



## **Rekomendacja nr 121/2014**

**z dnia 12 maja 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (nowotwory złośliwe: inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność deferazyroksu w omawianym wskazaniu, w populacji zgodnej z wnioskowaną. Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczących leczenia chłoniaków z dojrzałych komórek T, w tym chłoniaków nieokreślonych nie wymieniają deferazyroksu jako opcji terapeutycznej

#### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (nowotwory złośliwe: inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### **Problem zdrowotny**

ICD-10: C 84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T

Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T. Chłoniaki skóry definiuje się jako pierwotnie skórne,



jeżeli rozrost chłoniakowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych. Chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL) stanowią grupę rzadkich nowotworów wywodzących się z post-granicznych limfocytów. Chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS) są heterogenną morfologicznie grupą chłoniaków, jednak o podobnym przebiegu klinicznym. Są najczęstszą postacią chłoniaków T-komórkowych i stanowią około 50% z nich oraz około 5% wszystkich nowotworów układu chłonnego.

Chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK zwykle występują u dorosłych, a większość rozpoznań jest częściej diagnozowana u mężczyzn niż u kobiet. W porównaniu z chłoniakami agresywnymi B-komórkowymi, nowotwory z dojrzałych komórek T i NK mają zwykle bardziej agresywny przebieg kliniczny, większy stopień zaawansowania w momencie rozpoznania, częstsze lokalizacje pozawęzłowe i towarzyszące zespoły paraneoplastyczne, w tym eozynofilię, zespoły hemofagocytowe i autoimmunizacyjne. Chorzy są zwykle w gorszym stanie ogólnym, często prezentują objawy ogólne choroby, większość ma więcej niż 2 obciążające czynniki rokownicze według IPI, a także wykazuje oporność na leczenie pierwszej i kolejnych linii. Wyłączając anaplastycznego chłoniaka ALCL ALK+ i indolentne postaci MF, w których uzyskuje się dobre wyniki, wskaźnik 5 letniego przeżycia dla innych węzłowych i pozawęzłowych chłoniaków z komórek T wynosi około 30 %.

W przypadku NHL niedokrwistość występuje u około 25% pacjentów poddawanych terapii. Niedokrwistość towarzysząca NHL nie zawsze świadczy o zajęciu procesem chorobowym szpiku. Może być spowodowana zespołem wielu czynników prowadzących do niedokrwistości chorób przewlekłych, niedokrwistością o podłożu hemolitycznym lub sekwestracyjnym w przebiegu powiększenia śledziony (hipersplenizm), a także skutek ostrej lub przewlekłej utraty krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego i/lub towarzyszącej skazy krwotocznej małopłytkowej.

W przypadku nowotworów hematologicznych, nadmierne obciążenie żelazem jest głównie problemem w rozpoznaniach związanych ze stosunkowo długim przebiegiem klinicznym, nieefektywną erytropoezą, zwiększonym wchłanianiem żelaza, i / lub potrzebą wielokrotnych transfuzji krwinek czerwonych (RBC). Chociaż cechy te są najlepiej reprezentowane w rozpoznaniach MDS, w zasadzie każdy nowotwór hematologiczny związany z powtarzanymi transfuzjami koncentratami krwinek czerwonych (KCCz) może doprowadzić do istotnego klinicznie nadmiaru żelaza. Jednakże według NCCN nadmierne obciążenie żelazem związane z transfuzjami jest obserwowane u pacjentów, którzy wymagają częstych transfuzji w okresie kilku letnim (np. pacjenci z MDS). Prawdopodobieństwo wystąpienia przeładowania żelazem u pacjentów poddawanych transfuzjom w krótkim okresie czasu, związanym z chemioterapią (zwykle < 1 roku) jest niewielkie.

Możliwość wystąpienia nadmiernego obciążenia organizmu żelazem jest mniej oczywista u pacjentów z MDS niskiego ryzyka, pacjentów z rozpoznaniem białaczki lub chłoniaka poddawanych chemioterapii lub otrzymujących SCT. W przypadku HSCT przeładowanie żelazem może być następstwem wcześniejszych przetoczeń, jak i transfuzji otrzymanych podczas procedury przeszczepu.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest 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.

We wczesnym stadium przeładowania żelazem, żelazo rozmieszczone jest w innych tkankach niż w nadmiernym wchłanianiu tego metalu. Depozyty żelaza pochodzącego z przetaczanych

erytrocytów początkowo obecne są w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego, a w hemochromatozie dziedzicznej w hepatocytach. Przy narastającej akumulacji żelazo odkładane jest w wątrobie i komórkach narządów wydzielania wewnętrznego. Prawdopodobnie związane to jest z obecnością żelaza niezwiązanego z tranferyną (pula labilna żelaza). Przeładowanie żelazem klinicznie objawia się zwłóknieniem lub marskością wątroby. Uszkodzenie narządów wydzielania wewnętrznego prowadzi do rozwoju hypogonadyzmu, niedoczynności tarczycy i cukrzycy. Zaburzenia funkcji lewej komory serca i nadkomorowe zaburzenia rytmu serca stwierdza się u chorych, którzy otrzymali liczne przetoczenia KKCz. U osób ze współistniejącą chorobą wieńcową rozwija się niewydolność serca i zaburzenia rytmu komorowego.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Z uwzględnieniem mechanizmu działania i zastosowania deferazyroksu, jako chelatora żelaza w stanach nadmiernego obciążenia żelazem, za komparatory można uznać dostępne na polskim rynku produkty lecznicze zawierające deferoksaminy (postać farmaceutyczna: proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) i deferypron (postać farmaceutyczna: tabletki powlekane). Ograniczeniem zastosowania tych produktów w przedmiotowym wskazaniu jest zakres wskazań rejestracyjnych.

### **Skuteczność kliniczna**

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów, oceniających skuteczność kliniczną deferazyroksu w populacji zgodnej z wnioskowaną. Nie odnaleziono także pełnotekstowych publikacji z wynikami badań dla przedmiotowej populacji. Analizę efektywności klinicznej oparto na danych z abstraktów konferencyjnych, obejmujących łączne wyniki dla różnych subpopulacji, w tym pacjentów z rozpoznaniem chłoniaków niezziarnicznych (brak bardziej szczegółowego rozpoznania; łącznie 11 pacjentów z NHL).

Wyniki badania Junghanss 2011 (130 pacjentów w tym 6 pacjentów z chłoniakami)

- Podczas leczenia, mediana stężenia ferrytyny w surowicy (SF) wyraźnie zmniejszyła się w okresie pomiędzy pierwszą i ostatnią wizytą [-806 ng / ml; p <0,0001] u pacjentów nieotrzymujących wcześniej terapii chelatorami żelaza, a także w populacji poddanej terapii chelatorami żelaza przed włączeniem do badania [-300 ng / ml; p = 0,1705]. Mediana okresu obserwacji wyniosła odpowiednio 349 i 343 dni. Leczenie przerwano w 35,2% przypadków (19 AES).

Wyniki badania Vallejo 2012

- Po 52 tygodniu terapii odnotowano istotne zmniejszenie mediany SF w porównaniu z wartościami wyjściowymi (podczas ostatniej obserwacji: -670 ng / ml, p <0,05). Mediana SF (zakres) wyjściowo wynosiła 1444 ng / ml (788-4055, n = 30), w tygodniu 52 - 756 ng / ml (96-7326, n = 30 podczas ostatniej obserwacji).
- Stężenie żelaza w wątrobie (LIC) oceniano w badaniu MRI. W 52 tygodniu odnotowano istotne zmniejszenie średniego stężenia żelaza w wątrobie (-8,9 mg Fe / g suchej masy, p <0,05). Mediana LIC wyjściowo wyniosła 13,4 mg / g (zakres 5.6-19.0, n = 12) i po 52 tygodniach: 4,6 mg / g (zakres 0.0-12.3, n = 8).
- 8 pacjentów ukończyło badanie po osiągnięciu SF <400 ng / ml przed upływem 52 tygodni.
- 8 pacjentów przedwcześnie przerwało terapię z powodu: progresji choroby (n = 3), śmierci (n = 2), wycofania zgody, wzrostu poziomu kreatyniny (<2xULN) i niesatysfakcjonującego efektu terapeutycznego.

Zaprezentowane wyniki wykazały efektywność deferazyroksu pod względem zmniejszenia stężenia ferrytyny w surowicy w porównaniu z wartościami wyjściowymi, zmniejszenia stężenia żelaza w wątrobie.

## **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas przewlekłego leczenia produktem leczniczym Exjade u dorosłych i dzieci należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe u około 26% pacjentów (głównie nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha) oraz wysypka skórna u około 7% pacjentów. Biegunka jest obserwowana częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Reakcje te zależą od dawki, są głównie łagodne do umiarkowanych, zwykle przemijające i w większości ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia.

Charakterystyka produktu leczniczego Exjade, jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wymienia: zaburzenia czynności nerek i wątroby. Ciężkie ostre zapalenie trzustki może wystąpić, jako powikłanie kamicy żółciowej (i związanych z nią zaburzeń żółciowych). Podobnie, jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy EXJADE niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wczesną zaćmę).

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie deferyzyroksu z jakąkolwiek inną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem klasyfikowanym do kodu C84.5 odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej dla tej substancji czynnej.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych dla poszczególnych rozpoznań wg ICD-10) odstąpiono od wykonania analizy.

Deferyzyroks jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E.83.1)”. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych (European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013, British Committee for Standards in Haematology (BSCH) 2013, East Midlands Cancer Network Guidelines (EMCN) 2013, Belgian Hematological Society (BHS) 2013, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)2013, American Cancer Society (ASCO) 2013, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014 - NHL )dotyczących leczenia chłoniaków z dojrzałych komórek T, w tym chłoniaków nieokreślonych. Żadna z nich nie wymienia deferyzyroksu jako opcji terapeutycznej. Żadna z nich nie uwzględnia zastosowania terapii chelatującej. Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania deferyzyroksu w terapii nowotworów hematologicznych (m.in. po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych) i leczenia przeładowania żelazem bez wskazania etiologii są pozytywne lub pozytywne z ograniczeniami (łącznie 6 rekomendacji: Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) 2009, Dutch Institute for Healthcare Improvement (DIHI) 2011, Fred Hutchinson Cancer Research Center and Seattle Cancer Care Alliance (FHCRC&SCCA) 2014, Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH), Spanish Society of Blood Transfusion (SETS) 2012, American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) 2011, Prescrire 2007 ).

Odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych (Haute Autorité de Santé (HAS) 2006, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2013, 2007; Greater Manchester Medicines Management Group GMMMG 2011, Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) 2008, East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB) 2012, North of England Cancer Drug Approvals Group (NECDAG) 2009, North East Treatment Advisory Group (NETAG) 2010, Committee to Evaluate Drugs (CED) Ministry of Health and Long-Term Care Ontario Public Drug Programs 2010, 2008; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)2006, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2008, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH,) 2007, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2010) dotyczących finansowania ocenianej technologii. Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się bezpośrednio do finansowania deferazyroksu u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaków z komórek T.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 26.03.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 137/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-08/2014. Deferazyroks we wskazaniu: Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T (C84.5) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej