



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Raport Nr: AOTM-OT-431-08/2014

Warszawa, maj 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Europharm Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Europharm Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Europharm Limited.

Zastosowane skróty

AE – ang. <i>adverse event</i> - zdarzenia niepożądane
AHRQ – Agency For Healthcare Research And Quality
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCT – ang. Autologous Stem Cell Transplantation – autologiczny przeszczep komórek macierzystych
ATC - ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej
b/d – brak danych
BSC – ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR – ang. <i>complete response</i> –całkowita odpowiedź
DDD – ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EMA – ang. <i>European Medicines Agency</i> - Europejska Agencja ds. Leków
ESMO – European Society For Medical Oncology
FDA - ang. <i>Food and Drug Administration</i> - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS – Haute Autorité De Santé
i.v. – ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
MZ – Ministerstwo Zdrowia
n/d – nie dotyczy
LIC – ang. Liver iron concentration – stężenie żelaza w wątrobie
MDS – ang. Myelodysplastic Syndromes – zespoły mielodysplastyczne
NCCN – The National Comprehensive Cancer Network
NCI – National Cancer Institute
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH – ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NZGG – New Zealand Guidelines Group
OR – ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR – ang. <i>objective response rate</i> - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS – ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PFS – ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby

PR – ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź
PUO – Polska Unia Onkologii
QoL – ang. <i>quality of life</i> - jakość życia
RCT – ang. <i>randomized controlled trial</i> – badanie randomizowane
RD – ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RP – Rada Przejrzystości
RR – ang. <i>relative risk, risk ratio</i> – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
SF – ang. <i>serum ferritin level</i> - poziom ferrytyny w surowicy
TTP – ang. <i>time to progression</i> - czas do progresji
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach – Ustawa 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.)
WHO – ang. <i>World Health Organization</i>
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	11
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	12
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	12
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	15
2.3. Interwencje oceniane i komparatory	15
2.3.1. Interwencje	15
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	17
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	17
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena.....	17
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	18
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	19
2.3.2. Komparatory	21
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	22
3. Opinie ekspertów	24
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	25
4.1. Rekomendacje kliniczne	25
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	29
4.3. Podsumowanie rekomendacji	31
5. Finansowanie ze środków publicznych	32
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	32
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	33
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	33
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	34
6.1. Analiza kliniczna.....	34
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	34
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	36
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....	36
6.1.2.2. Bezpieczeństwo	37
6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	38
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	39
6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	39
7. Podsumowanie	40
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	40
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	40

8. Piśmiennictwo.....	43
9. Załączniki.....	46

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14; 2014-03-26

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Deferazyroks w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

-
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
-

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Deferazyroks (Exjade®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T (C84.5)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Deferoksamina (Desferal®) – Novartis Pharma GmbH, Niemcy
2. Deferypron (Ferriprox®) – Apotex Europe B.V., Holandia

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: deferazyroks w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5, wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje:

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 25.03.2014r. znak: MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14 jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień 30.04.2014 r. W toku prowadzonej korespondencji ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, w dniu 27.03.2014r. (pismo znak AOTM-BP-431-13,14(2)/GOS/2014) wystąpiono z prośbą o prolongatę terminu do dnia 31.05.2014. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano odpowiedzi ze strony Ministerstwa Zdrowia.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 WHO, pod kodem C84.5 rozumie się inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T. Ze względu na różnice między klasyfikacjami ICD-10 (polska i WHO) i duże prawdopodobieństwo, że potencjalne doniesienia o skuteczności i bezpieczeństwie deferazyroksu w leczeniu rozpatrywanej grupy chłoniaków opierałyby się na klasyfikacji WHO jako najaktualniejszej i o zasięgu międzynarodowym, w niniejszym raporcie edycję WHO uznano za wiodącą.

Niniejszy raport częściowo oparto o treść Raportu skróconego ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej AOTM- DS-431-24-2013 dla produktu leczniczego deferazyroks, dotyczącego przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D47.1 (Przewlekła choroba mieloproliferacyjna/ Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku).

Źródło: korespondencja MZ, ICD-10 WHO, AOTM-DS-431-24-2013

2.1. Problem zdrowotny

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

Podstawą podziału nowotworów układu chłonnego jest klasyfikacja WHO z 2008 roku. Stopień dojrzałości komórek jest podstawą podziału chłoniaków na chłoniaki z komórek prekursorowych wywodzących się z pierwotnych narządów chłonnych (szpik kostny i grasica) oraz chłoniaki z komórek dojrzałych, fizjologicznie znajdujących się w obwodowych narządach chłonnych (węzły chłonne, śledziona, kępki Peyera, MALT).

Tabela 1. Klasyfikacja WHO 2008 dla nowotworów wywodzących się z dojrzałych komórek limfoidalnych T i NK

Nowotwory z dojrzałych komórek T i komórek NK	<ul style="list-style-type: none">• Chłoniak z komórek T, podtyp nieokreślony (nie spełnia kryteriów żadnej jednostki w klasyfikacji WHO) [T-cell lymphoma, subtype cannot be determined (not an entity within the WHO classification)]• Białaczka prolimfocytowa z komórek T (T-PLL, T-cell prolymphocytic leukemia)• Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (T-LGL, T-cell large granular lymphocytic leukemia)• Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK (CLPD-NK, chronic lymphoproliferative disorder of NK cells)• Agresywna białaczka z komórek NK (aggressive NK-cell leukemia)• Układowa dziecięca choroba limfoproliferacyjna z komórek T EBV+ (systemic EBV+, T-cell LPD of childhood)• Chłoniak typu opryszczki oспówkowatej (hydroa vacciniforme-like lymphoma)• Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, adult T-cell leukemia/lymphoma)• Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)• Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (EATL, enteropathy-associated T-cell lymphoma)• Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy (HSTL, hepatosplenic T-cell lymphoma)• Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL, subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma)• ziarniniak grzybiasty (MF, mycosis fungoides)• Zespół Sézary'ego (SS, Sézary syndrome)• Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (C-ALCL, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma)• Lymphomatoid papulosis (LyP)• Pierwotny skórny chłoniak z komórek T gd (PCGD-TCL, primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma)
--	--

we wskazaniu: Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T (C84.5)

- Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (AECTCL, primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma) • Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+ (primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoma) • Chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony (PTCL, NOS, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified) • Chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma) • Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK+ (ALCL, ALK+, anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive) • Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK- (ALCL, ALK-, anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative)
--

Źródło: Warzocha 2013, Prochorec-Sobieszek 2013.

Tabela 2. Rozpoznanie C84 wg ICD-10 – zestawienie edycji WHO i polskiej wg Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (stan na kwiecień 2014)

Klasyfikacja ICD-10 wg SRK	Klasyfikacja ICD-10 wg WHO
<p>C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T</p> <p>C84.0 Ziarniniak grzybiasty C84.1 Choroba Sézary'ego C84.2 Chłoniak strefy T C84.3 Chłoniak limfoepitelioidalny, włączenie: Chłoniak Lennerta C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T</p> <p>C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T</p> <p>Jeśli wspomniano o pochodzeniu danego chłoniaka z komórek T, wówczas należy użyć kodu bardziej szczegółowego.</p>	<p>C84 Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (<i>mature T- and NK-cell neoplasms</i>) C84.0 Ziarniniak grzybiasty (Mycosis fungoides) C84.1 Choroba Sézary'ego (Sézary disease) C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T, nieklasyfikowany (PTCL, Peripheral T-cell lymphoma, not classified), włączenie: Chłoniak Lennerta, Chłoniak limfoepitelioidalny</p> <p>C84.5 Inne nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (Other mature T/NK-cell lymphomas)</p> <p>Uwaga: Jeśli w przypadku danego chłoniaka wspomniano o pochodzeniu danego chłoniaka z komórek T, wówczas należy użyć kodu bardziej szczegółowego</p> <p>WYŁĄCZENIE: chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T (C86.5), blastic NK-cell lymphoma (C86.4) Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (C86.2), Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK typu nosowego , (C86.0), Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy (C86.1) Pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD30+ (C86.6), Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (C86.3) Białaczka z komórek T (C91.-)</p> <p>C84.6 Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK + (Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive) C84.7 Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK - (Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative) WYŁĄCZENIE: Pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD30+ (C86.6) C84.8 Skórny chłoniak z komórek T, nieokreślony (Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified) C84.9 Chłoniak z dojrzałych komórek T i NK (Mature T/NK-cell lymphoma, unspecified ; NK/T cell lymphoma NOS) WYŁĄCZENIE: Chłoniak z dojrzałych komórek T, inaczej nieokreślony (C84.4)</p>

Źródło: WHO ICD-10, SRK ICD 2010

Definicja

Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, chłoniaki niezziarnicze (NHL, non-Hodgkin lymphoma) są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. Chłoniaki z dojrzałych komórek T (*mature T-cell neoplasms*) są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Nowotwory z dojrzałych komórek NK (*mature NK-cell neoplasms*) pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku komórek naturalnej cytotoksyczności.

Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*). 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-grasiczych limfocytów. Chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) 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.

Epidemiologia

W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5-2,0 przypadków na 100 000 rocznie. Mediana wieku zachorowania wynosi 61 lat. Pośród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego ich częstość nie przekracza 10-12% i różni się w poszczególnych regionach świata. Chłoniaki z obwodowych komórek T stanowią około 5-10% wszystkich nowotworów limfoproliferacyjnych w krajach zachodnich, w Polsce nie więcej niż 3%. W Europie 3/4 zachorowań w tej grupie stanowią chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS), chłoniaki z dużych komórek anaplastycznych (ALCL), chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL).

Etiologia i patogeneza

Zaburzenia mechanizmów kontrolujących proces dojrzewania prawidłowych limfocytów T i komórek NK mogą prowadzić do zapoczątkowania transformacji i rozrostu chłoniakowego. Proces ten jest wieloetapowy, a jego zapoczątkowanie może być spowodowane działaniem różnych czynników. Należą do nich czynniki zewnętrzne, w tym wirusy, bakterie i substancje chemiczne, a także czynniki endogenne, w tym pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne oraz przewlekła stymulacja układu immunologicznego własnymi antygenami w przebiegu chorób autoimmunologicznych. Wiele faktów przemawia również za istotną rolą rodzinnych predyspozycji genetycznych sprzyjających występowaniu chorób nowotworowych układu chłonnego. Niezależnie od czynnika etiologicznego, mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następczym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych (anty-onkogenów).

Obraz kliniczny

Nowotwory z komórek T i NK charakteryzuje zróżnicowany obraz kliniczny i patomorfologiczny oraz częste lokalizacje pozawęzłowe. Naciekom nowotworowym często towarzyszy odczyn ze strony komórek prawidłowych oraz obszary martwicy. Powoduje to duże problemy diagnostyczne, zwłaszcza w diagnostyce różnicowej nowotworów T i NK oraz zmian o charakterze reaktywnym. Dominującą manifestacją kliniczną jest limfadenopatia i hepatosplenomegalia. Ocena zajęcia szpiku oparta tylko na cechach morfologicznych komórek musi być ostrożna ze względu na subtelność zmian lub różnorodność reakcji szpiku na chłoniaka albo podobieństwo do innych limfoproliferacji. Obecność komórek chłoniakowych we krwi nie jest częsta, natomiast skóra i przewód pokarmowy są wtórnie częściej zajęte. Możliwe jest też pierwotne zajęcie innych narządów. W obrazie histopatologicznym PTCL, NOS dominuje rozrost naczyń strefy T, a w ich otoczeniu nacieki z małych, średnich i dużych limfocytów T. Charakterystyczną cechą jest obecność dużego odsetka komórek odczynowych, w tym przede wszystkim makrofagów, eozynofili oraz komórek nabłonkowych. Częste są obszary martwicy, zwłaszcza w przypadkach naciekania struktur pozawęzłowych. Komórki chłoniakowe cechuje zmienna ekspresja antygenów T-komórkowych, w tym CD2, CD3, CD5, CD7 i częściej CD4 niż CD8.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania NHL jest badanie histopatologiczne fragmentu tkanki nowotworowej pobranej drogą biopsji operacyjnej z guza węzłowego lub pozawęzłowego lub ocena szpiku kostnego/płynu wysiękowego. W celu zdefiniowania podtypu NHL wykonuje się badania immunocytochemiczne lub immunofenotypowe komórek NHL metodą cytometrii przepływowej. W niektórych typach chłoniaków w celu doprecyzowania diagnozy lub monitorowania choroby resztkowej przydatne jest zastosowanie badań molekularnych i cytogenetycznych. Rozpoznanie nowotworu z dojrzałych komórek T i NK musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby [ustalenie stopnia zaawansowania chłoniaka według skali Ann Arbor oraz identyfikacja czynników rokowniczych na podstawie kryteriów Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*)].

Leczenie i cele leczenia

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka. Leczenie chłoniaków agresywnych, w przeciwieństwie do chłoniaków powolnych, powinno być wdrożone jak najwcześniej z intencją uzyskania CR i wyleczenia. Standardowa chemioterapia w oparciu o schemat CHOP lub cykle pochodne jest wystarczającym postępowaniem leczniczym u chorych bez względu na wiek i z niskim ryzykiem wg IPI. W grupie chorych wysokiego ryzyka możliwa jest intensyfikacja leczenia I linii wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT. Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w

pierwszej linii. Przeprowadzenie allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych młodszych (<55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT.

Źródła: Szczeklik 2013, Warzocha 2013, Sułek 2012.

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki choroby

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 wykazują oporność na leczenie pierwszej i kolejnych linii. Większość chorych na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK należy do 3. i 4. grupy prognostycznej według IPI.

Chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK zwykle występują u dorosłych, a większość rozpoznań jest częściej diagnozowana u mężczyzn niż u kobiet. Średni wiek diagnozy wynosi 61 lat (zakres 17-90 lat). Chociaż niektóre chłoniaki, takie jak T - LGL i wczesne stadia ziarniaka grzybiastego (MF) mogą mieć łagodny przebieg, inne chłoniaki mają agresywny przebieg kliniczny i złe rokowanie. 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 %.

Źródło: BSCH 2013, Warzocha 2013.

W Polsce standaryzowany współczynnik zgonów dla rozpoznań kwalifikowanych do kodu: ICD-10: C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 0,3 i 0,1.

Tabela 3. Dane z raportów Centrum Onkologii w Warszawie: Zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (nie wyszczególniono kodu C84.5)

Współczynnik	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Standaryzowany współczynnik zachorowalności	0,2	0,4	0,3	0,5	0,3	0,6
Standaryzowany współczynnik śmiertelności	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,3

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/krn> (dostęp w dniu 28.04.2014)

Nadmierne obciążenie żelazem

Niedokrwistość występuje u 30% - 90% pacjentów onkologicznych. W przypadku NHL anemia 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 (ACD – *anemia of chronic disorders*), 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.

Ustąpienie symptomów niedokrwistości można osiągnąć albo poprzez leczenie choroby podstawowej, albo leczenie wspomagające w postaci transfuzji lub podawanie środków stymulujące erytropoezę (ESA), z dodatkiem lub bez dodatku żelaza. Chorzy z niedokrwistością dużego stopnia wymagają powtarzania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz).

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 RBC. Chociaż cechy te są najlepiej reprezentowane w rozpoznaniach MDS, w zasadzie każdy nowotwór hematologiczny związany z powtarzanymi transfuzjami RBC 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. Przeciążenie żelazem po HSCT wiąże się z większą częstością wczesnych i późnych powikłań po przeszczepie, w tym zespołu niewydolności zatokowej wątroby, zakażeń grzybiczych i bakteryjnych oraz odchyłań w testach funkcji wątroby. Jednakże brak jest doniesień wskazujących na przypadki zwłóknienia wątroby, marskość wątroby lub ciężką niewydolność serca.

Tabela 4. Choroby związane z przewlekłym leczeniem wspomagającym w postaci transfuzji

Populacja	Rozpoznanie
Choroby hematologiczne	Zespół mielodysplastyczny (MDS) Ostra białaczka Chłoniak Wtórna aplazja szpiku kostnego Szpiczak mnogi
Choroby inne niż hematologiczne	Nowotwory w przebiegu chemioterapii
SCT	Nie określono
Nieefektywna erytropoeza i wrodzona anemia hemolityczna	Talasemie i hemoglobinopatie, Niedokrwistość dyserytropoetyczna Zespół mielodysplastyczny (MDS) Dziedziczna sferocytoza inne choroby błony komórkowej Niedobór kinazy pirogronianowej i inne zaburzenia enzymatyczne
Wrodzona anemia anaplastyczna	Niedokrwistość Blackfana Diamonda Niedokrwistość Fanconiego i inne niedokrwistości

Źródło: Scialdone 2012; DIHI 2011, Warzocha 2011, NCCN 2014 – anemia, Koreth 2010, SEHH 2012, Piga 2009

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

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.

Źródło: ChPL Exjade, Dwilewicz-Trojaczek 2009.

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących finansowania chemioterapii standardowej i niestandardowej, nie było więc możliwe wskazanie komparatorów stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C84.5. W trakcie prac nad raportem otrzymano jedną opinię eksperta klinicznego.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego uzyskaną podczas prac nad analizą weryfikacyjną **AOTM-DS-4351-5/2013** dla produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) potencjalny komparator dla deferazyroksu może stanowić deferoksamina, która stanowi obecną praktykę kliniczną w leczeniu przeładowania żelazem, choć nie znajduje się na Wykazie Leków Refundowanych (WLR).

Według Konsultanta Krajowego ds. Hematologii potencjalnym komparatorem dla deferazyroksu może być deferoksamina, jednak w praktyce nie są stosowane zalecane dawki tj. 20-30 mg/kg c. c. we wlewie podskórnym 10-12 godzinny przez 5-7 dni w tygodniu. Zwykle chorzy otrzymują dawkę dobową pojedynczą przed lub po przetoczeniu krwi, co nie pozwala na uzyskanie odpowiedzi leczniczej.

Szczegółowe dane dotyczące finansowania świadczeń refundowanych w Polsce w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodu wg ICD-10: C84.5 zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 1 marca 2014 r. zamieszczono w rozdziale 5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce.

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie odnoszą się do zastosowania deferazyroksu w leczeniu chłoniaków z komórek T.

Z uwzględnieniem mechanizmu działania i zastosowania deferazyroksu jako chelatora żelaza w stanach nadmiernego obciążenia żelazem, rekomendacje dotyczące tego wskazania jako komparatory wymieniają deferoksaminę i deferypron. Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w rozdziale 4.1. Rekomendacje kliniczne.

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż **opcjami alternatywnymi** w ocenianym wskazaniu nadmiernego obciążenia żelazem są **deferoksamina (DFO)** i **defipron (DFP)**. Skrótowe opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyka komparatorów

	DESFERAL	FERRIPROX
Kod ATC	V03AC01	V03AC02
Grupa farmakoterapeutyczna	Środki chelatujące żelazo	Środki chelatujące żelazo
Dawka DDD	b/d	b/d
Substancja chemiczna	Deferoksamina	Deferypron
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Tabletki powlekane
Zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie przewlekłego nadmiernego gromadzenia żelaza w organizmie, np. w: <ul style="list-style-type: none"> - hemosyderozie poprzetoczeniowej obserwowanej w talasemii, niedokrwistości syderoblastycznej, autoimmunizacyjnej niedokrwistości hemolitycznej i innych przewlekłych postaciach niedokrwistości, - samoistnej (pierwotnej) hemochromatozie u pacjentów, u których schorzenia współistniejące (np.: ciężka niedokrwistość, choroba serca, hipoproteinemia) wykluczają krwioupuść, - nadmiernym gromadzeniu żelaza w organizmie w późnej porfirii skórnej u pacjentów nietolerujących krwioupuści. • Leczenie ostrego zatrucia żelazem. • Leczenie przewlekłego nadmiernego gromadzenia glinu w organizmie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddanych przewlekłej dializie: <ul style="list-style-type: none"> - ze schorzeniami układu kostnego zależnymi od glinu, - z encefalopatią w przebiegu przewlekłej dializy, - z niedokrwistością zależną od glinu. 	<p>Leczenie nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią (thalassaemia maior), u których stosowanie deferoksaminy jest przeciwwskazane lub niewystarczające.</p>
Dawkowanie w leczeniu nadmiernego gromadzenia żelaza w organizmie	<p>Leczenie produktem Desferal należy rozpocząć po pierwszych 10 do 20 transfuzjach lub gdy obserwacja klinicznej dostarczyła dowodów, że u pacjenta występuje przewlekłe nadmierne gromadzenie żelaza w organizmie (np. stężenie ferrytyny w surowicy $\geq 1\ 000$ ng/ml). Dawkowanie i sposób podawania można ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta i dostosowywać w czasie leczenia na podstawie nadmiaru żelaza w organizmie. Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę. Średnia dobową dawką produktu Desferal wynosi zwykle od 20 do 60 mg/kg mc. Pacjentom, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 2 000 ng/ml, należy podawać dawkę około 25 mg/kg mc./dobę. Pacjentom, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi od 2 000 do 3 000 ng/ml, należy podawać dawkę około 35 mg/kg mc./dobę. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy u pacjenta jest większe, może być konieczne podawanie</p>	<p>Deferypron zazwyczaj podaje się po 25 mg/kg masy ciała, doustnie, trzy razy na dobę, łącznie 75mg/kg masy ciała na dobę. Dawkę na kilogram masy ciała oblicza się z dokładnością do 250mg (z dokładnością odnoszącą się do zawartości deferypronu w połowie tabletki)</p>

	DESFERAL	FERRIPROX
	dawki do 55 mg/kg mc./dobę. Nie zaleca się systematycznego przekraczania średniej dawki dobowej 50 mg/kg mc., z wyjątkiem przypadków, gdy konieczność jest bardzo intensywne leczenie chelatujące u pacjentów, u których zakończył się wzrost.	
Dopuszczenie do obrotu - Europa	rejestracja w procedurze krajowej w Polsce; pozwolenie nr R/2077; Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 30.10.1990 Data przedłużenia pozwolenia: 07.06.1999 / 09.08.2004 / 21.08.2009	rejestracja w procedurze centralnej, pozwolenie nr EU/1/99/108/001; Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 sierpnia 1999 Data przedłużenia pozwolenia: 25 sierpnia 2009
Dopuszczenie do obrotu - USA	Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 1.04.1968	Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.10. 2011
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Deferoksamina (DFO) tworzy związki kompleksowe głównie z jonami żelazowymi i trójwartościowymi jonami glinu. Powinowactwo DFO do jonów dwuwartościowych, takich jak Fe ²⁺ , Cu ²⁺ , Zn ²⁺ , Ca ²⁺ jest znacznie mniejsze. Chelatowanie zachodzi w stosunku molowym 1:1. Dzięki swym właściwościom chelatującym, DFO jest w stanie wychwycić wolne żelazo znajdujące się w osoczu i komórkach, tworząc kompleks feroksaminę (FO). Żelazo może być chelatowane z ferrytyny i hemosyderyny, jednak proces ten jest stosunkowo wolny dla stężeń DFO obserwowanych w czasie leczenia. Deferoksamina nie wiąże się jednak z żelazem występującym w transferynie lub hemoglobinie, ani też w innych cząsteczkach zawierających heminę. Deferoksamina może również uruchamiać i chelatować glin, tworząc kompleks aluminoksaminę (AIO).	Substancją czynną jest deferypron (3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyn-4-on), ligand dwudonorowy, który łączy się z jonami żelaza w stosunku molowym 3: 1.
Sposób wydalania żelaza z organizmu	Wydalenie żelaza w postaci FO z moczem dotyczy głównie żelaza pochodzącego z osocza, podczas gdy wydalanie z kałem odzwierciedla głównie wewnątrzwątrobowe wiązanie żelaza. U pacjentów z nadmiernym gromadzeniem żelaza i zachowaną czynnością nerek około połowa związanego żelaza wydalana jest przez nerki.	kompleks żelazo-deferypron jest wydalany w moczu
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na substancję czynną 	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą Występowanie nawracających epizodów neutropenii w przeszłości. Przebyta agranulocytoza. Ciąża, karmienie piersią Z powodu nieznanego mechanizmu powstawania neutropenii wywołanej deferypronem, pacjentom nie wolno przyjmować innych środków leczniczych, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę
Ostrzeżenia	<ul style="list-style-type: none"> Szybka infuzja dożylna może spowodować niedociśnienie tętnicze i wstrząs (np. nagle uderzenia krwi do głowy, częstoskurcz, zapaść krążeniową i pokrzywkę). Duże dawki produktu Desferal, szczególnie u pacjentów z małym stężeniem ferrytyny w osoczu, mogą prowadzić do zaburzeń wzroku i słuchu. Pacjenci z niewydolnością nerek, poddawani dializom podtrzymującym, z małym stężeniem ferrytyny w osoczu, mogą być szczególnie podatni na działania niepożądane leku. Notowano pojedyncze przypadki ostrej niewydolności nerek. Należy rozważyć kontrolowanie u pacjenta zmian czynności nerek. U pacjentów z małym stężeniem ferrytyny w surowicy, przyjmujących duże dawki produktu Desferal, lub u pacjentów w młodym wieku (<3 lat w chwili rozpoczęcia leczenia) obserwowano zahamowanie wzrostu U pacjentów z ostrym zatruciem żelazem, a także u pacjentów z talasemią, notowano przypadki zespołu ostrych zaburzeń oddechowych, jako skutek dożylnego stosowania bardzo dużych dawek produktu Desferal. U pacjentów z nadmiernym gromadzeniem żelaza w organizmie stosowanie produktu Desferal sprzyja rozwojowi zakażeń przypadki zespołu ostrych zaburzeń 	<ul style="list-style-type: none"> Deferypron powoduje neutropenię, w tym agranulocytozę. Należy oznaczać liczbę granulocytów obojętnochłonnych co tydzień. nie można wykluczyć potencjalnej rakotwórczości deferypronu Zaleca się monitorowanie stężenia jonów Zn²⁺ w osoczu krwi oraz suplementację w przypadku wystąpienia niedoborów Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania deferypronu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Ponieważ deferypron wydalany jest głównie przez nerki, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia powłkań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Deferypron jest metabolizowany w wątrobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy monitorować czynności tych narządów przez cały okres leczenia

	DESFERAL	FERRIPROX
	oddechowych, jako skutek dożylnego stosowania bardzo dużych dawek produktu Desferal. Wśród pacjentów leczonych produktem Desferal z powodu nadmiernego gromadzenia glinu i (lub) żelaza, zanotowano rzadkie przypadki mukormikozy, niektóre zakończone zgonem.	deferypronem. <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia neurologiczne obserwowano u dzieci leczonych przez wiele lat dawkami od 2,5 do 3-krotnie wyższymi od dawki zalecanej. Roztwór doustny Ferriprox zawiera barwnik żółcień pomarańczową (E110), który może powodować reakcje alergiczne

Źródło: ChPL Desferal, ChPL Ferriprox, WHO DDD, FDA – rejestracja.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 237 przypadków obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T.

Tabela 6. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (nie wyszczególniono kodu C84.5)

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	76	106	86	140	86	151

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/krn> (data dostępu 28.04.2014).

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Exjade (deferazyroks):

- Kod ATC: V03AC03.
- Grupa farmakoterapeutyczna: Lek chelatujący żelazo.
- Dawka DDD: b/d.
- Substancja chemiczna: deferazyroks (deferasirox).
- Postać farmaceutyczna: Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.
- Sposób podawania: Tabletki rozpuszczają się w wyniku rozmieszania w szklance wody, soku pomarańczowego lub jabłkowego (100 do 200 ml), aż do uzyskania jednolitej zawiesiny. Produkt leczniczy EXJADE musi być przyjmowany raz na dobę na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia.
- Leczenie produktem leczniczym EXJADE powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem. Szczegóły dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli poniżej:

Tabela 7. Dawkowanie produktu leczniczego Exjade na podstawie ChPL

Populacja / Rozpoznanie	Rozpoczęcie leczenia	Dawkowanie
Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi	Zaleca się, aby leczenie rozpoczynać po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg mc.) koncentratu krwinek czerwonych lub, gdy istnieją dowody z obserwacji klinicznej potwierdzające występowanie przewlekłego obciążenia żelazem (np. stężenie ferrytyny w surowicy	<u>Dawka początkowa</u> <ul style="list-style-type: none"> Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego EXJADE to 20 mg/kg mc. na dobę. Można rozważyć podanie dawki początkowej 30 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy wymagają zmniejszenia zwiększonego stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują również ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu >4 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów). Można rozważyć podanie dawki początkowej 10 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy nie wymagają zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują także mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu <2 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów). Odpowiedź pacjentów musi być ściśle kontrolowana, a jeśli leczenie nie jest

Populacja / Rozpoznanie	Rozpoczęcie leczenia	Dawkowanie
	<p>>1000 µg/l). Dawki (w mg/kg mc.) należy obliczyć, a następnie zaokrąglić do najbliższej wartości takiej, którą można podać w całych tabletkach.</p>	<p>wystarczająco skuteczne, powinno być rozważone zwiększenie dawki.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów już skutecznie leczonych deferoksaminą, można rozważyć podanie produktu leczniczego EXJADE w dawce początkowej odpowiadającej połowie dawki deferoksaminę (np. u pacjenta otrzymującego deferoksaminę w dawce 40 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu - lub dawkę równoważną - można zmienić dawkę początkową produktu leczniczego EXJADE na 20 mg/kg mc. na dobę). Jeśli to spowoduje, że dawka dobową będzie mniejsza niż 20 mg/kg mc., odpowiedź pacjentów musi być monitorowana, a jeśli nie uzyskano wystarczającej skuteczności leczenia powinno być rozważone zwiększenie dawki. <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki produktu leczniczego EXJADE 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., w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem). U pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu dawek 30 mg/kg mc. (np. ze stężeniami ferrytyny w surowicy stale utrzymującymi się powyżej 2500 µg/l i nie wykazującymi tendencji spadkowej w miarę upływu czasu), można rozważyć podanie dawek do 40 mg/kg mc. Jeśli po zastosowaniu dawek do 30 mg/kg mc. uzyskuje się jedynie niewielką kontrolę hemosyderozy, dalsze zwiększanie dawki (maksymalnie do 40 mg/kg mc.) może nie zapewnić zadowalającej kontroli i można rozważyć alternatywne metody leczenia. U pacjentów leczonych dawkami większymi niż 30 mg/kg mc., po uzyskaniu kontroli choroby (np. gdy stężenia ferrytyny w surowicy utrzymują się poniżej wartości 2500 µg/l i wykazują tendencję spadkową w miarę upływu czasu), należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 5 do 10 mg/kg mc. U pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnęło wartości docelowe (zazwyczaj pomiędzy 500 a 1000 µg/l) należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 5 do 10 mg/kg mc., pozwalające utrzymać stężenie ferrytyny w surowicy w zakresie wartości docelowych. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia.
<p>Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi</p>	<p>Terapię chelatującą należy rozpoczynać wyłącznie w sytuacji, gdy istnieją dowody na występowanie obciążenia żelazem (stężenie żelaza w wątrobie [ang. <i>Liver iron concentration</i> - LIC] ≥ 5 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy stale wynoszące >800 µg/l).</p>	<p><u>Dawka początkowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zalecana dobową dawkę początkową produktu leczniczego EXJADE u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi wynosi 10 mg/kg mc. <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy. Co 3 do 6 miesięcy leczenia należy rozważyć zwiększenie dawki o 5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc., jeśli stężenie LIC wynosi ≥ 7 mg Fe/g suchej masy lub jeśli stężenie ferrytyny w surowicy utrzymuje się powyżej 2000 µg/l i nie wykazuje tendencji spadkowych, a pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 20 mg/kg mc. U pacjentów, u których nie oznaczono stężenia LIC i u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤ 2000 µg/l, dawkowanie nie powinno przekraczać 10 mg/kg mc. W przypadku pacjentów, którym zwiększono dawkę do >10 mg/kg mc., zaleca się zmniejszenie dawki do 10 mg/kg mc. lub do mniejszych wartości, gdy LIC wyniesie <7 mg Fe/g suchej masy lub gdy stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤ 2000 µg/l. <p><u>Przerwanie leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Po osiągnięciu zadowalającego stężenia żelaza w organizmie (LIC <3 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy <300 µg/l) leczenie należy zakończyć.

- Informacje dotyczące mechanizmu działania: 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.
- Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo, klirens kreatyniny <60 ml/min.

Źródło: WHO DDD (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=V03AC03&showdescription=yes data dostępu 13.04.2014 r.), ChPLExjade, EMA <http://www.ema.europa.eu/> (data dostępu 16.04.2014 r.)

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Status Leku sierocego

Lek posiada status leku sierocego w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem, wymagającego terapii chelatującej (EU/3/02/092).

Status rejestracyjny

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zawierający substancję czynną deferazyroks – Exjade, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Produkt ten zarejestrowany jest **w procedurze centralnej w Europie**.

Tabela 8. Exjade (deferazyroks) - zagadnienia rejestracyjne, dane EMA (Europejska Agencja ds. Leków)

Nr pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	Zawartość substancji aktywnej w tabletkach	Zawartość opakowania*
EU/1/06/356/001 EU/1/06/356/002 EU/1/06/356/007	28.08.2006	28.08.2011	125 mg	28, 84 lub 252 tabletki
EU/1/06/356/003 EU/1/06/356/004 EU/1/06/356/008	28.08.2006	28.08.2011	250 mg	28, 84 lub 252 tabletki
EU/1/06/356/005 EU/1/06/356/006 EU/1/06/356/009	28.08.2006	28.08.2011	500 mg	28, 84 lub 252 tabletki

* Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Deferazyroks został dopuszczony do obrotu w USA dnia 2 listopada 2005 (produkt leczniczy Exjade).

Źródło: FDA – rejestracja; EMA - rejestracja

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy EXJADE, zgodnie z rejestracją europejską jest wskazany w leczeniu **przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi** (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią **talasemii beta** w wieku 6 lat i starszych.

Produkt leczniczy EXJADE jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:

- u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat,
- u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych,
- u pacjentów z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

Produkt leczniczy EXJADE jest również wskazany w leczeniu **przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatującej**, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające u **pacjentów z zespołami talasemii** niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.

Źródło: ChPL Exjade.

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10: C84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T.

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zgodnie z ChPL produkt Exjade stosuje się w leczeniu **przewlekłego obciążenia żelazem**:

- w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc KKCz) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych;
- spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:
 - u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat,
 - u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych,
 - u pacjentów z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych;
- wymagającego terapii chelatującej, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.

Źródło: ChPL Exjade

Do terapii deferazyroksem finansowanej w ramach TPZ mogą być kwalifikowane następujące populacje pacjentów:

- przewlekłe obciążenie żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc KKCz) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.;
- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane częstymi transfuzjami krwi (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc KKCz), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 2 do 5 r.ż.;
- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane nieczęstymi transfuzjami krwi (< 7 ml/kg m.c. na miesiąc KKCz), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.;
- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów w wieku pomiędzy 2 i 18 r.ż. ze schorzeniami wg klasyfikacji ICD-10:
 - a) D46 - zespoły mielodysplastyczne (MDS);
 - b) D55 - niedokrwistości hemolityczne;
 - c) D57 - niedokrwistość sierpowatokrwinkowa;
 - d) D61 - niedokrwistości aplastyczne, w tym: zespół Diamonda-Blackfana, anemia Fanconiego;
 - e) D64 - inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte;
 - f) Z94.8 - transplantacja innego narządu lub tkanki.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy Exjade był przedmiotem obrad AOTM. Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące deferazyroksu

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko nr 44/2014 z dnia 28.01.2014 i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 40/2014 w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1 - przewlekła choroba mieloproliferacyjna realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP nie rekomenduje usunięcia świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Rada uznała za zasadne, aby cena opakowania leku zawierającego deferazyroks, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu MZ, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak jest przekonujących wyników potwierdzających skuteczność deferazyroksu w przedmiotowym 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)”</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes AOTM nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:D47.1</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak jest przekonujących wyników badań potwierdzających skuteczność deferazyroksu w omawianym wskazaniu. Aktualnie dostępne wyniki badań zostały opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych i wymagają one potwierdzenia w dalszych badaniach oraz publikacjach pełnotekstowych. Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania deferazyroksu nie uwzględniają populacji pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną. Należy jednak zauważyć, iż pacjenci z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną, a w szczególności z pierwotną mielofibrozą, wymagają niekiedy transfuzji krwi. W wyniku przewlekłych transfuzji krwi może rozwinąć się hemochromatoza wtórna, będąca wskazaniem rozpoczęcia terapii chelatującej deferazyroksiem. Odnaleziono rekomendacje kliniczne i refundacyjne odnoszą się pozytywnie do stosowania deferazyroksu w II bądź III linii leczenia pacjentów z hemochromatozą wtórną. Dlatego też, istnieje potrzeba pozostawienia leku w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” dostępnego dla chorych z nadmiarem żelaza w organizmie w przebiegu omawianej choroby, do czasu objęcia finansowaniem ze środków publicznych pozytywnie zarekomendowanego przez Agencję 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)”</p>
<p>Stanowisko nr 199 i 200/2013 z dnia 23.09.2013 i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 128/2013 w sprawie finansowania produktu leczniczego Exjade® (deferazyroks) we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) w ramach programu lekowego, jako leku II rzutu w przedmiotowym wskazaniu. Lek powinien być dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach już istniejącej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe średniej jakości pozwalają przypuszczać, że deferazyroks jest skuteczny w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych, przy czym jej skuteczność nie jest większa niż skuteczność kliniczna deferoksaminy. Za dodatkową korzyść dla pacjentów, wynikającą ze stosowania deferazyroksu, można uznać obserwowany w próbach klinicznych wyższy komfort leczenia. Z drugiej strony wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na częstsze występowanie niektórych działań niepożądanych u pacjentów stosujących deferazyroks, względem pacjentów stosujących deferoksaminy. Ze względu na wysoki koszt leczenia i najwyżej umiarkowane dodatkowe korzyści kliniczne, deferazyroks powinien być stosowany wyłącznie jako lek II rzutu u chorych, u których leczenie deferoksaminy jest nieskuteczne lub źle</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021; 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za uzasadnione finansowanie leku Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021; 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi”.</p> <p>Uzyskane w randomizowanych badaniach klinicznych wyniki wskazują, że deferazyroks jest terapią skuteczną w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych pacjentów. Wyniki jednoramiennych badań potwierdzają wnioski płynące z randomizowanych badań klinicznych o skuteczności ocenianej technologii o czym świadczy zaobserwowana redukcja stężenia żelaza w wątrobie oraz stężenia ferrytyny w surowicy krwi. Wyniki skuteczności praktycznej potwierdzają powyższe wnioskowanie. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa przy krótkoterminowym stosowaniu (do 12</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
	tolerowane.	miesiący). W omawianym wskazaniu deferazyroks ma status leku sierocego. Odnalezione rekomendacje kliniczne również wskazują na zasadność stosowania deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem zależnego od transfuzji krwi.
<p>Stanowisko Rady nr 78 i 79/2012 i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 68 i 69/2012 z dnia 17.09. 2012 r. w sprawie finansowania produktu leczniczego Exjade® (deferazyroks) we wskazaniu: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP rekomenduje finansowanie ze środków publicznych deferazyroksu w rozpoznaniu: E83.1 – zaburzenie przemiany żelaza w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Poprzez mniej uciążliwy sposób podania leku (podanie doustne) zwiększa się prawdopodobieństwo zrealizowania zaleceń lekarskich, co wpływa na efektywność terapii. Refundacja w ramach programu lekowego umożliwia pełny dostęp do terapii populacji docelowej. 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 deferoksaminą (ICUR/ICER< 3x PKB per capita).</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes AOTM rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Exjade® (deferazyroks), w ramach programu lekowego: leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (E.083.1). Podmiot odpowiedzialny nie wnioskował o objęcie refundacją leczenia populacji pacjentów z rozpoznaniem Z94.8</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Deferazyroks w leczeniu stanów nadmiaru żelaza w organizmie posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz charakteryzuje się podobną skutecznością w porównaniu z najczęściej stosowaną deferoksaminą. Ponadto, przeprowadzone analizy wskazują, iż leczenie deferazyroksem jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią deferoksaminą. Istotnym argumentem jest również fakt, iż lek jest skierowany do populacji pediatrycznej. W tej grupie docelowej możliwość doustnego stosowania deferazyroksu ma szczególne znaczenie, z uwagi na wygodę oraz większe prawdopodobieństwo realizowania zaleceń lekarskich. Prezes AOTM akceptuje proponowany instrument podziału ryzyka.</p>
<p>Stanowisko Rady nr 5/2/2010 oraz Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2010 z dnia 18.01. 2010 r. w sprawie finansowania produktu leczniczego Exjade® (deferazyroks) we wskazaniu: leczenie nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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 NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego, w grupie pacjentów pomiędzy 2 i 18 rokiem życia, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny produktu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes AOTM rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego, w grupie pacjentów pomiędzy 2 a 18 rokiem życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Deferazyroks charakteryzuje się podobną efektywnością kliniczną i profilem bezpieczeństwa do innych stosowanych w tym wskazaniu preparatów lecz jest podawany drogą doustną. Proponowana terapia chelatująca żelazo poprawi jakość życia pacjentów, u których codzienne iniekcje nie są możliwe do zrealizowania przez długi okres czasu. Droga podania produktu leczniczego w proponowanym schemacie leczenia nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci stanowi istotny czynnik dający przewagę terapii defereazyroksem nad standardową terapią chelatującą. Poprzez mniej uciążliwy sposób podania leku zwiększa się prawdopodobieństwo stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, co wpływa na efektywność terapii. Poprawie ulegną rezultaty stosowania terapii. Realizacja wnioskowanej terapii w ramach programu zdrowotnego umożliwi skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bjp/> (data dostępu 14.04.2014 r.).

2.3.2. Komparatory

W trakcie prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o stanowisko do 5 ekspertów. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem, jeden ekspert przedstawił stanowisko w przedmiotowej sprawie.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: C84 I C84.5 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
C84, C84.5					
Prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii	Obecnie w Polsce nieliczne osoby otrzymują deferoxaminę. Nie jest to leczenie wg zalecanych dawek tj. 20-30 mg/kg c. c. we wlewie podskórnym 10-12 godzinnym przez 5-7 dni w tygodniu, przewlekłe. Wynika to z wysokiego kosztu pompy infuzyjnej (chory w pełni pokrywa koszty) i braku dostępności deferoxaminy w lecznictwie otwartym (lek do stosowania w warunkach szpitalnych w Polsce). Zwykle chorzy otrzymują dawkę dobową pojedynczą przed lub po przetoczeniu krwi, co nie pozwala na uzyskanie odpowiedzi leczniczej. Należy uznać, że chorzy z przeładowaniem dorośli, nie są leczeni z tego powodu.	Brak leczenia przeładowania żelazem w Polsce, tak więc żadna technologia nie będzie zastąpiona. Jedynie należy uznać, że dojdzie do rezygnacji ze stosowania deferoxaminy w nieodpowiednich dawkach. Chorzy na talassemię mogą być leczeni Deferipronem. Leku tego nie poleca się stosować u chorych na MDS, gdyż lek sam może wywołać granulopenię lub agranulocytozę (w MDS hematopoeza, w tym granulopoeza jest nieefektywna).	Brak leczenia przeładowania żelazem w Polsce, tak więc żadna technologia nie będzie zastąpiona. Jedynie należy uznać, że dojdzie do rezygnacji ze stosowania deferoxaminy w nieodpowiednich dawkach. Chorzy na talassemię mogą być leczeni Deferipronem. Leku tego nie poleca się stosować u chorych na MDS, gdyż lek sam może wywołać granulopenię lub agranulocytozę (w MDS hematopoeza, w tym granulopoeza jest nieefektywna).	Chemioterapia, a u chorych chłoniakami B chemioterapia w skojarzeniu z immunoterapią. Dodatkowo przeszczepienie komórek krwiotwórczych.	Chemioterapia, a u chorych chłoniakami B chemioterapia w skojarzeniu z immunoterapią. Dodatkowo przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

Źródło: stanowisko Prof. Wiesława Jędrzejczaka

2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Przedmiotem oceny AOTM były interwencje stosowane w rozpoznaniach klasyfikowanych wg ICD-10: C 84.5 Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej. Świadczenia alternatywne obejmujące podanie deferoksaminy i deferypronu nie stanowiły przedmiotu obrad AOTM.

Tabela 11. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące interwencji stosowanych w rozpoznaniach klasyfikowanych wg ICD-10: C 84.5.

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 150/2013 i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu Adcetris (brentuksymab vedotin) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, w ramach programu lekowego: leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)*</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Adcetris (brentuximab vedotin), stosowany w przypadku nawrotu po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku, wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki Hodgkina i chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T, wykazujących ekspresję CD30. Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie, w omawianym wskazaniu, nie udokumentowano przewagi stosowania brentuximabu vedotin nad schematami chemioterapii, stosowanymi w przypadku nawrotu, bądź chemioterapią wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżyć całkowitych bądź jakości życia. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dokumentują też by brentuximab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza farmakoekonomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania brentuximabu vedotin znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo. Wątpliwości dotyczące niektórych zapisów proponowanego Programu Lekowego zawarto w dodatkowych uwagach Rady.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuksymab vedotin, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, EAN 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Adcetris (brentuximab vedotin) wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki Hodgkina i chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T, wykazujących ekspresję CD30, w tym w przypadku nawrotu/oporności po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku. Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie, w omawianym wskazaniu, nie udokumentowano przewagi stosowania brentuximabu vedotin nad schematami chemioterapii, stosowanymi w przypadku nawrotu, bądź chemioterapią wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżyć całkowitych bądź jakości życia. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dokumentują też by brentuximab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza farmakoekonomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania brentuximabu vedotin znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo. Produkt leczniczy Adcetris uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w październiku 2012 roku. Nie jest wystarczająco jasno określony sposób dawkowania wnioskowanego produktu (ile cykli leczenia należy podawać pacjentom w celu uzyskania trwałej odpowiedzi). Ponadto krótki okres dostępności leku na rynku ogranicza ilość opublikowanych dowodów naukowych i możliwość wiarygodnego wnioskowania w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych (przeżycia całkowitego (OS))</p>
<p>Stanowisko RP nr 267/2013 i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 186/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach świadczeń chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, oceniających skuteczność beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T, w większości rekomendacji międzynarodowych i krajowych, opublikowanych w ciągu ostatnich lat wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Szczególnie dotyczy to opornych na leczenie postaci ziarniniaka grzybiastego oraz</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes AOTM nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84.0, C84.1.</p> <p>Prezes AOTM rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84, C84.5, C85.7.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes AOTM nie rekomenduje finansowania</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>zaawansowanych stadiów choroby Sezary'ego, przy czym większą skuteczność osiąga się niekiedy przy skojarzeniu leczenia beksarotenem z innymi formami terapii (np. interferonem alfa, PUVA, fotoferezą). Lek jest wysoce toksyczny, dlatego jego stosowanie należy ograniczyć do wyspecjalizowanych ośrodków klinicznych.</p>	<p>terapii beksarotenem w tak ogólnych rozpoznaniach jak: C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, C84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki T, C85.7 - Inne określone postaci chłoniaka nieziarniczego, ponieważ istnieje prawdopodobieństwo nadużywania leku. Biorąc pod uwagę wysokie koszty terapii przedstawione przez NFZ, lek powinien być finansowany ze środków publicznych jedynie w precyzyjnie postawionych rozpoznaniach, takich jak C84.0 - Ziarniak grzybiasty oraz C84.1 - Choroba Sezary'ego. Pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, dowodzących skuteczności beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T, w większości rekomendacji krajowych i międzynarodowych, opublikowanych w ostatnich latach, wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Szczególnie dotyczyło opornych na leczenie postaci ziarniaka grzybiastego (C84.0) oraz zaawansowanych stadiów choroby Sezary'ego (C84.1).</p>

*Zgodnie z ICD-10 wg WHO chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T klasyfikowane są do kodu C84.6, C84.7.

Źródła: <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu: 24.04.2014).

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o stanowisko do 5 ekspertów. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem, jeden ekspert przedstawił stanowisko w przedmiotowej sprawie.

Tabela 12. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania deferazyroksu we wskazaniu: C84.5

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii	<p>..Deferazyroks nie jest lekiem przeciwnowotworowym i nie ma danych sugerujących taką jego aktywność w chłoniakach. Leczenie chłoniaków jako takie nie jest wskazaniem do jego stosowania, a tego typu lek jest wykorzystywany w leczeniu stanów przeładowania żelazem, które mogą występować u chorych na rozmaite choroby krwi (w tym chłoniaki), u których konieczne były wielokrotne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Deferasirox(Exjade) jest lekiem chelatującym żelazo, którego nadmiar powstaje w wyniku przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Przeładowanie żelazem prowadzi do ciężkich powikłań, które wymagają nakładów pieniężnych dla ich leczenia. Do powikłań przeładowania żelazem należy marskość i włóknienie wątroby i możliwość rozwoju raka wątrobowokomórkowego; niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, „zgon sercowy”; uszkodzenie funkcji narządów wydzielania wewnętrznego (przysadki, tarczycy i innych), uszkodzenie funkcji wewnątrzwydzielniczej trzustki prowadzi do rozwoju cukrzycy; uszkodzenie hematopoezy; uszkodzenie stawów; uszkodzenie funkcji neutrofilii z towarzyszącymi zakażeniami bakteryjnymi i grzybiczymi. U chorych na zespoły mielodysplastyczne, skraca przeżycie, prawdopodobnie skraca czas do transformacji w ostrą białaczkę szpikową i zwiększa częstotliwość wystąpienia transformacji oraz pogarsza wyniki transplantacji szpiku (dotyczy także pierwotnej mielofibrozy).</p>	<p>Deferazyroks nie ma znanej aktywności przeciwnowotworowej i nie ma wskazań do jego stosowania w chłoniaku, jako w chłoniaku. Wskazaniem jest przeładowanie żelazem również w chłoniaku w następstwie wielokrotnych przetoczeń krwi.</p>	<p>Nie powodów aby finansować leczenie w tak sformułowanym wskazaniu. Są powody, aby finansować ze środków publicznych stosowanie deferazyroksu w stanach przeładowania żelazem również u chorych na chłoniaki.</p>

Źródło: stanowisko Prof. Wiesława Jędrzejczaka

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 24.04.2014 r.)

- Pubmed;
- Embase;
- National Guideline Clearinghouse;
- Trip DataBase (zastosowano filtr: *guidelines*).

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego wyszukiwania 24.04.2014 r.):

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Committee for Standards in Haematology (BSCH), Prescrire International, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Polska Unia Onkologii (PUO, Polska), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), National Cancer Institute (NCI), Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI), Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), European Cancer Observatory (ECO).

Zastosowano następujące słowa kluczowe:

- deferazyroks, deferasirox, Exjade;
- Mature T/NK-cell lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma.
- Iron overload, przeładowanie żelazem,
- iron chelation therapy.

Rzadkość występowania poszczególnych podtypów chłoniaków T-komórkowych utrudnia przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych, co z kolei utrudnia ustalenie optymalnego postępowania terapeutycznego. Rekomendacje i wytyczne postępowania w poszczególnych podtypach są ustalane w oparciu o doniesienia oparte na małych grupach pacjentów, badaniach II fazy, porównaniach z grupami historycznymi oraz opiniach ekspertów.

Źródło: BSCH 2013, Świerkowska-Czeneszew 2012.

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaków z dojrzałych komórek T, w tym chłoniaków nieokreślonych. Żadna z nich nie wymienia deferazyroksu jako opcji terapeutycznej. Żadna z nich nie uwzględnia zastosowania terapii chelatującej.

Ogółem odnaleziono 29 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania deferazyroksu. Najwięcej z nich dotyczy terapii chelatującej w zespołach mielodysplastycznych, talasemii oraz innych rodzajach przewlekłych niedokrwistości. W niniejszym raporcie **przedstawiono wyłącznie rekomendacje dotyczące zastosowania deferazyroksu w terapii nowotworów hematologicznych (m.in. po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych) i leczenia przeładowania żelazem bez wskazania etiologii** (łącznie 6 rekomendacji).

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia chłoniaków z dojrzałych komórek T/NK

Kraj / region	Organizacja, rok / Źródło finansowania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013	chłoniaki skórne (PCL)	W grupie pierwotnych skórnych PTCL-NOS, trzy nieco lepiej zdefiniowane podgrupy zostały tymczasowo włączone. Jednakże, w większości przypadków mają ogólnie agresywny przebieg kliniczny i niewielki odsetek przeżyć, a zatem powinny być leczone tak jak systemowe PTCL-NOS za pomocą chemioterapii wielolekowej. Ponieważ uzyskane wyniki są często rozczarowujące, wczesne allogeniczne SCT może być rozpatrywane.
Wielka Brytania	British Committee for Standards in Haematology (BSCH) 2013	Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (z wyłączeniem skórnych chłoniaków z komórek T)	Konwencjonalne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu agresywnego NHL (np. CHOP) przyniosły rozczarowujące wyniki w PTCL-NOS w porównaniu do swojego odpowiednika z komórek B lub ALCL ALK+. To złe rokowania dla PTCL wydaje się być kombinacją problemów na wszystkich stadiach choroby z niższym początkowym odsetkiem odpowiedzi, wysokim odsetkiem oporności i przedwczesnych zgonów, jak również większej tendencji do nawrotów po CR, głównie w obrębie pierwszych 1-2 lat. Niestety CHOP pozostaje najczęściej stosowanym leczeniem pierwszego rzutu pomimo tego, że nie została ustalona jako korzystne lub najbardziej skuteczne leczenie PTCL. Obecnie jednak nie ma wystarczających danych, aby zalecać terapię alternatywną, niezbędne są badania kliniczne w celu opracowania owych schematów. BSCH podkreśla, iż wytyczne postępowania terapeutycznego mogą nie być odpowiednie dla wszystkich pacjentów, w indywidualnych przypadkach konieczne jest zastosowanie podejścia alternatywnego.
Wielka Brytania	East Midlands Cancer Network Guidelines (EMCN) 2013	Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (z wyłączeniem skórnych chłoniaków z komórek T)	Za wyjątkiem ALCL ALK+, brak jest konsensusu w kwestii optymalnej terapii PTCL, NOS. Wszyscy pacjenci powinni mieć możliwość uczestniczenia w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne. W innym wypadku zasadne jest rozważenie następujących schematów terapii indukcyjnej I linii u pacjentów w dobrym stanie ogólnym: CHOP lub CHOEP, IVE z / bez MTX w wysokiej dawce ('protokół Newcastle'), ESHAP, GemP z / bez MTX w wysokiej dawce. Należy rozważyć konsolidację z autologicznym HSCT w pierwszej CR. U pacjentów wysokiego ryzyka, u których istnieje niewielkie prawdopodobieństwo przeżycia w dłuższym horyzoncie czasowym, należy rozważyć allogeniczny SCT w pierwszej remisji. Oporność na chemioterapię jest istotnym problemem w przypadku nawrotowych chłoniaków z komórek T i stabilna druga remisja może nie zostać osiągnięta. Allogeniczny SCT należy rozważyć u pacjentów ze wznową po autologicznym SCT.
Belgia	Belgian Hematological Society (BHS) 2013	PTCL; PTCL NOS	Leczenie PTCL NOS o lokalizacji węzłowej i pozawęzłowej opiera się na schemacie CHOP. W przypadku lokalizacji pozawęzłowej PTCL BHS rekomenduje: uczestnictwo w badaniu klinicznym w przypadku rozczarowujących wyników standardowej terapii, schemat CHOP jako standard leczenia (typ rekomendacji: 2A), HDT/ASCT przy uzyskaniu odpowiedzi w I linii i braku czynników ryzyka (typ rekomendacji: 2B), u pacjentów opornych / z nawrotem choroby – schematy oparte na gemcytabinie lub platynach, ASCT lub transplantację alogeniczną lub zastosowanie nowego leku (typ rekomendacji: 2A). Przy przeszczepach allogenicznych należy zastosować RIC ze względu na toksyczność leczenia mieloablacyjnego (typ rekomendacji: 2B).
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013	Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK; PTCL, NOS	Leczeniem z wyboru postaci o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II Ann Arbor, bez <i>bulkytumor</i>) jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii według schematu CHOP co 21 dni oraz uzupełniająca IF-RT (35–40 Gy). Alternatywą jest przedłużenie immunochemio terapii do 6 cykli według schematu CHOP bez uzupełniającej radioterapii. W przypadku większego stopnia zaawansowania (II z <i>bulky tumor</i> oraz III–IV Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli chemioterapii CHOP co 21 dni. Uzupełniająca IF-RT na zajęte pola jest postępowaniem opcjonalnym i to jedynie wtedy, gdy choroba wyjściowa spełniała kryteria <i>bulky</i> (> 10 cm). Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganą auto-HSCT, należy rozważyć u chorych poniżej 65. roku życia, u których uzyskano CR. U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej chemioterapii, zwykle opartej na schematach zawierających związki platyny. Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na PTCL NOS w przypadku nawrotu choroby. Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w pierwszej linii. Przeprowadzenie allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych młodszych (< 55. rż.) w kolejnym

Kraj / region	Organizacja, rok / Źródło finansowania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT.
USA	American Cancer Society (ASCO) 2013	Leczenie NHL; PTCL nieokreślony	W leczeniu PTCL nieokreślonych chemioterapia z CHOP lub innymi schematami jest wykorzystywana. Na wczesnym etapie choroby możliwe jest dodanie radioterapii. Przeszczepy komórek macierzystych mogą być zalecane jako część leczenia, jeśli to możliwe. Jeśli inne metody leczenia nie przynoszą efektów, można spróbować zastosować nowsze leki, takie jak pralatreksat (Folotyń), bortezomib (Velcade) lub romidepsin (Istodax).
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014 - NHL	Leczenie NHL, w tym PTCL	W przypadku rozpoznania PTCL, NOS; chłoniaka angioimmunoblastycznego (AITL), anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek (ALCL) oraz EATL, NCCN zaleca zastosowanie chemioterapii wielolekowej z / bez radioterapii. Po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi zaleca się chemioterapię wysokiej dawki w połączeniu z SCT. Po wznowie lub w przypadku choroby odpornej na leczenie zaleca się u pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu - terapię II linii, paliatywną radioterapię, a u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu - terapię II linii, allogeniczny SCT lub autologiczny SCT z chemioterapią wysokiej dawki, najlepsze leczenie wspomagające i radioterapię paliatywną. We wszystkich przypadkach zaleca się uczestnictwo w badaniach klinicznych. Rekomendacja nie dotyczy przypadków pierwotnie skórno ALCL i innych typów chłoniaka z komórek T.

Tabela 14. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nadmiernego obciążenia żelazem

Kraj / region	Organizacja, rok / Źródło finansowania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Deferazyroks
Polska	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT) 2009	Przeładowanie żelazem u chorych na MDS i inne niedokrwistości	Leki chelatujące żelazo zapobiegają rozwojowi powikłań związanych z przeładowaniem żelazem u chorych na MDS oraz na inne niedokrwistości, którzy leczeni są powtarzanymi przetoczeniami KKCz. Chelatory żelaza leczą również w/w powikłania oraz mogą poprawiać przeżycie i być może wydłużają czas do progresji do ostrej białaczki. Leki te zmniejszają pulę labilną żelaza i obniżają stężenie żelaza w tkankach. Zastosowanie deferoksaminy i deferosiroxu u części leczonych wpływa także na efektywność hematopoezy. Korzyść z leczenia lekami chelatującymi żelazo mogą odnieść także chorzy na idiopatyczną mielofibrozę lub kwalifikowani do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, u których stwierdza się zwiększone zapasy żelaza . Leczenie chelatorami żelaza należałoby rozpocząć gdy stężenie ferrytyny w surowicy wynosi >1000ug/L. Dotyczy to chorych, którzy otrzymywali 2j KKCz/miesiąc przez co najmniej rok. Dostępne są trzy leki chelatujące żelazo: deferoksamina, deferipron i deferazyroks.	Rekomendacja wymienia deferazyroks
Holandia	Dutch Institute for Healthcare Improvement (DIHI) 2011	Leczenie wtórnej hemochromatozy (hemosyderozy)	Wtórna hemochromatoza jest głównie rezultatem częstych transfuzji krwi. Celem terapii chelatorami żelaza jest uzyskanie bezpiecznego poziomu żelaza w tkankach i neutralizacja wolnych rodników tlenowych, a także uzyskanie poziomu ferrytyny <1000 µg/l i normalizacji wyników badania MRI wątroby. Deferoksamina jest lekiem z wyboru ze względu na wieloletnie doświadczenie stosowania i umiarkowane działania niepożądane. W przypadku akumulacji żelaza w sercu zaleca się defipron. Deferazyroks jest rekomendowany w leczeniu wtórnej hemochromatozy związanej z transfuzjami krwi w przypadku, gdy pacjent nie toleruje DFO i DFP lub w przypadku niskiego compliance, skutkującego niedostateczną chelatacją żelaza. Leczenie jest wskazane u pacjentów zależnych od transfuzji, którzy otrzymali więcej niż 20 jednostek erytrocytów , ich oczekiwana długość życia jest większa niż 1 rok a poziom ferrytyny > 1000 µg/l.	Rekomendacja wymienia deferazyroks
USA	Fred Hutchinson Cancer Research Center and Seattle Cancer Care Alliance (FHRC&SCCA)	Długoterminowa obserwacja po HSCT	FHRC&SCCA rekomenduje podawanie deferazyroksu lub deferoksaminy, w przypadku, gdy nie można przeprowadzić flebotomii mimo stosowania erytropoetycznych czynników stymulujących w ciągu 3-6 miesięcy po przeszczepie i jeśli wskazane jest leczenie w celu mobilizacji zapasów żelaza.	Rekomendacja wymienia deferazyroks

Kraj / region	Organizacja, rok / Źródło finansowania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Deferazyroks
	2014			
Hiszpania	Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH), Spanish Society of Blood Transfusion (SETS) 2012	Leczenie nadmiernego obciążenia żelazem po transfuzjach krwi	W przypadku pacjentów z MDS lub ostrą białaczką oraz u pacjentów otrzymujących HSCT dowody wskazujące na negatywny wpływ hemosyderozy pochodzą z badań obserwacyjnych. Konieczne są prospektywne, randomizowane badania kliniczne w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii chelatorami żelaza w tych populacjach. Pacjentów otrzymujących KKCz (> 10 jednostek u dzieci, > 20 u dorosłych) należy monitorować w kierunku wystąpienia przeładowania żelazem. Wyboru chelatora żelaza dokonuje się w oparciu o jego skuteczność i bezpieczeństwo w dłuższym horyzoncie czasowym, a także compliance. Obecnie dostępne są 3 leki: deferoksamina, deferipron i deferazyroks . Zalety deferazyroksu w porównaniu z innymi chelatorami są następujące: - pozwala na osiągnięcie stałej eliminacji toksycznej, labilnej frakcji żelaza w osoczu po 24 godzinach, - lek zaakceptowany przez FDA i EMEA jako I linia leczenia pacjentów z talasemią w wieku ≥6 lat oraz jako II linia leczenia pacjentów od 2 roku życia oraz do leczenia pacjentów poddawanych transfuzjom, przeładowanych żelazem z jakiegokolwiek przyczyny. - pozwala na osiągnięcie lepszego compliance, mniejszego odsetka przerwania terapii i lepszą jakość życia.	Rekomendacja wymienia deferazyroks
USA	American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) 2011	Leczenie wtórnej hemochromatozy	AASLD rekomenduje terapię deferoksaminą lub deferazyroksem w przypadku nadmiernego obciążenia żelazem u pacjentów z zespołami dyserytropoetycznymi lub chroniczną anemią hemolityczną.	Rekomendacja wymienia deferazyroks

Inne informacje:

Prescrire **rekomenduje** stosowanie preparatu deferazyroks wyłącznie jako terapię **trzeciej linii w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem**. Uznaje się, że doustny deferazyroks w stosunku do stosowanej w I linii leczenia deferoksaminy ma mniejszą skuteczność i więcej powikłań ze strony wątroby i nerek. Jako standardową procedurę leczenia nadmiernego obciążenia żelazem przyjęto stosowanie deferoksaminy. W ramach drugiej linii leczenia zaleca się terapię deferypronom, innym preparatem doustnym, z którym deferazyroks nie był porównywany. Gdy stwierdza się nieskuteczność lub brak tolerancji leczenia deferypronom w II linii, wskazane jest leczenie deferazyroksem, jako terapia III linii. **Preparat oceniono na „możliwie pomocny”**, tj. o minimalnej wartości dodanej, który nie powinien zmieniać dotychczasowych metod leczenia, z wyjątkiem szczególnych przypadków.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego wyszukiwania 24.04.2014r.): *Haute Autorité de Santé (HAS, Francja)*, *Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgia)*, *Rijksinstituut voor Ziekte- en InvaliditeitsVerzekering (RIZIV, Belgia)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia)*, *Agency for pricing and reimbursement of drugs (TLV, Szwecja)*, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, Walia)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Kanada)*, *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, Nowa Zelandia)*, *National Health Service (NHS)*, *Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (Kanada)*.

Zastosowano następujące słowa kluczowe: *deferazyroks*, *deferasirox*, *Exjade*. Odnaleziono 13 rekomendacji dotyczących finansowania deferazyroksu ze środków publicznych. Odnalezione rekomendacje były tożsame z przedstawionymi w raporcie AOTM-DS-431-24-2013.

Odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej technologii. **Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się bezpośrednio do finansowania deferazyroksu u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaków z komórek T.** Odnalezione rekomendacje odnoszą się do finansowania deferazyroksu w populacji pacjentów z talasemią beta, zespołami mielodysplastycznymi (MDS) i innymi niedokrwistościami oraz przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.

Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla deferazyroksu

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2013, 2007	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi – MDS, nabyte i dziedziczne niedokrwistości, talasemia	SMC rekomenduje finansowanie deferazyroksu w terapii przewlekłego obciążenia żelazem związanego z leczeniem rzadkich wtórnych lub dziedzicznych niedokrwistości wymagających transfuzji krwi. SMC nie rekomenduje finansowania w leczeniu pacjentów z MDS. W badaniu klinicznym pacjenci z MDS stanowili niewielką część populacji. Nie przedstawiono analizy ekonomicznej dla tej grupy pacjentów. Ze względu na brak aplikacji podmiotu odpowiedzialnego SMC nie rekomenduje finansowania deferazyroksu w terapii przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatorami, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z talasemią w wieku > 10 lat.
AWMSG 2008	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi – talasemia, inne niedokrwistości, dzieci w wieku do 5 lat	AWMSG rekomenduje finansowanie deferazyroksu w terapii przewlekłego obciążenia żelazem związanego z częstymi transfuzjami krwi (≥ 7 ml/kg/mc KKCz) u pacjentów z talasemią w wieku ≥ 6 lat, w leczeniu pacjentów: - z innymi niedokrwistościami, - w wieku od 2-5 lat, - z β talasemią i przewlekłym obciążeniem żelazem związanym z nieczęstymi transfuzjami krwi (< 7 ml/kg/mc KKCz) gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie. Skuteczność deferazyroksu potwierdzona jest badaniami klinicznymi, na podstawie analizy ekonomicznej stwierdzono opłacalność terapii w tej grupie pacjentów
GMMMG 2011	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi (wskazania zarejestrowane)	GMMMG rekomenduje finansowanie deferazyroksu w leczeniu zgodnym z jego zarejestrowanymi wskazaniami: - w leczeniu I linii pacjentów z talasemią - w leczeniu II linii pacjentów w wieku ≥ 2 lat, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane, nietolerowane lub nieodpowiednie
MTRAC 2008	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi – talasemia, inne niedokrwistości	MTRAC rekomenduje finansowanie deferazyroksu, jednak nie w podstawowej opiece zdrowotnej. Leczenie powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi. Podczas terapii wymagane jest monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa. Nieznane jest działanie deferazyroksu na organy docelowe oraz długoterminowe bezpieczeństwo. Istnieją słabe dowody na skuteczność leku (w terapii talasemii; brak jest badań RCT w innych anemiach np. MDS).
ELMMB 2012	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi – talasemia, MDS, inne niedokrwistości	Leczenie powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi. Lek można stosować w leczeniu I linii pacjentów z talasemią w wieku ≥ 6 lat wymagających częstych transfuzji (>7 ml/kg/mc KKCz), w leczeniu II lub III linii u pacjentów: - z beta-talasemią w wieku 2-5 lat, z beta-talasemią nie wymagających częstych transfuzji lub pacjentów z innymi rzadkimi typami niedokrwistości, u których deferoksamina i / lub deferypron są przeciwwskazane, nietolerowane lub niewystarczająco skuteczne. - z MDS wymagających transfuzji w dłuższym horyzoncie czasowym (np.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		z niedokrwistością syderoblastyczną, lub zespołem 5q— gdzie jednoczesne zastosowanie leków immunosupresyjnych uniemożliwia zastosowanie deferoksaminy. Leczenie należy systematycznie monitorować zgodnie z zaleceniami ChPL. Deferazyroks może być finansowany w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (mechanizm finansowania 'pass through')
NECDAG 2009	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem - MDS	NECDAG rekomenduje finansowanie deferazyroksu po warunkiem wyłączenia zastosowania chelatorów żelaza, które nie jest oparte na dowodach naukowych.
NETAG 2010	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem – niedokrwistość hemolityczna	NETAG rekomenduje finansowanie deferazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem u chorych na niedokrwistość hemolityczną wyłącznie, gdy leczenie deferoksaminą nie jest uważane za właściwe ze względu na postępujący nadmiar żelaza, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek deferoksaminy. Dalsze leczenie deferoksaminą nie jest uznane za właściwe w przypadku potwierdzonej nietolerancji, nadwrażliwości lub niewystarczającego compliance terapii.
HAS 2006	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem – talasemia, inne niedokrwistości	HAS rekomenduje finansowanie deferazyroksu (poziom dofinansowania 65%) w lecznictwie szpitalnym we wskazaniach zgodnych z zarejestrowanymi. Lek zapewnia istotną korzyść gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie.
CADTH 2007	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem – pacjenci z niedokrwistością wymagającą transfuzji	CEDAC rekomenduje finansowanie deferazyroksu w leczeniu pacjentów wymagających terapii chelatującej w przypadku występowania przeciwwskazań do zastosowania deferoksaminy. Wykazano, iż deferazyroks zmniejsza poziom żelaza u pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem, jednakże nie jest jasne, czy jest on tak samo skuteczny jak deferoksamina, ponadto zastosowanie deferazyroksu może wiązać się z większą liczbą działań niepożądanych. Dzienny koszt terapii deferazyroksem jest wyższy niż koszt terapii deferoksaminą.
PBAC 2006	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z zaburzeniami erytropoezy	W oparciu o analizę kosztów-efektywności w porównaniu do deferoksaminy PBAC rekomenduje finansowanie deferazyroksu z ograniczeniem do wskazań zarejestrowanych.
PTAC 2010	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi	PTAC rekomenduje finansowanie deferazyroksu u pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem związanym z transfuzjami krwi, wtórnym do wrodzonej niedokrwistości z ograniczeniem (wynikającym z wysokiego kosztu terapii) do : - pacjentów w wieku <6 lat lub - pacjentów, u których zastosowanie deferypronu w maksymalnych dawkach było nieskuteczne lub - pacjentów, u których w terapii deferypronem wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane ze strony układu pokarmowego np. mdłości, biegunka lub - pacjentów, u których w terapii deferypronem wystąpiły bóle lub zapalenie stawów - pacjentów, u których w terapii deferypronem wystąpiła agranulocytoza. PTAC rekomenduje finansowanie doustnych chelatorów (deferazyroksu i deferypronu) w przewlekłym obciążeniu żelazem związanym z transfuzjami krwi u pacjentów z nabytą aplazją krwinek czerwonych. PTAC nie rekomenduje finansowania doustnych chelatorów u pacjentów z obciążeniem żelazem związanym z transfuzjami krwi, po przeszczepie komórek macierzystych i w przypadku mielodysplazji.
CED 2010, 2008	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi – talasemia, anemia sierpowata, MDS, inne rzadkie niedokrwistości	CED rekomenduje finansowanie deferazyroksu w ramach EAP (Exceptional Access Program) w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi ze względu na fakt, iż lek ten stanowi alternatywną terapię dla pacjentów, u których deferoksamina nie może być stosowana. CED nie rekomenduje łącznego zastosowania leków chelatujących żelazo. CED rekomenduje finansowanie deferazyroksu w ramach EAP (Exceptional Access Program) w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi u pacjentów z MDS niskiego ryzyka lub innymi, rzadkimi typami niedokrwistości (np. niedokrwistością Blackfana-Diamonda), u których występują przeciwwskazania lub nietolerancja deferoksaminy.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Rzadkość występowania poszczególnych podtypów chłoniaków T-komórkowych utrudnia przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych, co z kolei utrudnia ustalenie optymalnego postępowania terapeutycznego. Rekomendacje i wytyczne postępowania w poszczególnych podtypach są ustalane w oparciu o doniesienia oparte na małych grupach pacjentów, badaniach II fazy, porównaniach z grupami historycznymi oraz opiniach ekspertów.

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaków z dojrzałych komórek T, w tym chłoniaków nieokreślonych. Żadna z nich nie wymienia deferazyroksu jako opcji terapeutycznej. Żadna z nich nie uwzględnia zastosowania terapii chelatującej.

Ogółem odnaleziono 29 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania deferazyroksu. Najwięcej z nich dotyczy terapii chelatującej w zespołach mielodysplastycznych, talasemii oraz innych rodzajach przewlekłych niedokrwistości. W niniejszym raporcie **przedstawiono wyłącznie rekomendacje dotyczące zastosowania deferazyroksu w terapii nowotworów hematologicznych (m.in. po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych) i leczenia przeładowania żelazem bez wskazania etiologii** (łącznie 6 rekomendacji). Odnalezione rekomendacje kliniczne są pozytywne lub pozytywne z ograniczeniami.

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 i 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.

Odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej technologii. **Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się bezpośrednio do finansowania deferazyroksu u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaków z komórek T.** Odnalezione rekomendacje odnoszą się do finansowania deferazyroksu w populacji pacjentów z talasemią beta, zespołami mielodysplastycznymi (MDS) i innymi niedokrwistościami oraz przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23.04.2014r., załącznik B49 deferazyroks 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. Do programu mogą być kwalifikowane następujące populacje pacjentów:

- Przewlekłe obciążenie żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc KKCz) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.;
- Przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane częstymi transfuzjami krwi (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc KKCz), gdy leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 2 do 5 r.ż.;
- Przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane nieczęstymi transfuzjami krwi (< 7 ml/kg m.c. na miesiąc KKCz), gdy leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.;
- Przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów w wieku pomiędzy 2 i 18 r.ż. ze schorzeniami wg klasyfikacji ICD-10:
 - a) D46 - zespoły mielodysplastyczne (MDS);
 - b) D55 - niedokrwistości hemolityczne;
 - c) D57 - niedokrwistość sierpowatokrwinkowa;
 - d) D61 - niedokrwistości aplastyczne, w tym: zespół Diamonda-Blackfana, anemia Fanconiego;
 - e) D64 - inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte;
 - f) Z94.8 - transplantacja innego narządu lub tkanki.
- Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie przed 18 r.ż. w ramach programu lekowego, po ukończeniu 18 r.ż. kontynuują leczenie pod warunkiem nie spełniania kryteriów wykluczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancje czynną deferazyroks, finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Tabela 16. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną deferazyroks wg Obwieszczenia MZ z dnia 23.04.2014r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Substancja czynna deferazyroks; grupa limitowa 1112.0, Deferazyroks							
Exjade, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg	28 tabl.	5909990613021	1508,97	1584,42	1584,41	bezpłatne	0
Exjade, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg	28 tabl.	5909990613045	3017,91	3168,81	3168,81	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ *deferazyroks* w rozpoznaniu: C84.5 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Komentarz analityków AOTM:

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano informacji z NFZ dotyczących kosztów refundacji deferazyroksu w ramach chemioterapii niestandardowej, w tym liczby wniosków i liczby zgód w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodu C84.5.

5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Na WLR nie znajduje się żadna substancja mogąca stanowić alternatywę dla deferazyroksu. Aktualnie, w praktyce klinicznej w Polsce w trakcie przetoczeń krwi stosowana jest deferoksamina, która jest finansowana jako część świadczenia: przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.

Źródło: AOTM- DS-431-24-2013

Tabela 17. Podstawowe informacje o technologiach opcjonalnych (deferoksmaina, deferypron) wg Informatora o lekach MZ

Nazwa	Substancja aktywna	Postać	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	WLR
Desferal	Desferoxaminum	proszek do przygotowania roztworu do wstrzyknięć	0,5 g	10 fiol.s.subs.	Rp	-
Ferriprox	Deferipronum	tabletki powlekane	0,5 g	100 tabl.	Rpz	-

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (data dostępu: 27.04.2014).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24.02.2014r. we wskazaniu C84.5 refundowane są następujące substancje czynne stosowane w chemioterapii: ASPARAGINASUM, BLEOMYCIN SULPHATE, CARBOPLATINUM, CHLORAMBUCILUM, CISPLATINUM, CLADRIBINUM, CYKLOPHOSPHAMIDUM, CYTARABINUM, CYTARABINUM DEPOCYTE, DACARBAZINUM, DOXORUBICINUM, EPIRUBICINUM, ETOPOSIDUM, FLUDARABINUM, IFOSFAMIDUM, INTERFERONUM ALFA-2A, INTERFERONUM ALFA-2B, MELPHALANUM, METHOTREXATUM, PEGASPARAGASUM, RITUXIMABUM, THIOTEPUM, TIOGUANINUM, VINBLASTINUM, VINCRISTINUM. Szczegóły dotyczące finansowania przedstawiono w Załączniku 2.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano informacji z NFZ dotyczących kosztów refundacji i ścieżki finansowania leków stosowanych w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodu C84.5.

5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W trakcie prac nad raportem odnaleziono informację o refundacji deferazyroksu w 3 krajach Unii Europejskiej (Czechy, Francja, Szwecja) i w Australii. Odnalezione dokumenty nie podają wskazań, w których lek jest finansowany.

Deferazyroks jest także finansowany ze środków publicznych w Kanadzie w następujących wskazaniach:

- Leczenie przewlekłego nadmiernego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami u pacjentów z talasemią i anemią sierpowatą
- Leczenie przewlekłego nadmiernego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami u pacjentów z MDS niskiego ryzyka i innymi rzadkimi anemiami.

Źródło: refundacja Czechy, refundacja Szwecja, refundacja Francja, refundacja Australia, refundacja Kanada

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 16.04.2014 r.): *Pubmed, Embase, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination*.

Zastosowano następujące słowa kluczowe:

- Deferasirox, Exjade, ICL670,
- T-Cell Lymphoma, Mature T/NK-cell lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma.

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu. Strategii zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Ze względu na fakt, iż wyszukiwania z wykorzystaniem słów kluczowych odpowiadających przedmiotowemu rozpoznaniu (T-Cell Lymphoma, Mature T/NK-cell lymphoma) zwracały niewielką liczbę publikacji zdecydowano o zastosowaniu w procesie wyszukiwania słów kluczowych odpowiadających rozpoznaniu z wyższego poziomu struktury hierarchicznej drzewa semantycznego *MeSH* (Lymphoma, Non-Hodgkin). W przypadku bazy *Cochrane Library* dokonano przeglądu publikacji odnalezionych dla słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych.

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA, nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (deferazyroks) w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 18. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	Chorzy na chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane do kodu wg ICD10: C84 (niezależnie od szczegółowego rozpoznania NHL), w tym chłoniaki z komórek T.	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia.
Interwencja	Deferazyroks	Inna niż produkt leczniczy deferazyroks
Komparator *	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe *	Nie określono	Nie określono
Typ badania *	<ul style="list-style-type: none">• metaanalizy, przeglądy systematyczne;• w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych, badania eksperymentalne (RTC i nRTC), badania obserwacyjne.	<ul style="list-style-type: none">• przeglądy niesystematyczne;• artykuły pogładowe, opinie;• badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii;• badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii• opisy przypadków.
Inne	<ul style="list-style-type: none">• publikacje w językach: angielskim, polskim;• badania na ludziach.	<ul style="list-style-type: none">• publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia;• badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, in vitro, bądź liniach komórkowych.

*Nie zawężano strategii wyszukiwania z uwzględnieniem oznaczonych parametrów

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych (zawierających bądź nie metaanalizę wyników) odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego deferazyroks u chorych z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD10: C 84.5.

W związku z powyższym analizę kliniczną opracowano w oparciu o wyniki odnalezionych badań pierwotnych, spełniających kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.

Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- brak przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących ocenianego leku w leczeniu NHL, w tym rozpoznań kwalifikowanych do kodu wg ICD-10: C84.5;
- brak randomizowanych badań pierwotnych. Analiza efektywności klinicznej opiera się na danych z abstraktów konferencyjnych, obejmujących łączne wyniki dla różnych subpopulacji, w tym pacjentów z rozpoznaniem NHL (brak bardziej szczegółowego rozpoznania);
- nie odnaleziono pełno tekstowych publikacji z wynikami badań dla przedmiotowej populacji.

Ograniczenia analizy:

- przy wyszukiwaniu uwzględniono publikacje w języku polskim i angielskim;
- istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez wyłącznie jedną osobę. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie www.clinicaltrials.gov oraz <http://www.controlled-trials.com> (data dostępu 14.04.2014 r.) w celu odnalezienia prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dla deferazyroksu we wnioskowanej populacji. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli ¹.

Tabela 19. Badania kliniczne dla deferazyroksu

L.p.	Nr badania	Wskazanie	Populacja	Status badania	Faza badania, Uwagi
1	NCT01159067	Nadmierne obciążenie żelazem, HSCT	<ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat; • pacjenci z rozpoznaniem nowotworu (w tym chłoniaki nieziarnicze), u których przeprowadzono allogeniczny HSCT \geq 6 miesięcy przed włączeniem, niezależni od transfuzji przez \geq 2 miesiące przed włączeniem 	Zakończone	Badanie zakończono ze względu na niską rekrutację pacjentów
2	NCT00654589	Nadmierne obciążenie żelazem związane z transfuzjami, HSCT	wiek > 18 lat; pacjenci z nadmiernym obciążeniem żelazem związanym z transfuzjami krwi (co najmniej 20 jednostek transfuzji lub 100mL/kg KKCz), 3-6 miesięcy po HSCT; kryterium wyłączenia: aktywny nowotwór	zakończone	IV
3	NCT00602446	Nadmierne obciążenie żelazem związane z transfuzjami, HSCT	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-70 lat; • pacjenci z nadmiernym obciążeniem żelazem związanym z transfuzjami krwi, min. 12 miesięcy po allogenicznym HSCT z kondycjonowaniem mieloablacyjnym lub o zredukowanej intensywności; • HSCT przeprowadzony ze względu na rozpoznanie nowotworu (rak piersi, białaczka, chłoniak, nowotwór z komórek plazmatycznych / szpiczak mnogi, MDS, neuroblastoma, rak jajnika); • brak wznowy lub progresji nowotworu • pacjenci: niekwalifikowani do flebotomii (hemoglobina >11g/dl, słaby dostęp dożylny, brak możliwości wykonania flebotomii co 4 tygodnie), po niepowodzeniu flebotomii (ferrytyna > 50% wartości początkowej po 3 miesiącach flebotomii), nie wyrażający zgody na flebotomię 	Zakończone, WYNIKI DOSTĘPNE w bazie ClinicalTrials.gov	II; w badaniu uczestniczyło 3 pacjentów – brak informacji o ich rozpoznaniu
4	NCT01273766	Nadmierne obciążenie żelazem związane z transfuzjami	<ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat • pacjenci z nadmiernym obciążeniem żelazem związanym z transfuzjami i rozpoznaniem nowotworu hematologicznego (MDS, ostra białaczka, szpiczak mnogi, mielofibroza, chłoniak), przewlekłej niedokrwistości, anemii sierpowatej; 	Trwające, WYNIKI DOSTĘPNE w bazie ClinicalTrials.gov	zakończenie planowane na czerwiec 2014; w badaniu uczestniczyło 4 pacjentów – brak informacji o ich rozpoznaniu
5	NCT01335035	Nadmierne obciążenie żelazem związane z transfuzjami	<ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat; • pacjenci z nadmiernym obciążeniem żelazem związanym z transfuzjami krwi (co najmniej 20 	Zakończone	IV

¹ W tabeli nie przedstawiono badań obserwacyjnych prowadzonych w celu oceny przestrzegania zaleceń terapii nowotworów z zastosowaniem leków podawanych doustnie, badań dotyczących populacji z rozpoznaniem przewlekłej niedokrwistości (anemia anaplastyczna, dziedziczne hemoglobinopatie, β -talasemia) oraz badań dotyczących populacji z rozpoznaniem MDS.

L.p.	Nr badania	Wskazanie	Populacja	Status badania	Faza badania, Uwagi
			jednostek transfuzji), 6-18 miesięcy po allogenicznym HSCT; • kryterium wyłączenia: aktywny nowotwór		

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 79 badań deferozyroksu, jedynie 3 z nich obejmowały populację pacjentów z rozpoznaniem nowotworu (w tym chłoniaka). Wyniki 2 badań opublikowano w bazie ClinicalTrials.gov, jednakże przedstawione wyniki nie pozwalają ocenić z jakim rozpoznaniem pacjenci zostali ostatecznie włączeni (niewielka liczba pacjentów).

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Metodykę włączonych do niniejszego przeglądu badań pierwotnych opisano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Nazwa / Nr badania	Publikacja	Populacja	Interwencja	Metodyka - Typ badania	Oceniane punkty końcowe
EXTEND	Junghanss 2011 (abstrakt) ²	<ul style="list-style-type: none"> IOL związane z transfuzją w rozpoznaniach anemii; pacjenci z chorobami nowotworowymi (choroby mieloproliferacyjne n=43; AML n=14; anemia sierpowata n=6; niedokrwistość anaplastyczna n=11; wrodzona niedokrwistość anaplastyczna n=5; chłoniaki nieziarnicze n=6), wiek 3,2 - 91,9 lat; nieotrzymujący wcześniej terapii chelatorami Fe: N=98; otrzymujący wcześniej terapię chelatorami Fe: N=32; Populacja zgodna z ChPL. 	deferozyroks; dawkowanie zgodne z ChPL	obserwacyjne, wielośrodkowe	SF
EXJANGE					
CILC670AES04	Battle 2011 (abstrakt), Vallejo 2012 (abstrakt)	<ul style="list-style-type: none"> wiek >18 lat, N=30 HSCT min. 6 miesięcy przed włączeniem (zakres 5,9 – 39,2 miesiące) Pierwotne rozpoznanie: AML (n=17), MDS (n=6), NHL (n=5). IOL związane z transfuzją (definiowane jako FS >1000 ng/mL lub >20 jednostek transfuzji), kreatynina < 2x ULN lub klirens kreatyniny >50 mL/min. 	deferozyroks 10 mg/Kg/dzień przez 52 * tygodnie lub do czasu osiągnięcia FS <400ng/mL; możliwe dostosowanie dawki zależne od SF i bezpieczeństwa	IV fazy, wielośrodkowe	SF

* w abstrakcie Battle 2011 zaprezentowano wyniki po 6 miesiącach terapii; FS - poziom ferrytyny w surowicy

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Wyniki badania Junghanss 2011

- Podczas leczenia, mediana stężenia 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 AE_s).

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).

² Pełnotekstowa publikacja z badań EXTEND i EXJANGE (Gattermann 2012) prezentuje wyniki subpopulacji z MDS. Abstrakt Junghanss 2011 przedstawia wyniki dla subpopulacji pacjentów z rozpoznaniem innym niż MDS i talasemia.

- Stężenie żelaza w wątrobie (LIC) oceniano w badaniu MRI. W 52 tygodniu odnotowano istotne zmniejszenie średniego LIC (-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.

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Exjade (data ostatniej aktualizacji ChPL: 18/11/2013)

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.

U około 2% pacjentów otrzymujących deferazyroks donoszono o występowaniu kamieni żółciowych i związanych z nimi zaburzeń dróg żółciowych. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych zgłaszano jako działanie niepożądane produktu leczniczego u 2% pacjentów. Zwiększenie aktywności aminotransferaz przekraczające 10 razy górną granicę normy, sugerujące zapalenie wątroby, występowało niezbyt często (0,3%). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych produktem leczniczym EXJADE zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą uprzednio marskością wątroby (patrz punkt 4.4). 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).

Szczegółowe informacje na temat działań niepożądanych obserwowanych podczas terapii deferazyroksiem przedstawiono w tabeli poniżej. Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 21. Działania niepożądane deferazyroksu wg ChPL

Typ AE	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana:	Pancytopenia*, małopłytkowość*, nasilona niedokrwistość*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana:	Reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy)*
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	Często:	Ból głowy
	Niezbyt często:	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często:	Wczesna zaćma, zwyrodnienie plamki
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często:	Utrata słuchu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często:	Ból gardła i krtani
Zaburzenia żołądka i jelit	Często:	Biegunka, zaparcie, wymioty, nudności, ból brzucha, rozdęcie brzucha, niestrawność
	Niezbyt często:	Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie

Typ AE	Częstość występowania	Działanie niepożądane
		żołądka (w tym liczne wrzody), owrzodzenie dwunastnicy, zapalenie żołądka
	Rzadko:	Zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często:	Zapalenie wątroby, kamica żółciowa
	Nieznana:	Niewydolność wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często:	Wysypka, świąd
	Niezbyt często:	Zaburzenia pigmentacji
	Nieznana:	Zespół Stevens-Johnsona*, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń*, pokrzywka*, rumień wielopostaciowy*, łysienie*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Często:	Białkomocz
	Niezbyt często:	Tubulopatia nerkowa (nabyty zespół Fanconiego), cukromocz
	Nieznana:	Ostra niewydolność nerek*, kanalikowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często:	Gorączka, obrzęk, zmęczenie

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje o nich pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, w których nie zawsze możliwe jest wiarygodne ustalenie częstości występowania lub związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na działanie danego produktu leczniczego.

Źródło: ChPL Exjade.

6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency - EMA*),
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (*Food and Drug Administration*) (analizy FDA),
- Prescrire.

Zgodnie z informacjami znajdującymi się na stronie internetowej FDA produkt leczniczy Exjade może powodować:

- Upośledzenie funkcji nerek (mogące prowadzić do niewydolności nerek – przypadki ostrej niewydolności nerek odnotowano po wprowadzeniu leku do obrotu);
- Upośledzenie funkcji wątroby (mogące prowadzić do niewydolności wątroby);
- Krwawienie żołądkowo-jelitowe.

W niektórych przypadkach działania te miały skutek śmiertelny. Działania te częściej występują u pacjentów w podeszłym wieku, MDS wysokiego ryzyka, z towarzyszącymi schorzeniami nerek lub wątroby lub małopłytkowością. Terapia deferazyroksem wymaga ścisłego monitorowania pacjenta, w tym kontroli kreatyniny / klirensu kreatyniny. Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano raporty o występowaniu cytopenii, leukocytoklastycznego zapalenia naczyń, pokrzywki, oraz reakcje nadwrażliwości.

Źródło: FDA 2010, FDA 2007

Prescrire wymienia deferazyroks i deferoksaminy wśród leków wykorzystywanych w hematologii, które mogą mieć związek z wystąpieniem zaćmy oraz wśród leków o działaniu neurotoksycznym.

Źródło: Prescrire 2011, Prescrire 2010

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności deferazyroksu i innych dostępnych chelatorów żelaza w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem klasyfikowanym do kodu C84.5) przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie było możliwe.

Ponadto, biorąc pod uwagę niedookreślony charakter ocenianego wskazania (Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T), zakres wskazań rejestracyjnych dostępnych preparatów stosowanych w stanach nadmiernego obciążenia organizmu żelazem oraz fakt, że brak jest jednoznacznych rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania chelatorów żelaza w przypadkach nadmiernego obciążenia żelazem u pacjentów z rozpoznaniem NHL z komórek T, w tym informacji o dawkowaniu i średnim czasie trwania terapii nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie komparatora dla ocenianej substancji w omawianym rozpoznaniu oraz zestawienie kosztów terapii.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano informacji z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących liczby pacjentów stosujących deferazyroks w ramach chemioterapii niestandardowej oraz inne substancje w ocenianym rozpoznaniu oraz aktualnych kosztów refundacji.

Należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej z rozpoznaniem wg ICD-10: C84.5 oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych, brak informacji na temat przyczyn klinicznych dla których zdecydowano o takim doborze leku) odstąpiono od wykonania analizy.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano informacji z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących liczby pacjentów stosujących deferazyroks w ramach chemioterapii niestandardowej oraz inne substancje w ocenianym rozpoznaniu oraz aktualnych kosztów refundacji.

Ponadto, w publikacjach epidemiologicznych nie należy spodziewać się danych dla rozpoznań typu: inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T, ponieważ badania epidemiologiczne mogą dotyczyć tylko dobrze zdefiniowanych rozpoznań.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według Prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii istnieje uzasadnienie dla finansowania ze środków publicznych stosowania deferazyroksu w stanach przeładowania żelazem również u chorych na chłoniaki

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie (podstawa prawna: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)) dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: deferazyroks w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5, wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Produkt leczniczy Exjade (deferazyroks) stanowił już przedmiot obrad AOTM we wskazaniach: przewlekła choroba mieloproliferacyjna (rozpoznania zakwalifikowane do kodu ICD-10 D47.1), leczenie stanów nadmiaru żelaza w organizmie u dzieci oraz leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.

Problem zdrowotny

ICD-10: C 84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T (ang. Other mature T/NK-cell lymphomas)

Podstawą podziału nowotworów układu chłonnego jest klasyfikacja WHO z 2008 roku. Chłoniaki z dojrzałych komórek T są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 WHO, pod kodem C84.5 rozumie się inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T. Ze względu na różnice między klasyfikacjami ICD-10 (polska i WHO) i duże prawdopodobieństwo, że potencjalne doniesienia o skuteczności i bezpieczeństwie deferazyroksu w leczeniu rozpatrywanej grupy chłoniaków opierałyby się na klasyfikacji WHO jako najaktualniejszej i o zasięgu międzynarodowym, w niniejszym raporcie edycję WHO uznano za wiodącą.

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-grasiczych 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 sekwestracynym w przebiegu powiększenia śledziony (hipersplenizm), a także

wskutek 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 RBC. Chociaż cechy te są najlepiej reprezentowane w rozpoznaniach MDS, w zasadzie każdy nowotwór hematologiczny związany z powtarzaniem transfuzjami KKCz 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.

Alternatywne technologie medyczne

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 deferoksaminę (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

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu u chorych z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD10: C 84.5. Brak jest także randomizowanych badań pierwotnych. 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 nieziarnicznych (brak bardziej szczegółowego rozpoznania; łącznie 11 pacjentów z NHL). Zaprezentowane wyniki wykazały efektywność deferazyroksu pod względem zmniejszenia stężenia ferrytyny w surowicy w porównaniu z wartościami wyjściowymi, zmniejszenia stężenia żelaza w wątrobie.

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. ChPL jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wymienia: zaburzenia czynności nerek i wątroby.

Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności deferazyroksu i innych dostępnych chelatorów żelaza w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem klasyfikowanym do kodu C84.5) przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie jest możliwe.

Ponadto, biorąc pod uwagę niedookreślony charakter ocenianego wskazania (Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T), zakres wskazań rejestracyjnych dostępnych preparatów stosowanych w stanach nadmiernego obciążenia organizmu żelazem oraz fakt, że brak jest jednoznacznych rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania chelatorów żelaza w przypadkach nadmiernego obciążenia żelazem u pacjentów z rozpoznaniem NHL z komórek T, w tym informacji o dawkowaniu i średnim czasie trwania terapii nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie komparatora dla ocenianej substancji w omawianym rozpoznaniu oraz zestawienie kosztów terapii.

Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej z rozpoznaniem wg ICD-10: C84.5 oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak

informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych, brak informacji na temat przyczyn klinicznych dla których zdecydowano o takim doborze leku) odstąpiono od wykonania analizy.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano informacji z NFZ dotyczących liczby pacjentów stosujących deferazyroks w ramach chemioterapii niestandardowej oraz inne substancje w ocenianym rozpoznaniu oraz aktualnych kosztów refundacji.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaków z dojrzałych komórek T, w tym chłoniaków nieokreślonych. Żadna z nich nie wymienia deferazyroksu jako opcji terapeutycznej. Żadna z nich nie uwzględnia zastosowania terapii chelatującej. Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania deferazyroksu 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).

Odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej technologii. Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się bezpośrednio do finansowania deferazyroksu u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaków z komórek T.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23.04.2014r., załącznik B49 deferazyroks jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „*Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E.83.1)*” oraz – zgodnie ze zleceniem MZ w ramach chemioterapii niestandardowej. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

W trakcie prac nad raportem odnaleziono informację o refundacji deferazyroksu w 3 krajach Unii Europejskiej (Czechy, Francja, Szwecja), w Kanadzie i w Australii.

8. Piśmiennictwo

AASLD 2011	Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011 Jul;54(1):328-43
AASLD 2011	Bacon BR, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011 Jul;54(1):328-43
AOTM- DS-431-24-2013	AOTM. 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. Warszawa, 17 stycznia 2014 r.
ASCO 2013	American Cancer Society. Non-Hodgkin Lymphoma. 2013
AWMSG 2008	All Wales Medicines Strategy Group, Deferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload due to blood transfusions, June 2008.
Battle 2011 (abstrakt)	Battle, M., V. 2011. Efficacy and safety of deferasirox for the treatment of iron chelation following allogeneic stem cell transplantation: Preliminary results of CILC670AES04 trial. Bone Marrow Transplantation Conference: April.
BHS 2013	Treatment of peripheral T-cell lymphomas: recommendations of the Belgian Hematological Society (BHS). Belg J Hematol 2013; 4(3):90-101
BSCH 2013	British Committee for Standards in Haematology . Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma) , Updated August 2013
CADTH 2007	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Deferasirox (Exjade®), CEDAC Final Recommendation, April 2007.
CED 2008	Committee to Evaluate Drugs (CED)Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario Public Drug Programs, Deferasirox, 2008
CED 2010	Committee to Evaluate Drugs (CED)Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario Public Drug Programs, Deferasirox, March 2010.
ChPL Desferal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Desferal
ChPL Exjade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Exjade
ChPL Ferriprox	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ferriprox
DIHI 2011	Transfusion reactions and related conditions. In: Blood transfusion guideline. Utrecht (The Netherlands): Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO; 2011. p. 278-320
EBMT 2012	Apperley J. et al. The EBMT Handbook. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 6th edition. 2012
ELMMB 2012	East Lancashire Medicines Management Board, New Drug Recommendation, Deferasirox (Exjade®), December 2012
EMA - rejestracja	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000670/human_med_000780.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (data dostępu: 14.04.14)
EMCN 2013	Chris Fox. East Midlands Cancer Network Guidelines for diagnosis and management of mature T cell and NK cell lymphomas (excluding cutaneous T cell lymphoma)
ESMO 2013	Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology Advance Access published July 17, 2013
FDA - rejestracja	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails (data dostępu: 23.04.14)
FHCRC&SCCA	Fred Hutchinson Cancer Research Center. Flowers M.E.D., McDonald G.B., Boeckh M. i in., Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant general guidelines for referring physicians, Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance, Version September 26, 2011
Gattermann 2012	Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naïve and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange. Eur J Haematol . 2012 Mar;88(3):260-8. Epub 2011 Nov 24.
GMMMG 2011	Greater Manchester Medicines Management Group, Deferasirox (Exjade®) dispersible tablets, July 2011.
HAS 2006	Haute Autorité de Santé, EXJADE 125, 250, 500 mg, dispersible tablets, September 2006.
ICD 10 WHO	Klasyfikacja ICD wg WHO – rewizja 10 (ICD-10) wersja na rok 2010; http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96
Junghanss 2011 (abstrakt)	Junghanss, C. S. 2011. Effective and safe deferasirox treatment of patients with various anemia's and transfusional iron-overload in the medical practice: Results from two german observational studies. Blood Conference.

Koreth 2010	Iron overload in hematologic malignancies and outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Haematologica</i> . Mar 2010; 95(3): 364–366
MTRAC 2008	Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee, Deferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload, June 2008.
NCCN 2014 - anemia	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. Version 3.2014
NCCN 2014 - NHL	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2014
NECDAG 2009	North of England Cancer Drug Approvals Group. NECDAG Gateway Decision Exjade 1.7.09
NETAG 2010	North East Treatment Advisory Group, Deferasirox (Exjade®) for chronic iron overload in patients with haemolytic anaemia, April 2010.
PBAC 2006	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Deferasirox, dispersible tablet, 125 mg, 250 mg and 500 mg, Exjade®, July 2006.
Piga 2009	Piga A. et al. Evaluation and treatment of secondary iron overload. <i>ESH Handbook on Disorders of Erythropoiesis, Erythrocytes and Iron Metabolism</i> (2009)
Prescrire 2007	Prescrire International 2007, Deferasirox. For iron overload: only a third-line option. 16 (91) : 196; 2007
Prochorec-Sobieszek 2013	Prochorec-Sobieszek. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. <i>Via Medica</i> . Gdańsk 2013;
PTAC 2010	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Cancer Treatments Subcommittee of PTAC meeting held 19 November 2010: Deferasirox and deferiprone for chronic iron overload, November 2010.
PTHiT 2009	Dwilewicz-Trojaczek J. Przeładowanie żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2009, 40, Nr 2, str. 475–479
PTOK 2013	Warzocha K. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK . Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. <i>Via Medica</i> . Gdańsk 2013;
refundacja Australia	Australian Government - Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). http://www.pbs.gov.au/medicine/item/5654N-5655P-5656Q-6499C-6 ; data dostępu: 24.04.2014
refundacja Czechy	State Institute for Drug Control ; http://www.sukl.eu/modules/medication/search.php?data ; data dostępu: 24.04.2014
refundacja Francja	http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_mediso ; data dostępu: 24.04.2014
refundacja Kanada	Ministry of Health and Long-term Care Exceptional Access Program (EAP). EAP Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs . Updated February 1, 2014
refundacja Szwecja	TLV. http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/ ; data dostępu: 24.04.2014
Scialdone 2012	Scialdone 2012. Overview of Supportive Care in Patients Receiving Chemotherapy: Antiemetics, Pain Management, Anemia, and Neutropenia. <i>Journal of Pharmacy Practice</i> February 2, 2012
SEHH SETS 2012	Remacha A; Spanish Society of Blood Transfusion; Spanish Society of Haematology and Haemotherapy. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. <i>Blood Transfus</i> . 2013 Jan;11(1):128-39.
SIE-SIES-GITMO 2013	Corradini et al. SIE-SIES-GITMO guidelines for the management of adult peripheral Tand NKcell lymphomas, excluding mature Tcell leukemia. <i>Annals of Oncology Advance Access</i> published April 9, 2014
Sivgin 2012	Sivgin S et al. Efficacy and safety of oral deferasirox treatment in the posttransplant period for patients who have undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). <i>Ann Hematol</i> . 2012 May;91(5):743-9. doi: 10.1007/s00277-011-1358-1. Epub 2011 Nov 4.
SMC 2007	Scottish Medicines Consortium, Deferasirox, 125, 250, 500mg dispersible tablets (Exjade®), 12 January 2007
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium, Deferasirox (Exjade®) 125mg, 250mg and 500mg dispersible tablets, 08 March 2013.
SRK ICD 2010	Klasyfikacja ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia , stan na kwiecień 2014 http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=97
Sulek 2012	Sulek K. Chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany (PTCL-NOS). <i>Acta Haematologica Polonica, Volume 43, Issue 1</i> , January–April 2012, Pages 63–67
Świerkowska-Czeneszew 2012	Monika Świerkowska-Czeneszew et al. Diagnostyka i leczenie chłoniaków z obwodowych limfocytów T ze szczególnym uwzględnieniem postaci enteropatycznej (EATL), <i>Borgis - Postępy Nauk Medycznych</i> 9/2012, s. 720-724
Szczeklik 2013	Podręcznik chorób wewnętrznych. Rok wydania: 2013 r. , Wydawca: Medycyna Praktyczna
Vallejo 2012	Vallejo, C. B. 2012. Efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation: Results of

(abstrakt)	CICL670AES04 trial. Bone Marrow Transplantation Conference:April.
Warzocha 2011	Diagnostyka i leczenie chłoniaków niezziarniczych. Postępy Nauk Medycznych 7/2011, s. 567-576

9. Załączniki

Załącznik 1. Strategia wyszukiwania w medycznych bazach danych

Tabela 22. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 18.04.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	Mature T/NK-cell lymphoma	49
2	"Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh] OR non-hodgkin lymphoma OR nonhodkin lymphoma	204825
3	Lymphoma, T Cell OR T-Cell Lymphoma OR Lymphomas,T-Cell OR T Cell Lymphoma OR T-Cell Lymphomas	33688
4	"deferasirox" [Supplementary Concept] OR exjade ORCL670A OR ICL670 OR ICL-670 OR ICL-670A OR ICL 670 OR CL 670A	632
5	#1 OR #2 OR #3	205118
6	#5 AND #4	6

Tabela 23. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 16.04.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	exp deferasirox/	1811
2	exjade.ti,ab,kw.	186
3	1 or 2	1815
4	exp nonhodgkin lymphoma/	100335
5	non-hodgkin lymphoma.ti,ab,kw.	10121
6	nonhodgkin lymphoma.ti,ab,kw.	67
7	4 or 5 or 6	101267
8	3 and 7	29

Tabela 24. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 18.04.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	Mature T/NK-cell lymphoma	122
2	exjade	46
3	"ICL670"	56
4	#1 OR #2 OR #3	134
5	T-Cell Lymphoma	376
6	non-hodgkin lymphoma OR nonhodgkin lymphoma	1909
7	Mature T NK-cell lymphoma	4
8	#5 or #6 or #7	2176
9	#8 and #4	0

Załącznik 2. Leki refundowane w Polsce, stosowane w chemioterapii we wskazaniu ICD 84.5**Tabela 25. Leki refundowane w Polsce, stosowane w chemioterapii we wskazaniu ICD 84.5**

Subst. czynna	nazwa, postać dawka	zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
ASPARAGINASUM	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.s.subs.	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2029,86	2029,86	bezpłatne
ASPARAGINASUM	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.s.subs.	1001.0, Asparaginasum	1393,2	1462,86	1462,86	bezpłatne
BLEOMYCIN SULPHATE	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiołka a 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	102,06	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,46	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	43,37	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	173,47	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	22,68	23,81	14,46	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	43,37	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	130,1	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	173,47	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,46	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	43,37	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	130,1	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	130,1	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,46	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	43,37	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,2	173,47	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,46	bezpłatne

Subst. czynna	nazwa, postać dawka	zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
CARBOPLATINUM	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	43,37	bezpłatne
CARBOPLATINUM	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	bezpłatne
CHLORAMBUCILUM	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	1099.0, Chlorambucilum	259,2	272,16	272,16	bezpłatne
CISPLATINUM	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatne
CISPLATINUM	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	bezpłatne
CISPLATINUM	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne
CISPLATINUM	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne
CISPLATINUM	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne
CISPLATINUM	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	bezpłatne
CISPLATINUM	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne
CISPLATINUM	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne
CISPLATINUM	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	bezpłatne
CLADRIBINUM	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	bezpłatne
CYKLOPHOSPHAMIDUM	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatne
CYKLOPHOSPHAMIDUM	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	bezpłatne
CYKLOPHOSPHAMIDUM	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatne
CYTARABINUM	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
CYTARABINUM	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatne
CYTARABINUM	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	bezpłatne
CYTARABINUM	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bezpłatne
CYTARABINUM	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bezpłatne
CYTARABINUM	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
CYTARABINUM	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatne
CYTARABINUM	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	bezpłatne
CYTARABINUM	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	bezpłatne
CYTARABINUM	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne

Subst. czynna	nazwa, postać dawka	zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowa- nia	Odpłatność pacjenta
	wstrzykiwań, 500 mg						
CYTARABINUM	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatne
DACARBAZINUM	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	bezpłatne
DACARBAZINUM	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne
DACARBAZINUM	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne
DACARBAZINUM	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne
DACARBAZINUM	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne
DACARBAZINUM	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatne
DOXORUBICINUM	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	bezpłatne
DOXORUBICINUM	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	bezpłatne

Subst. czynna	nazwa, postać dawka	zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowa- nia	Odpłatność pacjenta
DOXORUBICINUM	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,04	68,04	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	97,2	102,06	102,06	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	189	198,45	198,45	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	378	396,9	396,9	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	37,42	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	189,38	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	361,8	379,89	379,89	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	723,6	759,78	759,78	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	100,93	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	367,2	385,56	385,56	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,02	34,02	bezpłatne
EPIRUBICINUM	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	bezpłatne
ETOPOSIDUM	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	8,51	bezpłatne
ETOPOSIDUM	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	17,01	bezpłatne
ETOPOSIDUM	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	34,02	bezpłatne
ETOPOSIDUM	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	68,04	bezpłatne
ETOPOSIDUM	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	17,01	bezpłatne
FLUDARABINUM	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	bezpłatne

Subst. czynna	nazwa, postać dawka	zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
FLUDARABINUM	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1310,2	1310,2	bezpłatne
FLUDARABINUM	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1663,74	1746,93	1746,93	bezpłatne
FLUDARABINUM	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	1017.1, Fludarabinum inj	291,6	306,18	306,18	bezpłatne
IFOSFAMIDUM	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatne
IFOSFAMIDUM	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	bezpłatne
INTERFERONUM ALFA-2A	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	50,33	52,85	52,85	bezpłatne
INTERFERONUM ALFA-2A	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	100,67	105,7	105,7	bezpłatne
INTERFERONUM ALFA-2A	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	150,99	158,54	158,54	bezpłatne
MELPHALANUM	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	1098.0, Melphalanum	311,04	326,59	326,59	bezpłatne
METHOTREXATUM	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	bezpłatne
METHOTREXATUM	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	bezpłatne
METHOTREXATUM	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	bezpłatne
METHOTREXATUM	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	bezpłatne
PEGASPARAGASUM	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	1033.0, Pegasparagasum	5238	5499,9	5499,9	bezpłatne
RITUXIMABUM	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	bezpłatne
RITUXIMABUM	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15	bezpłatne
THIOTEPUM	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	1037.0, Thiotepa	577,8	606,69	551,12	bezpłatne
THIOTEPUM	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	1037.0, Thiotepa	3499,2	3674,16	3674,16	bezpłatne
TIOGUANINUM	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64	741,64	bezpłatne
VINBLASTINUM	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	bezpłatne
VINCRISTINUM	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	bezpłatne
VINCRISTINUM	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5	bezpłatne
VINCRISTINUM	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	bezpłatne