztwór doustny Ferriprox zawiera barwnik żółcień pomarańczową (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Oceniane wskazanie, neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu, obejmuje kilka podtypów choroby. Wyróżnia się m.in. neurodegenerację związaną z kinazą pantotenianową (PKAN), neurodegenerację związaną z fosfolipazą A2 grupy VI (PLA2G6, PLAN), neurodegenerację związaną z białkiem beta-propeller (BPAN) i neurodegenerację związaną z białkami błony mitochondrialnej (MPAN). Kluczowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż odnalezione randomizowane badanie kliniczne prowadzone było wyłącznie w populacji pacjentów z PKAN, zaś badanie Romano 2022 opisuje wyniki pochodzące od 10 pacjentów, z czego 4 pacjentów miało PKAN, a 6 miało inny podtyp choroby.

Odnalezione randomizowane badanie kliniczne Klopstock 2019 z przedłużoną fazą w trybie otwartym miało na celu ocenę skuteczności deferypronu w zakresie zmniejszania ilości żelaza w mózgu i spowolnienia postępu choroby u pacjentów z neurodegeneracją związaną z kinazą pantotenianową (PKAN). Wyniki uzyskane

po 18 miesiącach (po zakończeniu fazy randomizowanej badania) wskazują na brak IS różnic pomiędzy deferypronom a placebo w zakresie progresji choroby ocenianej w skali BAD jako zmiana w stosunku do wartości wyjściowej oraz w zakresie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w skali PGI-I. Analiza podgrup wskazała, że u pacjentów z atypową postacią PKAN progresja objawów klinicznych u pacjentów leczonych deferypronom postępowała IS wolniej niż w grupie placebo (różnica pomiędzy grupami wyniosła 2,19 pkt (95% CI: -4,00; -0,38), $p=0,019$). Wyniki z całej populacji wskazują, iż odpowiedź na leczenie numerycznie częściej występowała w grupie deferypronu (20 (36%) pacjentów vs 4 (14%) pacjentów), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Koncentracja żelaza w zwojach podstawy mózgu mierzona w obrazowaniu MRI-R2 w stosunku do wartości wyjściowych w grupie leczonej deferypronom była IS niższa (-35,6 Hz (95% CI: -44,8; -26,3), $p<0,0001$), zaś w grupie otrzymującej placebo nie uległa zmianie. W zakresie rozwoju kognytywnego mierzonego w skali WeeFIM wystąpiła IS różnica na korzyść deferypronu (6,30 pkt, $p=0,032$).

Wyniki fazy rozszerzonej badania po kolejnych 18 miesiącach (36 miesięcy od rozpoczęcia badania), w której wszyscy pacjenci otrzymywali deferypron wskazują, iż wyniki uzyskane w skali BAD są lepsze podczas terapii deferypronom niż podczas terapii placebo (różnica w punktacji uzyskanej w grupie placebo-deferypron była IS na korzyść deferypronu, zaś w grupie deferypron-deferypron nie uległa zmianie). Średnia liczba punktów w skali PGI-I była porównywalna w obu grupach.

Zdaniem autorów, badanie Klopstock 2019 po raz pierwszy wskazało na zmniejszenie progresji choroby u pacjentów z neurodegeneracją z akumulacją żelaza w mózgu. Wyniki tego badania są zbieżne z opisanymi w raporcie OT.4311.30.2018 badaniami o niższej wiarygodności (jednoramienne badania pilotażowe).

Odnalezione prospektywne badanie jednoramienne Romano 2022 miało na celu długoterminową ocenę neuroradiologiczną i kliniczną pacjentów z neurodegeneracją związaną z akumulacją żelaza w mózgu (NBIA) leczonych deferypronom. Opisane wyniki pochodzące od 10 pacjentów wskazują, iż u 8/10 pacjentów zaobserwowano wysoką ujemną korelację między $R2^*$ a upływem czasu ($R2^*$ malało z upływem czasu), u 2 chorych przeciążenie żelazem było stabilne w całym okresie badanym, z ujemnym współczynnikiem korelacji R_p , który nie osiągnął poziomu istotności. Pacjenci, u których przeciążenie żelazem nie uległo IS zmianie z upływem czasu mieli rozpoznanie PLAG2G6 ($n=1$) lub PKAN ($n=1$). Ponadto, niezależna kliniczna ocena neurologiczna podczas każdej wizyty kontrolnej potwierdziła stabilność kliniczną choroby u połowy chorych.

Badacze publikacji Romano 2022 wnioskuje, iż gromadzenie żelaza w zwojach podstawy mózgu w przebiegu NBIA jest w bezpieczny sposób odwracalne w wyniku terapii chelatującej żelazo z wykorzystaniem deferypronu w dawce 15 mg/kg BID, progresja klinicznych objawów neurologicznych choroby ulega spowolnieniu. Badacze przypuszczają, że schematy dawkowania oparte o większą liczbę dawek podzielonych mogą lepiej wykorzystać zdolności chelatujące żelazo, co może wpłynąć na uzyskanie poprawy klinicznej. W dyskusji autorzy wskazali, że uzyskane wyniki są zbieżne w prowadzonymi wcześniej badaniami pilotażowymi i jedynym randomizowanym badaniem klinicznym u pacjentów z PKAN, Klopstock 2019.

Odnaleziony konsensus ekspertów dotyczący leczenia neurodegeneracji związanej z białkiem beta (BPAN), Wilson 2021 na podstawie dwóch opisanych przypadków pacjentów z BPAN nie zalecają stosowania środków chelatujących żelazo w przypadku BPAN poza badaniami klinicznymi.

Opisany w raporcie nr OT.4311.30.2018 konsensus postępowania klinicznego u pacjentów z PKAN, Hogarth 2017, wskazuje na udowodniony spadek poziomu żelaza w mózgu, w gałkach błędnych, na podstawie badania MRI, jednak podkreśla brak przekonujących dowodów w zakresie korzyści klinicznych (ocena neurologiczna; poprawa jakości życia i sprawności). Warto nadmienić, że konsensus Hogarth 2017 został opublikowany przed wynikami badania Klopstock 2019.

Charakterystyka produktu leczniczego Ferriprox wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności podkreśla, iż deferypron powoduje neutropenię, w tym agranulocytozę.

Podsumowując, dane o wysokim poziomie wiarygodności (randomizowane badanie kliniczne) dostępne są jedynie dla populacji pacjentów z PKAN i wskazują na istnienie korzyści ze stosowania deferypronu w porównaniu do placebo. W pozostałych podtypach neurodegeneracji z odkładaniem żelaza w mózgu konieczne są dalsze badania, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo deferypronu.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, przedstawioną w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Bartosz Karaszewski Konsultant Krajowy ds. Neurologii
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>NBIA to grupa rzadkich / ultrarzędkich chorób – wobec różnorodności molekularnej / patofizjologicznej – o różnych przebiegach klinicznych. Leczenia przyczynowego, o udowodnionym efekcie spowalniającym naturalny rozwój choroby vide zasady EBM (z uwzględnieniem danych epidemiologicznych), na tę chwilę nie ma. Wiele objawów pojawiających się w NBIA (indywidualne przebiegi) można skutecznie ograniczać, bywa, że w taki sposób znacząco i długotrwale poprawiać komfort funkcjonowania pacjentów (np. leczenie spastyczności, napadów padaczkowych, ruchów mimowolnych, bólu, zaburzeń neuropsychiatrycznych, postępowanie w zaburzeniach połykania).</p> <p>Kompleksowa opieka nad pacjentami z NBIA, która umożliwiłaby wczesne i właściwe reagowanie terapeutyczne objawowe jak powyżej powinna być pierwszorzędnym celem dla organizatorów systemu ochrony zdrowia, nie dysponujemy w tej chwili (medycyna) skuteczniejszymi strategiami postępowania. Deferipronum może być rozważany w terapii, jeśli przyjąć filozofię systemową stosowania stosunkowo bezpiecznych leków o niepotwierdzonym, ale i niewykluczonym efekcie spowalniającym rozwój choroby letalnej, tu w zakresie wybranych domen klinicznych (małe prawdopodobieństwo efektu terapeutycznego, małe prawdopodobieństwo powikłań).</p> <p>Priorytetowym celem w poprawianiu komfortu życia pacjentów z NBIA powinno być zapewnienie dostępu do kompleksowego – specyficznego postępowania terapeutycznego objawowego i opieki przewlekłej jak powyżej.</p>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?</p>	<p>Centra / centrum (w skali kraju 1-3 ośrodki) zajmujące się kompleksową (interdyscyplinarną) terapią jak opisano w punkcie powyżej.</p>
<p>Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?</p>	<p>Przeprowadzono tylko jedno badanie randomizowane, u chorych PKAN (mutacja w genie PANK2, około 50% wszystkich NBIA), poza tym dysponujemy danymi z serii przypadków / opisami przypadków podaży j/w.</p> <p>W RCT nie wykazano różnicy w zakresie postępu objawów choroby u pacjentów leczonych deferipronum versus placebo, a jedynie „tendencję” do spowolnienia progresji określonych objawów w grupie leczonej aktywnie.</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Pacjenci z atypowym PKAN (wiek >6 lat)</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Nie dysponujemy ważącymi danymi o skuteczności deferipronum w innych niż PKAN subpopulacjach pacjentów z NBIA. Co prawda mechanizm rozwoju choroby jest dla wszystkich podobny, ale różnice molekularne mogą mieć znaczenie w odpowiedzi na leczenie, związane są z innymi przebiegami klinicznymi.</p>

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.195.2024.6.KB z dnia 16.04.2024 r.) w 2023 r. w ramach importu docelowego rozpatrzono pozytywnie 1 wniosek na refundację produktu leczniczego Ferriprox. Zrefundowano 6 opakowań zbiorczych (po 100 tabletek każde) dla 1 pacjenta na łączną kwotę ok. 6 373,14 zł.

Na tej podstawie przyjęto, że średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta rocznie wynosi 6, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Średnia liczba opakowań produktu leczniczego Ferriprox, deferypron przypadająca na pacjenta na rok na podstawie danych MZ – oszacowanie Agencji.

Wskazanie	Liczba pacjentów, dla których sprowadzono preparat Ferriprox, deferypron, w 2023 r.	Liczba sprowadzonych opakowań w 2023 roku	Średnia liczba opakowań/ pacjenta*
neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu	1	6	6

*średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie zależy od masy ciała pacjenta i uzyskane stężenie ferrytyny

Przyjęte założenie obarczone jest niepewnością, z uwagi na sposób dawkowania deferypronu. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ferriprox 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) (...). Nie zaleca się, by całkowita dobową dawkę przekraczała 100 mg/kg masy ciała z uwagi na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji (...). Po rozpoczęciu leczenia produktem Ferriprox, co dwa lub trzy miesiące zaleca się badanie stężenia ferrytyny lub innych wskaźników zasobów żelaza, w celu długookresowej oceny skuteczności leczenia za pomocą chelatowania w utrzymywaniu właściwych zasobów żelaza. Dawkowanie należy dostosować w zależności od odpowiedzi indywidualnego pacjenta i zamierzonego celu leczenia (utrzymanie lub zmniejszenie zasobów żelaza w ustroju). Należy rozważyć przerwanie leczenia deferypronom w przypadku, gdy stężenie ferrytyny osiągnie wartości poniżej 500 µg/l.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, cena ww. produktu leczniczego wynosiła 1 062,19 zł za 1 opakowanie zbiorcze zawierające 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.). Poniżej przedstawiono oszacowaną cenę leku Ferriprox dla płatnika oraz roczny koszt terapii jednego pacjenta.

Tabela 7. Koszt wnioskowanej technologii (Ferriprox, deferypron) – oszacowanie Agencji

Wskazanie	CHB (zł)*	CD (zł)	WDS (zł)	Cena dla płatnika (zł)	Średnia liczba opakowań na pacjenta	Roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)
neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu	1 062,19	1 101,24	3,2	1 098,04	6	6 588,27

* zgodnie z pismem MZ (PLD.45340.195.2024.6.KB): cena produktu leczniczego Ferriprox, deferypron to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową

Skróty: **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Obliczona cena dla płatnika i w konsekwencji roczny koszt płatnika obarczone są niepewnością, m.in. z uwagi na odnalezione informacje dotyczące ceny leku Ferriprox i jego odpowiedników generycznych pochodzące z bazy EURIPID. Do analizy włączono wszystkie produkty lecznicze zawierające deferypron w tabletkach o mocy 500 mg, dla których sprawozdano cenę hurtową w bazie EURIPID. Wszystkie opakowania zawierają 100 tabletek. Średnia cena hurtowa leku Ferriprox pochodząca z dwunastu krajów wynosi ██████████, zaś mediana ██████████. Średnia cena hurtowa generycznego odpowiednika obliczona na podstawie cen czterech produktów generycznych dostępnych w pięciu krajach europejskich wynosi ██████████, zaś mediana ceny produktu generycznego wynosi ██████████.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy.

Tabela 8. Ceny hurtowe produktów leczniczych zawierających deferypron o mocy 500 mg, 1 opakowanie zawierające 100 tabletek pochodzące z bazy EURIPID

Nazwa handlowa	Kraj	Cena hurtowa [zł]*	Średnia cena, mediana ceny [zł]
Ferriprox	Bulgaria	████	średnia cena: ████ mediana ceny: ████
Ferriprox	Izrael	████	
Ferriprox	Cypr	████	
Ferriprox	Belgia	████	
Ferriprox	Norwegia	████	
Ferriprox	Szwecja	████	
Ferriprox	Holandia	████	
Ferriprox	Irlandia	████	
Ferriprox	Finlandia	████	
Ferriprox	Austria	████	
Ferriprox	Dania	████	
Ferriprox	Islandia	████	
Befeprox	Grecja	████	
Deferiprone Lipomed	Bulgaria	████	
Deferiprone Lipomed	Cypr	████	
Deferipron Evolan	Szwecja	████	
Deferipron Orifarm	Dania	████	

*w bazie EURIPID ceny są raportowane w EUR; do przeliczenia cen na PLN wykorzystano średni kurs NBP z dnia 20.02.2024 r.: 1 EUR=4,2693 zł

Dane przekazane przez MZ wskazują, że w 2023 r. lek Ferriprox sprowadzono dla 1 pacjenta.

Wygenerowane dane NFZ wskazują, że średnia liczba chorych, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: G23.0 (G23.0 Choroba Hellervordena-Spatza) z lat 2014-2023 wynosi 72. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Należy mieć na uwadze, że kod ICD-10 G23.0 obejmuje szerszą populację niż objęta ocenianym wskazaniem.

Tabela 9. Liczebność pacjentów, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: G23.0 wg danych NFZ

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024*	Średnia z lat 2014-2023
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD- 10: G23.0	1	78	87	82	73	71	81	63	8	87	86	5	71,6

Źródło: baza SWIAD, * dane za niepełny rok

Ankietowany na potrzeby niniejszego raportu ekspert kliniczny wskazał, że nie istnieje centralnie prowadzony rejestr chorych z neurodegeneracją związaną z odkładaniem żelaza w mózgu i nie wskazał liczebności populacji z tym rozpoznaniem.

Z uwagi na brak możliwości oszacowania liczebności populacji na podstawie danych NFZ i odpowiedzi eksperta, przyjęto, że najbardziej wiarygodne będą dane ze zlecenia MZ (jeden pacjent rocznie). Roczny koszt refundacji deferypronu w ramach importu docelowego ponoszony przez płatnika będzie wówczas tożsamy z rocznym kosztem terapii jednego pacjenta, tj. 6 588,27 zł.

W raporcie nr OT.4311.30.2018 wskazano, że zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ lek Ferriprox był sprowadzony:

- w 2016 r. dla 2 pacjentów (sprowadzono 12 opakowań),
- w 2017 r. dla 4 pacjentów (sprowadzono 36 opakowań),
- w 2018 r. dla 5 pacjentów (sprowadzono 52 opakowania).

Na podstawie danych zebranych podczas prac nad niniejszym raportem oraz nad raportem OT.4311.30.2018 można założyć, że liczba chorych, dla których będzie sprowadzany deferypron nie powinna być wyższa niż kilka osób rocznie.

Powyższe oszacowania mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego z uwagi na liczne niepewności wynikające ze sposobu dawkowania deferypronu uzależnionego od masy ciała pacjenta, ceny leku, liczebności populacji.

W zleceniu MZ nie wskazano innych produktów leczniczych lub środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych z zagranicy w analizowanym wskazaniu. Odnaleziony konsensus postępowania klinicznego, Wilson 2021 wśród metod leczenia odnosi się do środków chelatujących żelazo, rehabilitacji oraz leczenia objawowego (m.in. środków przeciwdrgawkowych w przypadku wystąpienia napadów padaczkowych, leczenia bezsenności). Ankietowany ekspert kliniczny wskazał, że nie istnieje leczenie przyczynowe o udowodnionym efekcie spowalniającym naturalny rozwój choroby, dostępne jest jedynie leczenie pozwalające ograniczać objawy oraz poprawiać komfort funkcjonowania pacjentów (np. leczenie spastyczności, napadów padaczkowych, ruchów mimowolnych, bólu, zaburzeń neuropsychiatrycznych, postępowanie w zaburzeniach połykania). Autorzy opisanego w niniejszym raporcie badania Romano 2022 wskazują, iż deferypron został wybrany jako interwencja, ponieważ jest to jedyny środek chelatujący żelazo mający zdolność do przekraczania bariery krew-mózg.

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 16.04.2024 r. Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ferriprox, deferipronum, tabletki powlekane, 500 mg w ramach importu docelowego we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu. Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.30.2020, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2018 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 120/2018 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Ferriprox (deferypron) tabletki powlekane à 500 mg we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie: istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej; istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej oraz wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Zgodnie z informacją zawartą w piśmie ze zleceniem MZ znak: PLD.45340.195.2024.6.KB z dnia 16.04.2024 r. cena ww. leku wynosi 1062,19 zł za 1 opakowanie zbiorcze po 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny leku pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.)

W roku 2023, w ramach importu docelowego, wydano 1 zgodę na refundację tego środka dla 1 pacjenta, łącznie 6 opakowań po 100 tabletek każde.

Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.07.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: neurodegeneration, NBIA, management, guidelines, treatment. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.4311.30.2018 w języku polskim lub angielskim.

Odnaleziono jeden dokument, konsensus ekspertów Wilson 2021 dotyczący leczenia neurodegeneracji związanej z białkiem beta-propeller (BPAN). Autorzy wskazują, iż z uwagi na bardzo ograniczone doniesienia, brak danych dotyczących skuteczności deferypronu oraz wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa, zastosowanie środków chelatujących żelazo nie jest zalecane u pacjentów z BPAN poza badaniami klinicznymi. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących leczenia innych podtypów neurodegeneracji z odkładaniem żelaza w mózgu.

W raporcie nr OT.4311.30.2018 opisano publikację Hogarth 2017, stanowiącą konsensus postępowania w diagnostyce i leczeniu neurozwyrodnienia związanego z kinazą pantotenianu (PKAN). Odnosnie środków chelatujących żelazo wskazano na udowodniony spadek poziomu żelaza w mózgu, w gałkach białych na podstawie badania MRI, jednak podkreślono brak przekonujących dowodów w zakresie korzyści klinicznych (ocena neurologiczna; poprawa jakości życia i sprawności). Autorzy zalecili u pacjentów z PKAN suplementację witaminy B5 oraz leczenie ukierunkowane na poszczególne objawy choroby.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z grupą kontrolną z fazą przedłużoną w trybie otwartym mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności deferypronu w leczeniu neurodegeneracji związanej z kinazą pantotenianową (PKAN), Klopstock 2019.

Ze względu na to, iż powyższe badanie prowadzone było wyłącznie wśród pacjentów z PKAN, a oceniane wskazanie obejmuje szerszą populację, zdecydowano o przedstawieniu wyników nierandomizowanego badania prospektywnego, prowadzonego wśród pacjentów z NBIA mającego na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa deferypronu (DFP) w leczeniu pacjentów z neurodegeneracją związaną z akumulacją żelaza w mózgu (NBIA), Romano 2022.

W badaniu Klopstock 2019 okres obserwacji wynosił 18 miesięcy dla fazy randomizowanej oraz kolejne 18 miesięcy dla fazy otwartej, podczas której wszyscy pacjenci przyjmowali deferypron.

Wyniki uzyskane po 18 miesiącach (po zakończeniu fazy randomizowanej badania) wskazują na brak IS różnic pomiędzy deferypronom a placebo w zakresie progresji choroby ocenianej w skali BAD jako zmiana w stosunku

do wartości wyjściowej oraz w zakresie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w skali PGI-I. Analiza podgrup wskazała, że u pacjentów z atypową postacią PKAN progresja objawów klinicznych u pacjentów leczonych deferypronom postępowała IS wolniej niż w grupie placebo. Wyniki z całej populacji wskazują, iż odpowiedź na leczenie numerycznie częściej występowała w grupie deferypronu (20 (36%) pacjentów vs 4 (14%) pacjentów), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie). Koncentracja żelaza w zwojach podstawy mózgu mierzona w obrazowaniu MRI-R2 w stosunku do wartości wyjściowych w grupie leczonej deferypronom była IS niższa (- 35,6 Hz (95% CI: -44,8; -26,3), $p < 0,0001$), zaś w grupie otrzymującej placebo nie uległa zmianie. W zakresie rozwoju kognytywnego mierzonego w skali WeeFIM wystąpiła IS różnica na korzyść deferypronu (6,30 pkt, $p = 0,032$).

Wyniki po 36 miesiącach (po zakończeniu fazy rozszerzonej) wskazują, iż wyniki uzyskane w skali BAD są lepsze podczas terapii deferypronom niż podczas terapii placebo (różnica w punktacji uzyskanej w grupie placebo-deferypron była IS na korzyść deferypronu, zaś w grupie deferypron-deferypron nie uległa zmianie). Średnia liczba punktów w skali PGI-I była porównywalna w obu grupach.

Zdaniem autorów, badanie Klopstock 2019 po raz pierwszy wskazało na zmniejszenie progresji choroby u pacjentów z neurodegeneracją z akumulacją żelaza w mózgu. Wyniki tego badania są zbieżne z opisanymi w raporcie OT.4311.30.2018 badaniami o niższej wiarygodności (jednoramienne badania pilotażowe).

W badaniu Romano 2022 średni okres obserwacji wynosił $5,5 \pm 2,3$ lat, opisano wyniki pochodzące od 10 pacjentów z neurodegeneracją z odkładaniem żelaza w mózgu, w tym 4 pacjentów z PKAN, 2 pacjentów z PLAG2G6, 1 pacjent z neuroferrytynopatią i 3 pacjentów z idiopatyczną postacią NBIA. Opisane wyniki wskazują, iż u 8/10 pacjentów zaobserwowano wysoką ujemną korelację między $R2^*$ a upływem czasu ($R2^*$ malało z upływem czasu), u 2 chorych przeciążenie żelazem było stabilne w całym okresie badanym, z ujemnym współczynnikiem korelacji R_p , który nie osiągnął poziomu istotności. Pacjenci, u których przeciążenie żelazem nie uległo IS zmianie z upływem czasu mieli rozpoznanie PLAG2G6 ($n=1$) lub PKAN ($n=1$). Ponadto, niezależna kliniczna ocena neurologiczna podczas każdej wizyty kontrolnej potwierdziła stabilność kliniczną choroby u połowy chorych.

Badacze publikacji Romano 2022 wnioskuje, iż gromadzenie żelaza w zwojach podstawy mózgu w przebiegu NBIA jest w bezpieczny sposób odwracalne w wyniku terapii chelatującej żelazo z wykorzystaniem deferypronu w dawce 15 mg/kg BID, progresja klinicznych objawów neurologicznych choroby ulega spowolnieniu. Badacze przypuszczają, że schematy dawkowania oparte o większą liczbę dawek podzielonych mogą lepiej wykorzystać zdolności chelatujące żelazo, co może wpłynąć na uzyskanie poprawy klinicznej. W dyskusji autorzy wskazali, że uzyskane wyniki są zbieżne w prowadzonymi wcześniej badaniami pilotażowymi i jedynym randomizowanym badaniem klinicznym u pacjentów z PKAN, Klopstock 2019.

Wyniki odnalezionych badań są zbieżne z opisanymi w raporcie nr OT.4311.30.2018 wynikami jednoramiennych badań pilotażowych.

Kluczowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż dane o wysokim poziomie wiarygodności (randomizowane badanie kliniczne) dostępne są jedynie dla populacji pacjentów z PKAN.

Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania raportu otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, prof. Bartosza Karaszewskiego, Konsultanta Krajowego ds. Neurologii. Ekspert wskazał, że aktualnie nie istnieje leczenie przyczynowe o udowodnionym efekcie spowalniającym naturalny rozwój choroby, stosowane jest leczenie objawowe (np. leczenie spastyczności, napadów padaczkowych, ruchów mimowolnych, bólu, zaburzeń neuropsychiatrycznych, postępowanie w zaburzeniach połykania). Zdaniem Prof. Karaszewskiego deferypron może być rozważany w terapii jako lek stosunkowo bezpieczny o niepotwierdzonym, ale i niewykluczonym efekcie spowalniającym rozwój choroby letalnej, tu w zakresie wybranych domen klinicznych (małe prawdopodobieństwo efektu terapeutycznego, małe prawdopodobieństwo powikłań).

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2023 roku w ramach importu docelowego pozytywnie rozpatrzono jeden wniosek na refundację produktu leczniczego Ferriprox. Zrefundowano sześć opakowań zbiorczych (po 100 tabletek każde) dla jednego pacjenta, na łączną kwotę około 6 373,14 zł.

Na tej podstawie przyjęto, że średnia roczna liczba opakowań produktu leczniczego Ferriprox przypadająca na jednego pacjenta wyniesie 6. Założenie to obarczone jest niepewnością, m.in. z uwagi na sposób dawkowania leku (uzależniony m.in. od masy ciała pacjenta).

Oszacowany koszt ponoszony przez płatnika na jedno opakowanie leku Ferriprox wynosi 1 098,04, zaś koszt rocznej terapii jednego pacjenta 6 588,27 zł. Oszacowanie to obarczone jest niepewnością, z uwagi

na różnorodność cen produktów leczniczych zawierających deferypron o mocy 500mg w tabletkach odnalezione w bazie EURIPID.

Koszt terapii całej populacji pacjentów będzie tożsamy z kosztem terapii jednego pacjenta przy założeniu, że liczebność populacji pozostanie na poziomie wskazanym w zleceniu MZ.

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne

Wilson 2021 Wilson JI, Gregory A, Kurian Ma et al. Consensus clinical management guideline for beta-propeller protein-associated neurodegeneration, Volume 63, Issue 12, December 2021, Pages 1402-1409, <https://doi.org/10.1111/dmcn.14980>, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14980> (data odczytu 23.07.2024 r.)

Badania pierwotne

Klopstock 2019 Klopstock T, Tricta F, Neumayr L at al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study, *Lancet Neurol* 2019; 18: 631–42, DOI: [10.1016/S1474-4422\(19\)30142-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30142-5), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31202468/> (data dostępu 23.07.2024 r.)

Romano 2022 Romano N, Baiardi G, Pinto VM at al. Long-Term Neuroradiological and Clinical Evaluation of NBIA Patients Treated with a Deferiprone Based Iron-Chelation Therapy, *J. Clin. Med.* **2022**, 11(15), 4524; <https://doi.org/10.3390/jcm11154524>, <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/15/4524>, data dostępu 23.7.2024 r.

Pozostałe publikacje

CHPL Charakterystyka Produktu Leczniczego Ferriprox, [Ferriprox, INN-deferiprone \(europa.eu\)](https://www.ferriprox.eu) (data dostępu: 18.07.2024 r.)

Iankova 2021 Iankova V, Karin I, Klopstock T. Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. *Front. Neurol.*, 15 April 2021, Sec. Movement Disorders, Volume 12 – 2021; <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.629414>

Publikacje opisane w raporcie OT.4311.30.2018 wymienione w treści niniejszego raportu

Hogarth 2017 Hogarth P., Kurian MA, Gregory A, Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN); *Molecular Genetics and Metabolism* 120 (2017) 278–287

Abbruzzese 2011 Abbruzzese G, Cossu G, Balocco M, i in. A pilot trial of deferiprone for neurodegeneration with brain iron accumulation.; *Haematologica*. 2011 Nov;96(11):1708-11. doi: [10.3324/haematol.2011.043018](https://doi.org/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-year follow-up; *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jun;20(6):651-4. doi: [10.1016/j.parkreldis.2014.03.002](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.03.002). Epub 2014 Mar 12.

8. Załączniki

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla leku Ferriprox w ocenianym wskazaniu w bazie Medline (data wyszukiwania: 23.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Neuroaxonal dystrophy) OR (Neuroaxonal dystrophies[MeSH Terms]),,, ""neuroaxonal dystrophies""[MeSH Terms] OR (""neuroaxonal""[All Fields] AND ""dystrophies""[All Fields]) OR ""neuroaxonal dystrophies""[All Fields] OR (""neuroaxonal""[All Fields] AND ""dystrophy""[All Fields]) OR ""neuroaxonal dystrophy""[All Fields] OR ""neuroaxonal dystrophies""[MeSH Terms]	1,734
#2	neurodegeneration[Title/Abstract],,, ""neurodegeneration""[Title/Abstract]	59,497
#3	Neuroaxonal Dystroph*[Title/Abstract],,, ""neuroaxonal dystroph""[Title/Abstract]"	530
#4	((((Neuroaxonal dystrophy) OR (Neuroaxonal dystrophies[MeSH Terms])) OR (neurodegeneration[Title/Abstract])) OR (Neuroaxonal Dystroph*[Title/Abstract]),,, ""neuroaxonal dystrophies""[MeSH Terms] OR (""Neuroaxonal""[All Fields] AND ""dystrophies""[All Fields]) OR ""neuroaxonal dystrophies""[All Fields] OR (""Neuroaxonal""[All Fields] AND ""dystrophy""[All Fields]) OR ""neuroaxonal dystrophy""[All Fields] OR ""neuroaxonal dystrophies""[MeSH Terms] OR ""neurodegeneration""[Title/Abstract] OR ""neuroaxonal dystroph""[Title/Abstract]	60,777
#5	""Pyridones""[Mesh]" ,,, ""Pyridones""[MeSH Terms]"	16,130
#6	deferiprone[Title/Abstract],,, ""deferiprone""[Title/Abstract]"	1,309
#7	Ferriprox[Title/Abstract],,, ""Ferriprox""[Title/Abstract]"	26
#8	((""Pyridones""[Mesh]) OR (deferiprone[Title/Abstract])) OR (Ferriprox[Title/Abstract]) ,,, ""Pyridones""[MeSH Terms] OR ""deferiprone""[Title/Abstract] OR ""Ferriprox""[Title/Abstract]"	16,642
#9	(((((Neuroaxonal dystrophy) OR (Neuroaxonal dystrophies[MeSH Terms])) OR (neurodegeneration[Title/Abstract])) OR (Neuroaxonal Dystroph*[Title/Abstract])) AND (((""Pyridones""[Mesh]) OR (deferiprone[Title/Abstract])) OR (Ferriprox[Title/Abstract])) ,,, (""neuroaxonal dystrophies""[MeSH Terms] OR (""Neuroaxonal""[All Fields] AND ""dystrophies""[All Fields]) OR ""neuroaxonal dystrophies""[All Fields] OR (""Neuroaxonal""[All Fields] AND ""dystrophy""[All Fields]) OR ""neuroaxonal dystrophy""[All Fields] OR ""neuroaxonal dystrophies""[MeSH Terms] OR ""neurodegeneration""[Title/Abstract] OR ""neuroaxonal dystroph""[Title/Abstract]) AND (""Pyridones""[MeSH Terms] OR ""deferiprone""[Title/Abstract] OR ""Ferriprox""[Title/Abstract])	73
#10	(((((Neuroaxonal dystrophy) OR (Neuroaxonal dystrophies[MeSH Terms])) OR (neurodegeneration[Title/Abstract])) OR (Neuroaxonal Dystroph*[Title/Abstract])) AND (((""Pyridones""[Mesh]) OR (deferiprone[Title/Abstract])) OR (Ferriprox[Title/Abstract])) ,,from 2018/10/16 - 3000/12/12,""(""neuroaxonal dystrophies""[MeSH Terms] OR (""Neuroaxonal""[All Fields] AND ""dystrophies""[All Fields]) OR ""neuroaxonal dystrophies""[All Fields] OR (""Neuroaxonal""[All Fields] AND ""dystrophy""[All Fields]) OR ""neuroaxonal dystrophy""[All Fields] OR ""neuroaxonal dystrophies""[MeSH Terms] OR ""neurodegeneration""[Title/Abstract] OR ""neuroaxonal dystroph""[Title/Abstract]) AND (""Pyridones""[MeSH Terms] OR ""deferiprone""[Title/Abstract] OR ""Ferriprox""[Title/Abstract]) AND (2018/10/16:3000/12/12[pdat])"	36

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla leku Ferriprox w ocenianym wskazaniu w bazie EMBASE (data wyszukiwania: 23.07.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp neurodegeneration with brain iron accumulation/	1405
#2	neurodegeneration with brain iron accumulation.ab,kw,ti.	855
#3	neurodegeneration.ab,kw,ti.	81226
#4	1 or 2 or 3	81732
#5	exp deferiprone/	4191
#6	deferiprone.ab,kw,ti.	2026
#7	ferriprox.ab,kw,ti.	57
#8	5 or 6 or 7	4366
#9	4 and 8	197

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla leku Ferriprox w ocenianym wskazaniu w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 23.07.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Neuroaxonal Dystrophies] explode all trees	8
2	(Neuroaxonal Dystroph*):ti,ab,kw	1
3	(neurodegeneration):ti,ab,kw	890
4	#1 or #2 or #3	891
5	MeSH descriptor: [Pyridones] explode all trees	1501
6	(„deferiprone”):ti,ab,kw	279
7	(„Ferriprox”)ti,ab,kw	15
8	#5 or #6 or #7	1654
9	#4 and #8	13

