



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 78/2012 z dnia 17 września 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl.,
EAN 5909990613021 we wskazaniu: leczenie doustne stanów
nadmiaru żelaza w organizmie

Rada Przejrzystości uważa za uzasadnione objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks; tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 250 mg i opakowaniu po 28 tabletek) we wskazaniu: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie, bezpłatnie dla pacjenta, w ramach oddzielnej grupy limitowej, w ramach programu lekowego. Rada stwierdza ponadto na podstawie przeprowadzonych analiz, że terapia deferazyroksem przy podanej we wniosku refundacyjnym cenie zbytu netto preparatu w wymienionych dawkach i wielkości opakowań, jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią deferoksaminą z tych samych wskazań. Rada akceptuje [REDACTED]. Przedstawiony program wymaga dopracowania m.in. poprzez powołanie zespołu koordynującego i uwzględnienie wskazania Z94.8.

Stanowisko Rady dotyczy rozpoznania E83.1 „zaburzenie przemiany żelaza” z pominięciem w określeniu populacji docelowej wskazania Z94.8 „transplantacja innego narządu lub tkanki”.

Uzasadnienie

Stanowisko Rady Przejrzystości jest podyktowane możliwością doustnego stosowania deferazyroksu, co ma szczególne znaczenie w populacji pediatrycznej.

Poprzez mniej uciążliwy sposób podania leku zwiększa się prawdopodobieństwo zrealizowania zaleceń lekarskich (compliance), co wpływa na efektywność terapii. Refundacja kosztów leczenia deferazyroksem w ramach programu lekowego umożliwia pełny dostęp do terapii populacji docelowej.

Leczenie stanów nadmiaru żelaza w organizmie wpływa korzystnie na rozwój dziecka zakwalifikowanego do leczenia oraz ogranicza tempo narastania powikłań u chorych poddanych terapii. Wpływie w konsekwencji na długość ich życia. Istotny dla prawidłowego funkcjonowania społecznego małych dzieci jest również pozytywny efekt psychologiczny wynikający z uniknięcia pozajelitowego



podawania preparatów obniżających poziom żelaza i związanych z tym hospitalizacji. Ograniczenie częstości występowania i nasilenia powikłań przewlekłego obciążenia żelazem przyczyni się także do zmniejszenia ogólnych kosztów leczenia w tej grupie chorych.

Deferazyroks charakteryzuje się podobną efektywnością kliniczną i profilem bezpieczeństwa w porównaniu z innymi preparatami stosowanymi we wskazaniu „leczenie stanów nadmiaru żelaza w organizmie”.

Terapię ocenia się jako kosztowo efektywną w porównaniu z terapią deferoksamina (ICUR/ICER < 3 x PKB per capita).

Stanowisko Rady Przejrzystości koresponduje ze Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej Nr 5/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010 o zasadności stosowania produktu leczniczego deferazyroks (EXJADE) we wskazaniu „leczenie nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci przy wykorzystaniu produktu leczniczego deferazyroks w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego...”, oraz Rekomendacją Prezesa Agencji Nr 2/2010 z dnia 18 stycznia 2010 w tej samej sprawie.

W określeniu populacji docelowej nie uwzględniono wskazania Z94.8 „transplantacja innego narządu lub tkanki” ze względu na nieumieszczenie go przez podmiot odpowiedzialny we wniosku refundacyjnym i w przedłożonych raportach HTA.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30.05.2012 r (pismo znak MZ PLA-460-12525-180/KKU/12, wraz załączonymi analizami) z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Exjade (deferazyroks):

- tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabletek, EAN: 5909990613021
- tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabletek, EAN: 5909990613045,

w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie”

przy proponowanej we wniosku cenie zbytu netto [REDAKTOWANE] dla dawki 250 mg oraz [REDAKTOWANE] dla dawki 500 mg.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o objęcie refundacją dwóch z sześciu zarejestrowanych produktów (kodów EAN). Dla wskazanych wyżej dawek (250 mg i 500 mg) nie objęto wnioskiem opakowań 84 tabletki; ponadto wniosek nie obejmuje dawki 125 mg – 28 tabletek i 84 tabletki.

Problem zdrowotny

Nadmiar żelaza w organizmie może prowadzić do poważnych powikłań wielonarządowych i w efekcie zagrażać życiu. Jest skutkiem kumulacji tego pierwiastka w wyniku zaburzonej homeostazy i regulacji jego wchłaniania. Najczęstszą przyczyną przeciążenia żelazem są wielokrotne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w przypadkach ciężkich postaci talasemii, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, hemoglobinopatii, defektów

enzymatycznych krwinek czerwonych, niedokrwistości aplastycznej (w tym zespołu Diamonda-Blackfana), niedokrwistości syderoblastycznej, niedokrwistości hemolitycznych oraz zespołów mielodysplastycznych. Najistotniejsze znaczenie kliniczne w warunkach znacznego nadmiaru żelaza mają zmiany w obrębie wątroby, tarczycy, podwzgórza i przysadki mózgowej, serca, trzustki oraz stawów. Wśród najpoważniejszych skutków tego stanu można wymienić marskość wątroby, szereg zaburzeń endokrynnych z cukrzycą na czele, zaburzenia wzrastania i dojrzewania, kardiomiopatie, zaburzenia rytmu, upośledzenie funkcji układu kostno-stawowego.

Alternatywne technologie medyczne

W celu osiągnięcia zrównoważonego bilansu żelaza w organizmie pacjenta podaje się związki chelatujące żelazo, głównie w wątrobie oraz w krwinkach czerwonych. Poza deferazyroksem stosować można w tym celu także deferoksaminę (częściej) lub deferypron (rzadziej). AOTM nie wypowiedziała się dotychczas w sprawie technologii alternatywnych. Opinie i stanowiska polskich ekspertów opracowane na zlecenie Agencji ograniczają się w odniesieniu do technologii alternatywnych jedynie do leczenia deferoksaminą, z pominięciem deferypronu.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego włączono dwa niezaślepienie badania RCT, w ramach których porównano wyniki leczenia deferazyroksem (DFX) oraz deferoksaminą (DFO) w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem będącego efektem częstych transfuzji krwi.

Badania Cappellini i wsp. (2006) dotyczyły pacjentów z talasemią beta major. Wyodrębnione wyniki subpopulacji pediatrycznej w ramach tych badań pochodzą z abstraktu Kattamis i wsp. (2005), gdyż w pełnych tekstach tych publikacji nie wyodrębniono tej subpopulacji, łącząc populację dzieci i dorosłych.

Analiza Vichinsky i wsp. (2006) dotyczyła z kolei chorych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. Również w tej pracy wyniki rozpatrywano łącznie dla populacji pediatrycznej (około 50% populacji) i pacjentów dorosłych.

W badaniach Cappellini i wsp. (2006) [DFX n=296, DFO n=290] po roku terapii w u pacjentów w grupach wiekowych 6-11 lat i 12-15 lat z talasemią beta major zaobserwowano spadek średniej wartości stężenia żelaza w wątrobie (LIC) oraz spadek średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) względem wartości wyjściowej, zarówno w grupie chorych przyjmujących DFX jak i w grupie leczonej DFO (brak informacji o istotności statystycznej tych zmian). Różnice między grupami terapeutycznymi były nieznaczące i nie osiągnęły istotności statystycznej. W przypadku pacjentów w wieku < 6 r.ż. różnice między grupami terapeutycznymi były istotne statystycznie na niekorzyść DFX. W grupie tej spadek LIC był istotnie niższy niż w grupie leczonej DFO, natomiast wartość SF wzrosła w grupie leczonej DFX przy spadku tego parametru w grupie leczonej DFO (LIC: MD= 3,3 mg Fe/g dw [95%CI: 1,18; 5,42], SF: MD=1017 ng/ml [95%CI: 535,63; 1498,37])

W badaniach Vichinsky i wsp. (2006) [DFX n=132, DFO n=63] po roku leczenia chorych w przedziale wiekowym 6 do 65 lat (w tym około 50% pacjentów pediatrycznych) zaobserwowano spadek średniej wartości stężenia żelaza w wątrobie (LIC) w stosunku do wartości wyjściowych, zarówno w grupie przyjmującej DFX (-6,6 mg Fe/g dw, p<0,05) jak i w grupie przyjmującej DFO (-1,4 mg Fe/g dw, p<0,05). Spadek średniej wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) w grupie przyjmującej DFX był mniejszy niż w grupie przyjmującej DFO (brak informacji o istotności statystycznej).

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy ocenę skuteczności praktycznej deferazyroksu przeprowadzono na podstawie dowodów niższej jakości, głównie nierandomizowanych badań obserwacyjnych dotyczących populacji pacjentów z talasemią beta major lub zbiorczej populacji pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami krwinek czerwonych (m.in. talasemia beta major, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistości aplastyczne).

Wyniki badań obserwacyjnych są niejednoznaczne i nie pozwalają stwierdzić, czy terapia deferazyroksiem jest skuteczna. Może to wynikać z różnic w charakterystyce populacji w poszczególnych badaniach, historii wcześniejszego leczenia (przyjmowania leków chelatujących) i różnic w czasie zwiększania dawki początkowej deferazyroksu.

Również wyniki dodatkowych badań obserwacyjnych odnalezionych przez analityków Agencji nie pozwalają na wysnucie jednoznacznych wniosków, ponadto dotyczą grup o niewielkiej liczebności.

W części badań zwrócono uwagę na korzyści dla pacjenta wynikające z doustnej formy podawania deferazyroksu (komparator - deferoksamina podawana jest zazwyczaj jako podskórny wlew trwający kilka-kilkanascie godzin, możliwe jest też podanie dożylnie i domięśniowe).

Bezpieczeństwo stosowania

Według analizy wnioskodawcy terapia deferazyroksiem jest dobrze tolerowana, na co wskazuje stosunkowo niewielki odsetek rezygnacji z leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych należą działania ze strony układu pokarmowego (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka) oraz wysypka skórna. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w analizie wnioskodawcy oraz informacje odnalezione przez analityków, wskazują jednak na możliwe powikłania ze strony nerek i dróg moczowych oraz hepatotoksyczność. Należy zwrócić uwagę, że profil bezpieczeństwa deferazyroksu może się różnić między pacjentami z różnymi jednostkami chorobowymi, a w obrębie tej samej grupy chorobowej zależnie od czasokresu i ciężkości objawów zmian narządowych. Zależy również od dawek i czasokresu stosowania preparatu oraz monitorowania skuteczności jego działania.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

Podstawowe parametry wejściowe analizy kosztów-użyteczności (wiek pacjentów, masa ciała, efektywność kliniczna i compliance) opierają się na danych pacjentów [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu skrajnym (wariant maksymalny) wykazała,

Należy podkreślić, że wszelkie analizy ekonomiczne dotyczące wpływu na budżet stosowania preparatów chelatujących żelazo w stanach przewlekłego jego nadmiaru w organizmie mogą być obarczone błędem ze względu na trudności z oszacowaniem populacji, do której jest adresowana tego typu terapia. Dane epidemiologiczne w zakresie rozpoznania głównego E.83.1 i/lub rozpoznań współistniejących podane lub sugerowane przez polskich ekspertów oraz określone jako populacja docelowa objęta programem lekowym w wersji zaakceptowanej przez MZ z dnia 03.05.2012, różnią się między sobą i operują liczbami 4-10-krotnie wyższymi w stosunku do liczby świadczeń sprawozdawanych przez NFZ dla rozpoznania głównego E83.1 w latach 2010 i 2011 w przedziale wieku >2 - ≤ 18 rż (odpowiednio 26 i 25 świadczeń; Tabela 4 analizy weryfikacyjnej).

Zapisy projektu programu lekowego nie wykluczają możliwości kontynuowania leczenia powyżej 18 rż. co nie zostało uwzględnione w koszcie stosowania DSX w analizie wpływu na budżet w wariantcie podstawowym ani w analizie wrażliwości.

W związku z przewlekłym charakterem leczenia chelatującego, w analizie wpływu na budżet w scenariuszu nowym należałoby uwzględnić możliwości kontynuowania przez pacjentów leczenia w kolejnych latach nie tylko po ukończeniu 18 rż. (tzn. nie uwzględniono przechodzenia pacjentów w przedziale wiekowym 2- 18, leczonych w poprzednich latach w ramach programu lekowego na kolejny rok leczenia).

Populacja pacjentów z rozpoznaniem Z94.8 nie została uwzględniona przy szacowaniu populacji docelowej analizy wpływu na budżet.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Kryteria włączenia do programu lekowego obejmują szerszą populację niż wskazania do stosowania zawarte w ChPL, zarówno ze względu na przyczynę przewlekłego obciążenia żelazem, jak i wiek pacjentów.

- przyczyna przewlekłego obciążenia żelazem/współistniejące schorzenia w pierwszej linii leczenia

Według zapisów ChPL preparat Exjade w pierwszej linii leczenia stosuje się w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem powstałego w wyniku częstych transfuzji krwi u pacjentów: z jedną jednostką chorobową, tj. "ciężką postacią talasemii beta". Tymczasem zapisy programu lekowego w przypadku pierwszej linii leczenia nie doprecyzowują współistniejących jednostek chorobowych, w których preparat ma być stosowany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem powstałego w wyniku częstych transfuzji krwi, co więcej poszerzają populację o „innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie”, a więc takich, u których nadmiar żelaza nie jest wynikiem częstych transfuzji krwi.

- wiek pacjentów w pierwszej linii leczenia

W projekcie programu lekowego przy zapisach dotyczących pierwszej linii leczenia obniżono dolną granicę wieku pacjentów ("powyżej 2 roku życia") względem ChPL ("6 lat i starszych").

Pewne niejasności budzi górna granica wieku pacjentów. Dla pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelaza powstałym w wyniku częstych transfuzji krwi określono ją jako "poniżej 18 roku życia" (co nie miało miejsca w ChPL), jednak w tym samym akapicie w części odnoszącej się do „innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie” znajduje się zapis „u których prowadzona jest terapia chelatująca rozpoczęta poniżej 18 roku życia”, dopuszczający kontynuowanie stosowania preparatu Exjade u pacjentów powyżej 18 r.ż.

- wiek pacjentów w drugiej linii leczenia

W ChPL przy zapisach dotyczących stosowania deferyzyroksu w drugiej linii leczenia (gdy leczenie deferyksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie), wśród pacjentów z ciężką postacią talasemii beta wyróżniono grupę pacjentów z obciążeniem żelazem powstałym w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc KKCz) i w wyniku nieczęstych częstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. na miesiąc KKCz). W pierwszej grupie zaleca się stosowanie deferyzyroksu w wieku od 2 do 5 lat, w drugiej grupie - w wieku 2 lat i starszych. Tymczasem w programie lekowym nie ma takiego podziału, a stosowanie deferyzyroksu u pacjentów z talasemią beta poleca się u pacjentów w wieku pomiędzy 2 i 18 r.ż.

- przyczyna przewlekłego obciążenia żelazem/współistniejące schorzenia w drugiej linii leczenia

W opisie programu podano błędny kod ICD-10 dla rozpoznania talasemia beta. Wymieniony w programie kod D56 obejmuje wszystkie talasemie, talasemia beta ma przypisany kod D56.1.

W programie lekowym doprecyzowano schorzenia, w których ma być stosowany deferyzyroks, podczas gdy w ChPL poza talasemią beta nie były one szczegółowo określone ("inne rodzaje niedokrwistości"). W pierwotnej wersji projektu lekowego (zał. nr 3 do wniosku refundacyjnego) nie uwzględniono schorzenia: Z94.8 – transplantacja innego narządu lub tkanki, stąd nie zostało ono ujęte w analizach wnioskodawcy, a tym samym nie mogło być przedmiotem oceny niniejszej analizy weryfikacyjnej. Wskazanie to zostało dodane w wersji programu uzgodnionej z MZ.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej.

Odnaleziono rekomendacje kliniczne wydane przez 23 organizacje, w odniesieniu do 38 jednostek chorobowych, w których stosowano deferyzoks w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem. 36 rekomendacji było pozytywnych, w tym 4 pozytywne z ograniczeniami, 2 rekomendacje były negatywne. W negatywnej rekomendacji brytyjskiej MTRAC (2008) zwracano uwagę na niewiarygodnie dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii deferyzoksem. Rekomendacja włoska - ISH (2008) była negatywna w odniesieniu do stosowania deferyzoksu w I linii leczenia u dzieci < 6 r.ż., co uznano za terapię eksperymentalną, natomiast pozytywna dla II linii postępowania terapeutycznego.

Według odnalezionych rekomendacji wskazania do stosowania deferyzoksu w I linii leczenia to (w nawiasie liczba rekomendacji): niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (2), talasemia beta (5), talasemia beta major (1), niedokrwistość aplastyczna (1), inne (3).

Wskazania do stosowania deferyzoksu w II linii leczenia to: każda niedokrwistość (1), niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (3), zespoły mielodysplastyczne (3), talasemia beta (4), talasemia beta major (4), anemia dyserytropoetyczna (1), niedokrwistość aplastyczna (1), transplantacja (1), inne (7).

19 rekomendacji uwzględniało wiek pacjenta: < 3 lat (1), > 2 lat (3), 2-5 lat (4), 4-6 lat (1), > 5 lat (1), <6 lat (1), > 6 lat (7), 12-18 lat (1).

Odnalezione dwie polskie rekomendacje kliniczne są pozytywne i dotyczą stosowania deferyzoksu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (PTHiT 2010, FZM 2009) i po transplantacji (PTHiT 2010), nie uwzględniają wieku pacjenta. Rekomendacje polskie nie odnoszą się do leczenia w przypadkach talasemia beta major (homozygotyczna), gdyż choroba ta występuje w Polsce sporadycznie.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne pochodzące z 10 organizacji, co w przeliczeniu na jednostki chorobowe, do których odniesiono się w rekomendacjach, daje 16 rekomendacji:

15 rekomendacji pozytywnych, w tym 5 z ograniczeniami oraz 1 rekomendację negatywną. Negatywna szkocka rekomendacja SMC 2007 dotyczy stosowania deferyzoksu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, ze względu na to, że stanowili oni niewielką grupę w populacji poddanej badaniom klinicznym oraz ze względu na brak analizy ekonomicznej.

Natomiast rekomendacja SMC 2007 była pozytywna względem stosowania deferazyroksu talasemią beta i niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Uwagi dodatkowe

Należy zwrócić uwagę, że projekt programu lekowego "Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie" obejmuje szereg chorób współistniejących, co jest zgodne ze światowymi wytycznymi klinicznymi, jednakże dostępne dowody kliniczne dla populacji pacjentów pediatrycznych dotyczą głównie talasemii beta (jedno badanie RCT + badania niższej jakości) i w mniejszym stopniu zbiorczej populacji pacjentów z różnymi "wrodzonymi zaburzeniami krwinek czerwonych" (badania niższej jakości). W części jest to jednak podyktowane małą liczebnością populacji dzieci z poszczególnymi rozpoznaniem klinicznymi. Wydaje się zasadne wyjaśnienie w porozumieniu z podmiotem odpowiedzialnym przyczyn wyłączenia z programu lekowego wskazania Z94.8 „transplantacja innego narządu lub tkanki” i dróg zapewnienia tego typu chorym dostępu do leczenia stanów nadmiaru żelaza w organizmie.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[Redacted]
[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-7/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej zbytu leku Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 we wskazaniu: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie”, wrzesień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia RP w dniu 17.09.2012 r.