



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 5/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki
zdrowotnej „leczenie nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci
przy wykorzystaniu produktu leczniczego deferazyroks (EXJADE®)
w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego
Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci przy wykorzystaniu produktu leczniczego deferazyroks (EXJADE®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, w grupie pacjentów pomiędzy 2 i 18 rokiem życia, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny produktu.

Uzasadnienie stanowiska

Deferazyroks charakteryzuje się podobną efektywnością kliniczną i profilem bezpieczeństwa do innych stosowanych w tym wskazaniu preparatów, ale jest stosowany doustnie, co ma znaczenie przede wszystkim w populacji pediatrycznej. Nie uzasadnia to jednak zdecydowanie wyższej od komparatorów ceny preparatu. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada przychyliła się do wniosku o utworzenia programu zdrowotnego w populacji dzieci, ale pod warunkiem znacznego obniżenia ceny deferazyroksu.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-81/GB/09) z dnia 28 września 2009r.

Problem zdrowotny

Najczęstszym powodem nadmiernego obciążenia organizmu żelazem są częste transfuzje koncentratu krwinek czerwonych u pacjentów z przewlekłymi niedokrwistościami, do których dochodzi w przebiegu anemii: aplastycznej, Fanconiego, sierpowatokrwinkowej, w zespole Blackfana-Diamonda, w talasemii beta oraz w zespołach mielodysplastycznych (MDS).¹

W przebiegu wymienionych schorzeń, w zależności od ich indywidualnego przebiegu, pacjenci wymagają transfuzji koncentratu krwinek czerwonych przeciętnie 1-2 razy w miesiącu. Do kumulacji nadmiaru żelaza w organizmie, a tym samym w narządach, dochodzi po przetoczeniu około 100 jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Ponieważ ludzki organizm nie ma mechanizmu aktywnego wydalania nadmiaru żelaza, dochodzi do jego kumulacji w tkankach. Powstawanie wolnych rodników powoduje uszkodzenie komórek co, w konsekwencji prowadzi do niewydolności wielu narządów i śmierci.¹



Szacuje się, że rocznie leczenia wymaga ok.70-80 pacjentów w wieku 0-18r.ż. ²

Obecny standard kliniczny

Standardem w leczeniu chelatującym nadmiar żelaza w organizmie jest deferoksamina. Jest to lek podawany w wielogodzinnych (8-12h) wlewach podskórnych 5-7 razy w tygodniu, co jest wyjątkowo uciążliwe u dzieci i młodych dorosłych oraz przekłada się na niezadowalającą ostateczną efektywność terapii. ¹

Opis świadczenia

Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym, stosowanym doustnie, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza. Deferazyroks powoduje wydalanie żelaza, głównie z kałem. Charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi, i nie powoduje trwałego zmniejszenia stężenia tych metali w surowicy. ³

Deferazyroks zarejestrowany jest w w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml koncentratu krwinek czerwonych na kg mc. na miesiąc) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych oraz w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku od 2 do 5 lat ciężką postacią talasemii beta, obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (< 7 ml koncentratu krwinek czerwonych na kg m.c. na miesiąc). ³

Zgodnie z treścią zlecenia Ministra Zdrowia, rozpatrywany problem decyzyjny dotyczył jedynie populacji pediatrycznej, podczas gdy przedstawione analizy dotyczyły również populacji dorosłych. ⁴

Zalecana dawka początkowa deferazyroksu to 20 mg/kg mc. na dobę. Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, dostosowując co 3 do 6 miesięcy dawkę leku, co 3 do 6 miesięcy w zależności od tendencji w stężeniu ferrytyny w surowicy. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzać stopniowo, zmieniając ją jednorazowo o 5 do 10 mg/kg mc. ³

Efektywność kliniczna

Przedstawione badania naukowe, porównujące deferazyroks do deferoksaminy były w większości przeprowadzone na mieszanej populacji i tylko badania w talasemii beta zostały przeprowadzone wyłącznie na populacji pediatrycznej. W przedstawionych doniesieniach poszukiwanymi punktami końcowymi były surowaty w postaci wskaźników laboratoryjnych. Nie przedstawiono wpływu leczenia deferazyroksem na twarde punkty końcowe.

Wyniki badań w talasemii beta były różne w poszczególnych grupach wiekowych dzieci, ale wskazują na porównywalną lub niższą efektywność kliniczną deferazyroksu w porównaniu do deferoksaminy. ⁴

W anemii sierpowatokrwinkowej, MDS i zespole Blackfana-Diamonda, deferazyroks skutecznie redukuje stężenie żelaza w organizmie, w podobnym stopniu lub nieco lepiej niż deferoksamina. ⁴

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie terapii deferazyroksem należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz wysypka skórna. ^{3,4}

Podkreśla się wpływ deferazyroksu na upośledzenie funkcji nerek i wątroby, oceniane na podstawie wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy krwi i aktywności aminotransferaz, która może doprowadzić do niewydolności tych narządów. Zaleca się regularne monitorowanie wymienionych parametrów laboratoryjnych w trakcie terapii i odpowiednią do wyniku korekcję dawki. ³

Istnieją doniesienia o wpływie deferyzyroksu na hematopoezę oraz występowaniu reakcji nadwrażliwości, ale nie ustalono ostatecznej zależności tych działań niepożądanych od stosowania deferyzyroksu.³

Długofalowe badania obserwacyjne w populacji pediatrycznej potwierdzają, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były dolegliwości ze strony układu pokarmowego a ryzyko przerwania terapii wynosiło 10-20%.⁴

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna była oparta na doniesieniach włączonych do przedstawionej analizy efektywności klinicznej i, wobec braku odpowiednich badań pierwotnych, nie mogła zadowalająco odpowiadać wnioskowanemu wskazaniu. W jedynej analizie dotyczącej populacji pediatrycznej, w talasemii beta, ICUR wyniósł ok. 36tys złotych/QALY, w rocznym horyzoncie analizy.⁴

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego, w części opracowanej dla populacji dzieci, wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 0,5mln złotych w pierwszym roku uruchomienia programu, ok. 0,9mln złotych w drugim i ok. 1,1mln złotych w 3 roku finansowania programu.⁴

Spośród krajowych agencji HTA SMC rekomenduje finansowanie deferyzyroksu w ramach wskazań rejestracyjnych, poza MDS.⁵

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, przede wszystkim nieadekwatnie wysoki koszt preparatu oraz brak silnych dowodów na inną niż droga podania przewagę nad standardowym leczeniem, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Kowalczyk J R, Projekt programu terapeutycznego „Leczenie stanów nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci”, 2009
2. Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. Jerzego R. Kowalczyka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii i Onkologii Dziecięcej
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Exjade
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. SMC deferasirox, 125, 250, 500mg dispersible tablets (Exjade®) No. (347/07) 12 January 2007