



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 44/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10
D47.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rady Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego deferazyroks, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.

Uzasadnienie

Brak jest przekonujących wyników potwierdzających skuteczność deferazyroksu w omawianym wskazaniu. Streszczenia doniesień konferencyjnych wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach i publikacji w postaci regularnych artykułów. Nie odnaleziono obecnie rekomendacji refundacyjnych w innych krajach. Obecnie istnieje jednak potrzeba pozostawienia tego leku w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” dostępnego dla chorych z nadmiarem żelaza w organizmie w przebiegu omawianej choroby, do czasu wprowadzenia programu „Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi (ICD-10: D56, D57, D61, D64, D55, D46, D47.1, Z94.8)”

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 (data wpływu do AOTM 15 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie deferazyroksu w rozpoznaniach określonych kodem ICD-10: D47.1.

Substancja lecznicza deferazyroks była już wcześniej przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej/ Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM, także w ocenianym wskazaniu, w ramach programu lekowego: „Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi (ICD-10: D56, D57, D61, D64, D55, D46, D47.1, Z94.8)”. Wniosek refundacyjny uzyskał zarówno pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości



([REDACTED]), jak i pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji.

Problem zdrowotny

Nowotwory mieloproliferacyjne są klonalnymi rozrostami komórki macierzystej szpiku charakteryzującymi się proliferacją jednej lub kilku linii komórek – granulocytów, erytrocytów, megakariocytów lub mastocytów. Nowotwory mieloproliferacyjne obejmują przewlekłą białaczkę szpikową, czerwienicę prawdziwą, nadpłytkowość samoistną, pierwotna mielofibroza, przewlekłą białaczkę eozynofilową i inne eozynofilie, mastocytozę, przewlekłą białaczkę neutrofilową, przewlekłą białaczkę mielomonocytową i atypową postać przewlekłej białaczki szpikowej (Szczeklik 2013). Częstość występowania zespołów nieproliferacyjnych szacuje się na około 6-9/100 tys. Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne początkowo mają łagodny przebieg – zachowana hematopoeza, nadprodukcja określonej linii komórkowej, większa lub mniejsza tendencja do metaplastji szpikowej w śledzionie – po okresie kilku bądź kilkunastu lat dochodzi do nieefektywnej hematopoezy i pojawienia się form blastycznych w szpiku oraz we krwi obwodowej, co z reguły jest równoznaczne z transformacją do ostrej białaczki szpikowej. U podłoża większości chorób mieloproliferacyjnych leżą przyczyny molekularne, mianowicie powstanie genu fuzyjnego BCR-ABL lub FIP1L1-PDGFR α , a także mutacja genu KIT lub JAK-2. Wyżej wymienione mutacje genowe powodują nadprodukcję białek o właściwościach kinaz tyrozynowych, odpowiedzialnych za proliferację określonych linii komórkowych.

Pierwotna mielofibroza (PMF) charakteryzuje się niedokrwistością, odmłodzeniem układu granulocytowego, występowaniem we krwi obwodowej erytroblastów i erytrocytów w kształcie łez, zwłóknieniem szpiku, powiększeniem śledziony i powstawaniem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Cechą charakterystyczną jest występowanie we krwi obwodowej progenitorowych komórek hematopoetycznych CD34⁺ oraz progenitorowych komórek śródbłonna. Roczna zapadalność na PMF wynosi 0,5-1,5/100 tys. W PMF występuje wzmożona synteza cytokin prozapalnych, przez co dochodzi do zwiększenia liczby nieprawidłowych megakariocytów. Czynniki wzrostu wytwarzane przez megakariocyty i monocyty stymulują proliferację nieklonalnych fibroblastów i angiogenezę, które wytwarzają włókna retikulino- i kolagenowe odkładające się w podścielisku szpiku. W konsekwencji dochodzi do wyparcia prawidłowego tkanki szpikowej i powstania pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Początkowo choroba przebiega bezobjawowo, później pojawiają się objawy związane z metaplastją szpikową w śledzionie i wątrobie oraz narastającą niedokrwistością i małopłytkowością. U około 20% pacjentów dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (faza blastyczna) o bardzo niekorzystnym rokowaniu. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań morfologicznych krwi i szpiku, badań morfologicznych i cytogenetycznych oraz badań laboratoryjnych. Jedyną metodą dającą szansę całkowitego wyleczenia jest allo-HCT w pozostałych przypadkach leczenie ma charakter paliatywny.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi i nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy. W chwili obecnej leczenie deferazyroksiem jest finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E.83.1)”. Program odnosi się do populacji osób < 18 roku życia z przewlekłym obciążeniem żelazem wywołanym transfuzjami krwi w przebiegu talasemii, zespołów mielodysplastycznych, zespołów hemolitycznych, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, niedokrwistości aplastycznych, innych bardzo rzadkich niedokrwistości wrodzonych i nabytych bądź transplantacji innego narządu lub tkanki (Z94.8). W większości przypadków deferazyroks może być stosowany dopiero po niepowodzeniu leczenia deferoksaminą.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami dotyczącymi postępowania w nowotworach mieloproliferacyjnych, terapia chelatująca odnosiła się jedynie do pacjentów z PMF. Pacjenci z PMF i towarzyszącymi objawami niedokrwistości są populacją, u której rekomendowane jest przeprowadzenie transfuzji krwi, a w wyniku przewlekłych transfuzji krwi może dojść do przeładowania żelazem. Jednak terapia chelatująca nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania w tej grupie pacjentów z uwagi na brak dowodów dotyczących wpływu tejże terapii na wskaźniki przeżywalności (BSCH 2012).

Substancje lecznicze deferoksamina oraz deferypron, stanowiące alternatywę dla stosowania deferazyroksu, w chwili obecnej nie znajdują się na Wykazie Leków Refundowanych. Aktualnie, w praktyce klinicznej w Polsce deferoksamina podawana jest w trakcie wykonywania przetoczeń krwi i rozliczana łącznie jako świadczeniem przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania substancji leczniczej deferazyroksu w populacji pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi. Do analizy klinicznej włączono 4 badania opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych (Latagliata 2013, Junghass 2011, Breccia 2009, Finelli 2009). Punktem końcowym w ocenie klinicznej była zmiana wartości SF (ang. serum ferritin).

Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że stosowanie deferazyroksu ma wpływ na obniżenie wartości SF. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że nie w każdym z badań była podana informacja o istotności statystycznej uzyskanych wyników. Ponadto, badania były prowadzone na niewielkiej populacji pacjentów i tylko w jednym badaniu (Latagliata 2013) populację włączoną do badania stanowili wyłącznie pacjenci z chorobami mieloproliferacyjnymi. Nie wykazano wpływu deferazyroksu na istotne klinicznie punkty końcowe (zachorowalność, śmiertelność).

Stosowanie deferazyroksu wiązało się z częstym występowaniem zdarzeń niepożądanych (w zależności od badania u 20-52% pacjentów), do których należały głównie toksyczność hematologiczna, podwyższenie stężenia kreatyniny oraz zaburzenia funkcji nerek. Niekiedy, z uwagi na występowanie zdarzeń niepożądanych, konieczna była redukcja stosowanej dawki bądź przerwanie terapii deferazyroksem.

Odnalezione na stronie FDA dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania deferazyroksu wskazują na występowanie toksyczności nerkowej i wątrobowej, mogących prowadzić do niewydolności tych narządów bądź śmierci pacjenta, oraz krwawień żołądkowo-jelitowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych otrzymanych od NFZ wynika, że w 2012 roku deferazyroksem leczono jednego pacjenta z rozpoznaniem ICD-10: 47.1 a całkowita kwota terapii wyniosła 59 400,00 PLN, natomiast w roku 2013 również leczono jednego pacjenta a całkowita kwota terapii wyniosła 174 563,64 PLN. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną deferazyroks, stosowanego w chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania tejże substancji w ramach programu lekowego uwzględnionego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 25 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania deferazyroksu. Najwięcej z nich dotyczy terapii chelatującej w zespołach mielodysplastycznych, talasemii oraz innych rodzajach niedokrwistości. Ponadto, FHCRC&SCCA rekomenduje podawanie deferazyroksu, obok deferoksaminy, u pacjentów po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Odnaleziono również 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania deferazyroksu w ogólnej populacji pacjentów z przeładowaniem żelazem (SEHH/SETS, DIHI o Prescrire). Deferazyroks jest rekomendowany do stosowania w II linii leczenia przez SEHH/SETS oraz DIHI, w przypadku nietolerancji lub niskiego compliance przy stosowaniu deferoksaminy lub deferypronu. Natomiast, francuski Prescrire rekomenduje stosowanie deferazyroksu w III linii leczenia z uwagi na mniejszą skuteczność i częstsze występowanie powikłań ze strony wątroby i nerek w porównaniu do deferoksaminy (terapia I linii). Prescrire w ramach terapii II linii zaleca stosowanie deferypronu. Jedynie National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes in Japan

rekomenduje stosowanie deferazyroksu w leczeniu pacjentów zależnych od transfuzji z pierwotnym lub wtórnym defektem szpiku kostnego jako wygodniejszej alternatywy do deferoksaminy, rekomendacja uwzględnia pacjentów z pierwotną mielofibrozą.

Odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej technologii. Odnalezione rekomendacje odnoszą się do finansowania deferazyroksu w populacji pacjentów z talasemią beta, zespołami mielodysplastycznymi (MDS) oraz przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi. Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się bezpośrednio do finansowania deferazyroksu u pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi. Jako, że pacjenci z zespołami mieloproliferacyjnymi wymagają niekiedy transfuzji krwi to rekomendacje dotyczące pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzją krwi mogą częściowo odnosić się również i do tej grupy pacjentów.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Deferazyroks w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D47.1 Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej, AOTM- DS-431-24-2013, 21 stycznia 2014 r.

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

1. Stanowisko eksperta przekazane podczas posiedzenia 28.01.2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy – Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: - Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa