



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Deferazyroks
we wskazaniu:
białaczka dorosłych z komórek T (C91.5)
- Program leczenia w ramach świadczenia
chemioterapii niestandardowej

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-24/2014

Warszawa, 30 lipca 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:

ACD – (ang. – *Anemia Of Chronic Disorders*) niedokrwistości chorób przewlekłych

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ATLL – (ang. – *Adult T-Cell Lymphoma/Leukemia*) białaczka dorosłych z komórek T

b/d – brak danych

B-CLL – (ang. – *B-cell Chronic Lymphocytic Leukaemia*) przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa

BSC (ang. – *Best Supportive Care*) optymalne leczenie wspomagające

CHOP – schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

DFO – deferoksamina

DFP – deferypron

ESA – (ang. – *Erythropoiesis Stimulating Agent*) środki stymulujące erytropoezę

FO – feroksamina

HSCT – (ang. – *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

ICD-10 – (ang. – *International Classification of Diseases*) Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

IPI – (ang. – *International Prognostic Index*) międzynarodowy wskaźnik rokowniczy

KKCz – koncentrat krwinek czerwonych

LDH – (ang. – *Lactate Dehydrogenase*) dehydrogenaza mleczanowa

LGL – (ang. – *Large Granular Lymphocyte Leukemia*) białaczka z dużych ziarnistych limfocytów

LIC – (ang. – *Liver Iron Concentration*) stężenie żelaza w wątrobie

MDS – (ang. – *Myelodysplastic Syndromes*) zespoły mielodysplastyczne

MF – (ang. – *Mycosis Fungoides*) ziarniniak grzybiasty

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NCCN – The National Comprehensive Cancer Network

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NHL – (ang. – *Non-Hodgkin Lymphoma*) chłoniaki nieziarnicze

RBC – (ang. – *Red Blood Cells*) erytrocyty (krwinki czerwone)

SCT – (ang. – *Stem Cell Transplantation*) przeszczep komórek macierzystych

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. – *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

WLR – Wykaz Leków Refundowanych

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 wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny.....	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	10
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.....	17
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	17
2.3.1.	Interwencje	17
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne.....	17
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	20
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	20
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	20
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.	21
2.3.2.	Komparatory	24
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	24
3.	Opinie ekspertów.....	25
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	26
4.1.	Rekomendacje kliniczne	26
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	27
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	29
5.	Finansowanie ze środków publicznych	30
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	30
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	31
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	35
6.1.2.1.	Opracowania wtórne	35
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....	35
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	36
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	37
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	38
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	38
7.	Podsumowanie	39
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	39

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	39
8. Piśmiennictwo.....	42
9. Załączniki.....	44

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

08.07.2014 r.

MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Deferazyroks w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:

C91.5 - białaczka dorosłych 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

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

Białaczka dorosłych z komórek T (ICD-10: C91.5)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Exjade (deferazyroks) – Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road, Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Wielka Brytania

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Desferal (deferoksamina) – Novartis Pharma GmbH, Niemcy

2. Ferriprox (deferypron) – 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: C91.5 – białaczka dorosłych z komórek T.

Tryb zlecenia:

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

Dodatkowe informacje:

pismo zlecające z dnia 7 lipca 2014 r., znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14, dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w tym m.in. substancji czynnej deferazyroks w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.5, wpłynęło do AOTM dnia 8 lipca 2014 r. Jako termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM wskazano dzień **15 sierpnia 2014 r.**

Niniejszy raport częściowo oparto o treść Raportu nr AOTM-OT-431-08/2014 ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Deferazyroks we wskazaniu: Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T (C84.5) – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” dotyczącego usunięcia danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych.

[Źródło: korespondencja MZ, http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70, AOTM-OT-431-08/2014]

2.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja wg WHO

ICD-10: C91.5 – białaczka dorosłych z komórek T

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 (*Natural Killers*, NK). Nowotwory układu chłonnego (chłoniaki i białaczki) stanowią grupę układowych chorób charakteryzującą się klonalnym rozrostem z niedojrzałych lub dojrzałych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK).

W klasyfikacji WHO z 2008 roku wyróżnia się następujące główne grupy nowotworów układu chłonnego:

- nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK;
- nowotwory z dojrzałych komórek B;
- **nowotwory z dojrzałych komórek T/NK;**
- potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne;
- nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych;
- chłoniak Hodgkina.

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK oraz nowotwory z dojrzałych komórek B i T/NK zalicza się do chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*), w przeszłości nazywanych chłoniakami nieziarniczymi.

[Źródło: PTOK 2013 klasyfikacja]

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) [<i>T-Cell Lymphoma, subtype cannot be determined (not an entity within the WHO classification)</i>] • Białaczka prolifocytowa z komórek T (T-PLL, <i>T-Cell Prolymphocytic Leukemia</i>) • Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (T-LGL, <i>T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia</i>) • Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK (CLPD-NK, <i>Chronic Lymphoproliferative Disorder Of NK Cells</i>) • Agresywna białaczka z komórek NK (<i>Aggressive NK-Cell Leukemia</i>) • Układowa dziecięca choroba limfoproliferacyjna z komórek T EBV+ (<i>Systemic EBV+, T-Cell LPD Of Childhood</i>) • Chłoniak typu opryszczki ospówkowatej (<i>Hydroa Vacciniforme-Like Lymphoma</i>) • Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, <i>Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma</i>) • Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, <i>Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type</i>) • Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (EATL, <i>Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma</i>) • Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy (HSTL, <i>Hepatosplenic T-Cell Lymphoma</i>) • Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL, <i>Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma</i>) • ziarniak grzybiasty (MF, <i>Mycosis Fungoides</i>) • Zespół Sézary'ego (SS, <i>Sézary Syndrome</i>) • Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (C-ALCL, <i>Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma</i>) • Lymphomatoid papulosis (LyP) • Pierwotny skórny chłoniak z komórek T gd (PCGD-TCL, <i>Primary Cutaneous Gamma/Delta T-Cell Lymphoma</i>) • Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (AECTCL, <i>Primary Cutaneous CD8-Positive Aggressive Epidermotropic Cytotoxic T-Cell Lymphoma</i>) • Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+ (<i>Primary Cutaneous CD4-Positive Small/Medium T-Cell Lymphoma</i>) • Chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony (PTCL, NOS, <i>Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified</i>) • Chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, <i>Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma</i>) • Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK+ (ALCL, ALK+, <i>Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALK-Positive</i>) • Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK- (ALCL, ALK-, <i>Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALK-Negative</i>)
--	---

[Źródło: PTOK 2013 klasyfikacja]

Definicja

Białaczka dorosłych z komórek T (ang. *Adult T-Cell Lymphoma/Leukemia*, ATLL) to agresywny nowotwór limfoidalny pochodzenia wirusowego.

[Źródło: Provan 2004]

Epidemiologia

Choroba najczęściej występuje w populacjach, u których stwierdza się endemiczną infekcję HTLV-1 (w Japonii, w krajach basenu morza Karaibskiego i w środkowej Afryce). Odnotowuje się występowanie z częstością 2 : 1000 u mężczyzn i 0,5-1,0 : 1000 u kobiet seropozytywnych pod względem HTLV-1 (37% > 40 r.ż.) w południowo-zachodniej Japonii. Średnia wieku w momencie rozpoznania to 58 lat (przedział wieku 20-90 lat). Ryzyko zachorowania w wieku 70 lat wynosi 2,5%. Nieendemiczne przypadki wywodzą się głównie z obszarów endemicznego występowania wirusa HTLV-1 (ang. *Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1*).

[Źródło: Szczeklik 2013, Provan 2004]

Etiologia i patogenez

Prowirus HTLV-1 występuje w komórkach chorych na ATLL i wszyscy chorzy na ATLL są seropozytywni wskutek wcześniejszej infekcji HTLV-1. Wskazuje to na związek wirusa z patogenezą choroby. Nie u wszystkich zainfekowanych pacjentów rozwija się ATLL, a długi okres latencji sugeruje, że kolejne zakażenia są niezbędne do transformacji nowotworowej.

[Źródło: Provan 2004]

Obraz kliniczny

Choroba może przebiegać w postaci ostrej (obraz białaczkowy i powiększenie węzłów chłonnych), chłoniakowej (powiększenie węzłów chłonnych), przewlekłej (izolowane zajęcie skóry) lub tlącej się (skóra i

płuca), która po wielu latach może przejść w postać ostrą. Postaci ostre i chłoniakowe mogą przebiegać także z zajęciem narządów wewnętrznych, w tym śledziony, wątroby, płuc i ośrodkowego układu nerwowego. U ~30% chorych występują zmiany osteolityczne i hiperkalcemia. Charakterystyczna jest głęboka immunosupresja i częste zakażenia oportunistyczne. We krwi obwodowej stwierdza się limfocytozę i tzw. komórki kwiatowe (ang. *flower cells*) o charakterystycznych jądrach z głębokimi wcięciami. Przeważają dojrzałe limfocyty T, wykazujące ekspresję antygenów.

[Źródło: Szczeklik 2013]

Diagnostyka

Niezbędnym kryterium diagnostycznym jest wykazanie obecności genomu HTLV-1 w komórkach chłoniakowych lub stwierdzenie wysokiego miana przeciwciał anti-HTLV-1.

Obserwuje się krótki przebieg szybko postępującej choroby. W celu rozpoznania wykonuje się:

- morfologię krwi – liczba leukocytów zwykle znacznie zwiększona (do $500 \times 10^9/l$), ale może być prawidłowa; zwykle występuje niedokrwistość i małopłytkowość;
- rozmaz krwi obwodowej – duża liczba komórek limfoidalnych z nieregularnym jądrem, czasem wielopłatowym, o wyglądzie „kwiatu” lub „liścia koniczyny”;
- immunofenotyp – głównie komórki T CD4+, CD8-, CD25+, HLA-DR+;
- badania cytogenetyczne – opisywane są liczne nieprawidłowości; brak zmian charakterystycznych;
- badania biochemiczne – hiperkalcemia u 33-50% chorych w chwili rozpoznania;
- badanie szpiku – rozlany naciek z komórek ATLL;
- badanie serologiczne – wynik dodatni w kierunku HTLV-1.

[Źródło: Szczeklik 2013, Provan 2004]

Czynniki rokownicze

Cechy źle rokujące:

- LDH – wartości zwiększone;
- Hiperkalcemia;
- Hiperbilirubinemia;
- Zwiększona liczba leukocytów.

Opisywane są 4 podtypy kliniczne: ostry, przewlekły, tłący się i chłoniakowy. Ostry podtyp jest najczęstszy (66%), średni czas przeżycia wynosi 6 miesięcy, mimo leczenia. Inne postacie wiążą się z dłuższym przeżyciem, ale często ulegają progresji po kilku miesiącach do formy ostrej. Postać tłąca się jest najłagodniejsza i wiąże się z małą liczbą krążących komórek, zmianami skórnymi i czasami nacieczeniem płuc; przeżycie > 24 miesiące.

[Źródło: Provan 2004]

Leczenie i cele leczenia

Wyniki leczenia ATLL są niesatysfakcjonujące. Krótkotrwałe remisje (6-12 miesięcy) osiąga się po skojarzonej chemioterapii (np. CHOP). Monoterapia deoksykoformycyną jest skuteczna, w przypadkach nawrotowych i opornych.

Chorzy z ostrą lub chłoniakową ATLL mają średni czas przeżycia odpowiednio 6 i 10 miesięcy. Pacjenci umierają głównie z powodu infekcji oportunistycznych.

[Źródło: Provan 2004]

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 rozpoznawanych 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, PTOK 2013]

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, ██████████ uzyskaną podczas prac nad niniejszym raportem „w przypadku niekontrolowanego postępu choroby (ATLL) możliwymi następstwami są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała lub przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwałe lub przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej.”

[Źródło: stanowisko ██████████]

W Polsce standaryzowany współczynnik zgonów dla rozpoznawanych kwalifikowanych do kodu ICD-10: C91 (Białaczka limfatyczna) w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 2,6 i 1,2 (brak danych bezpośrednio dla kodu C91.5).

Tabela 2. Dane z raportów Centrum Onkologii w Warszawie: Zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 - Białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono kodu C91.5)

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

[Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://epid.coi.waw.pl/km/> (dostęp 28.07.2014 r.)]

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 zachodzi wskutek 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 stymulujących 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 kilkuletnim (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 odchyień w testach funkcji wątroby. Jednakże brak jest doniesień wskazujących na przypadki zwłóknienia wątroby, marskość wątroby lub ciężką niewydolność serca.

Tabela 3. 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 przypadku nadmiernego wchłaniania 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 transferyną (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

Dnia 25.07.2014 r. otrzymano dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące świadczeń sfinansowanych w ramach chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem C91.5, które wskazują na sfinansowanie 3 substancji w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C91.5:

- Exjade (deferazyroks) – 1 pacjent / 1 wniosek (pozytywnie rozpatrzony) w 2014 r.
- Gemcytabina – 1 pacjent / 1 wniosek (pozytywnie rozpatrzony) w 2011 r.
- MabCampath – 1 pacjent / 2 wnioski (pozytywnie rozpatrzone) w 2010 r.

Lek MabCampath (alemtuzumab) został wycofany z użycia na terenie Unii Europejskiej w 2012 r. Lek ten jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową (ang. *B-cell Chronic Lymphocytic Leukaemia* – B-CLL), u których skojarzona chemioterapia zawierająca fludarabinę nie jest właściwa. Stosowanie alemtuzumabu w leczeniu chorych na nowotwory klasyfikowane do kodu

ICD-10: C91.5 wykracza poza aktualną treść dostępnej Charakterystyki Produktu Leczniczego MabCampath. Oceniane wskazanie jest więc zastosowaniem **off-label**.

Natomiast wg ChPL Gemzar (oryginalny produkt leczniczy zawierający gemcytabinę), wskazania rejestracyjne gemcytabiny obejmują leczenie następujących typów raka:

- w skojarzeniu z cisplatyną: rak pęcherza moczowego miejscowo zaawansowany lub z przerzutami;
- gruczolakorak trzustki miejscowo zaawansowany lub z przerzutami;
- w skojarzeniu z cisplatyną: niedrobnokomórkowy rak płuc (NRRP) – leczenie pierwszego rzutu u pacjentów w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami; u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii;
- w skojarzeniu z karboplatyną: nabłonkowy rak jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu;
- w skojarzeniu z paklitakselem: miejscowe nawroty raka piersi niekwalifikujące się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.

Stosowanie gemcytabiny w leczeniu chorych na nowotwory klasyfikowane do kodu ICD-10: C91.5 wykracza poza aktualną treść dostępnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemzar (gemcytabina). Oceniane wskazanie jest więc zastosowaniem **off-label**.

Zarówno alemtuzumab jak i gemcytabina nie mogą stanowić alternatywy dla deferazyroksu ze względu na odmienny cel terapeutyczny w jakim są stosowane (deferazyroks jest lekiem chelatującym a nie przeciwnowotworowym).

[Źródło: korespondencja MZ, ChPL MabCampath, ChPL Gemzar]

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE] uzyskaną podczas prac nad niniejszym raportem deferazyroks „nie jest stosowany w tym wskazaniu” oraz „wskazanie C91.5 nie jest wymienione w ChPL Exjade i nie są znane dane przemawiające za celowością stosowania tego preparatu ze względu na to rozpoznanie”. „Obecnie w Polsce w leczeniu ATLL stosowana jest chemioterapia, leczenie przeciwwirusowe oraz próby stosowania przeciwciał anti-CD25, a także - w przypadkach powolnego przebiegu, obserwacja bez leczenia.”

[Źródło: stanowisko [REDAKTOWANE]]

Natomiast zgodnie z opinią eksperta klinicznego uzyskaną podczas prac nad analizą weryfikacyjną **AOTM-DS-4351-5/2013** dla produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) ws. jego objęcia refundacją w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi 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).

Źródło: [AWA nr AOTM-DS-4351-5/2013]

Z uwzględnieniem mechanizmu działania i zastosowania deferazyroksu jako chelatora żelaza w stanach nadmiernego obciążenia żelazem, rekomendacje¹ (polskie i zagraniczne) dotyczące tego wskazania jako komparatory wymieniają **deferoksaminę (DFO)** i **deferypron (DFP)**. Skrótowe opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli.

Jednocześnie odnalezione rekomendacje kliniczne nie odnoszą się do zastosowania deferazyroksu w leczeniu białaczki dorosłych z komórek T (ICD-10: C91.5). Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w rozdziale 4.1. Rekomendacje kliniczne.

¹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014 Myelodysplastic Syndromes), Spanish Society of Haematology and Haemotherapy + Spanish Society of Blood Transfusion (SEHH + SETS 2012), Fundacja Zespołu Mielodysplastycznego (FZM 2009), MDS Platform of the Austrian Society of Haematology and Oncology (ASHO 2008).

Tabela 4. Charakterystyka komparatorów dla deferozyroksu w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem

	Desferal (deferoksamina)	Ferriprox (deferypron)
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 krwiopust, - nadmiernym gromadzeniu żelaza w organizmie w późnej porfirii skórnej u pacjentów nietolerujących krwiopustu. • 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 kliniczna dostarczyła dowodów, że u pacjenta występuje przewlekłe nadmierne gromadzenie żelaza w organizmie (np. stężenie ferrytyny w surowicy $\geq 1\ 000$ ng/ml).</p> <p>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 dawki do 55 mg/kg mc./dobę. Nie zaleca się systematycznego przekraczania średniej dawki dobowej 50 mg/kg mc., z wyjątkiem przypadków, gdy konieczne jest bardzo intensywne leczenie chelatujące u pacjentów, u których zakończył się wzrost.</p>	<p>Deferypron zazwyczaj podaje się w dawce 25 mg/kg masy ciała, doustnie, trzy razy na dobę, łącznie 75 mg/kg masy ciała na dobę. Dawkę na kilogram masy ciała oblicza się z dokładnością do 250 mg (z dokładnością odnoszącą się do zawartości deferypronu w połowie tabletki).</p>
Dopuszczenie do obrotu - Europa	<p>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.</p>	<p>Rejestracja w procedurze centralnej, pozwolenie nr EU/1/99/108/001; Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.08.1999. Data przedłużenia pozwolenia: 25.08.2009.</p>

	Desferal (deferoksamina)	Ferriprox (deferypron)
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 aluminoksaminy (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. nagłe 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 	<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 powikłań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

	Desferal (deferoksamina)	Ferriprox (deferypron)
	sprzyja rozwojowi zakażeń. Znane są przypadki zespołu ostrych zaburzeń 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.	<ul style="list-style-type: none"> – 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 deferypronem. – 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]

Podsumowując, ewentualnym komparatorem dla deferazyroksu mogą być inne substancje stosowane w stanach nadmiernego obciążenia żelazem; nie można natomiast jako komparatorów traktować leków przeciwnowotworowych stosowanych w rozpoznaniu C91.5.²

² Szczegółowe dane dotyczące świadczeń refundowanych w Polsce w rozpoznaniu kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C91.5 zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 1 lipca 2014 r. zamieszczono w Załączniku 3.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 1555 przypadków białaczki limfatycznej (bez wyszczególnienia danych dotyczących białaczki dorosłych z komórek T).

Tabela 5. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 - Białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono kodu C91.5)

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
Białaczka limfatyczna	959	669	904	710	925	630

[Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp w dn. 28.07.2014 r.)]

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE] "choroba ta (*Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma*, ATLL) praktycznie nie występuje w naszej szerokości geograficznej". "W latach 2007-2012 rozpoznano w Polsce 3 przypadki, jak się wydaje, niepotwierdzone (*Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(6):3280-3286)".

[Źródło: stanowisko [REDAKTOWANE]]

Natomiast w tabeli poniżej przedstawia się liczba pacjentów z jednostką chorobową C91.5, którzy skorzystali ze świadczeń opieki zdrowotnej w latach 2009-2014 (dane do maja br.) wg danych NFZ.³

Tabela 6. Liczba pacjentów z jednostką chorobową C91.5, którzy skorzystali ze świadczeń opieki zdrowotnej w latach 2009-2014 (dane do maja br.)

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2009	44
2010	66
2011	83
2012	112
2013	142
2014	63

[Źródło: dane NFZ]

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

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

³ Poza chemioterapią niestandardową (3 wnioski), świadczeń lekowych udzielono 8 pacjentom.

lecniczy 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 >1000 µg/l). Dawki (w mg/kg mc.) należy obliczyć, a następnie zaokrąglić do najbliższej wartości takiej, którą można podać w całych tabletkach.	<p><u>Dawka początkowa</u></p> <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 wystarczająco skuteczne, powinno być rozważone zwiększenie dawki. • W przypadku pacjentów już skutecznie leczonych deferoksaminą, można rozważyć podanie produktu leczniczego Exjade w dawce początkowej odpowiadającej połowie dawki deferoksaminy (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.
Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi	Terapię chelatującą należy rozpoczynać wyłącznie w sytuacji, gdy istnieją dowody na występowanie	<p><u>Dawka początkowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecana dobową dawką początkową produktu leczniczego Exjade u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi wynosi 10 mg/kg mc. <p><u>Dostosowanie dawki</u></p>

Populacja / Rozpoznanie	Rozpoczęcie leczenia	Dawkowanie
	obciążenia żelazem (stężenie żelaza w wątrobie [ang. <i>Liver Iron Concentration - LIC</i>] ≥ 5 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy stale wynoszące >800 $\mu\text{g/l}$).	<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 $\mu\text{g/l}$ 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 $\mu\text{g/l}$, 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 $\mu\text{g/l}$. <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 $\mu\text{g/l}$) 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, kliresem kreatyniny <60 ml/min.

[Źródło: WHO DDD, ChPL Exjade, EMA]

Status Leku sierocego

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

Status rejestracyjny

Exjade (deferazyroks) został zarejestrowany w procedurze centralnej w sierpniu 2006 r. Dostępnych jest 9 prezentacji leku, postać farmaceutyczna to tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

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 tabletkie	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 r. (produkt leczniczy Exjade).

[Źródło: FDA; EMA]

2.3.2. 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]

2.3.2.1. Wskazania, których dotyczy ocena

Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10: C91.5 - białaczka dorosłych z komórek T.

[Źródło: korespondencja MZ]

2.3.2.2. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Wg ChPL Exjade (produkt leczniczy zawierający deferazyroks), wskazania rejestracyjne deferazyroksu obejmują **leczenie przewlekłego obciążenia żelazem**:

- spowodowanego częstymi transfuzjami krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) 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.

Stosowanie deferazyroksu w leczeniu chorych na nowotwory klasyfikowane do kodu ICD-10: C91.5 wykracza poza aktualną treść dostępnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Exjade (deferazyroks). Oceniane wskazanie jest więc zastosowaniem **off-label**.

[Źródło: ChPL Exjade]

Do terapii deferazyroksiem finansowanej ze środków publicznych w ramach programu lekowego „**Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E.83.1)**” mogą być kwalifikowane populacje pacjentów z następującymi rozpoznaniem:

- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane częstymi transfuzjami (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.; lub

- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane częstymi transfuzjami krwi (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 2 do 5 r.ż.; lub
- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane nieczęstymi transfuzjami krwi (< 7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.; lub
- 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.

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.

[Źródło: Obwieszczenie MZ z 24.06.2014 r.]

2.3.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy Exjade był już przedmiotem oceny AOTM. Stanowiska i rekomendacje wydane w odniesieniu do deferazyroksu przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko nr 137/2014 i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 121/2014 z dnia 12.05.2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (nowotwory złośliwe: inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T) z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie ma powodów, aby finansować leczenie w tak sformułowanym wskazaniu.</p> <p>Są powody, aby finansować ze środków publicznych stosowanie deferazyroksu w stanach przeładowania żelazem, również u chorych na chłoniaki.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes AOTM rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność deferazyroksu w omawianym wskazaniu, w populacji zgodnej z wnioskowaną. Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczących leczenia chłoniaków z dojrzałych komórek T, w tym chłoniaków nieokreślonych nie wymieniają deferazyroksu jako opcji terapeutycznej.</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko nr 44/2014 i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 40/2014 z dnia 28.01.2014 r. 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 deferazyroksem.</p> <p>Odnaleziono rekomendacje kliniczne i refundacyjne odnoszą się pozytywnie do stosowania deferazyroksu w II bądź III linii leczenia pacjentów z hemochromatozą wtórna.</p> <p>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 i Rekomendacja Prezesa AOTM nr 128/2013 z dnia 23.09.2013 r. 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 pod warunkiem obniżenia ceny poniżej obowiązującego progu opłacalności kosztowej.</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 jego 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</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) 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> 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 wnioski. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa przy krótkoterminowym stosowaniu (do 12</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
	wskazują na częstsze występowanie niektórych działań niepożądanych u pacjentów stosujących deferazyroks, względem pacjentów stosujących deferoksaminę. 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 deferoksaminą jest nieskuteczne lub źle 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.
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 nadmiaru żelaza w organizmie	<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>
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><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 deferazyroksem 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/bip/>]

2.3.3. Komparatory

W trakcie prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o stanowisko do 3 ekspertów. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem 1 ekspert przedstawił stanowisko w przedmiotowej sprawie.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu ICD-10: C91.5 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości 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
C91.5					
[redacted]	Choroba ta (<i>Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma, ATLL</i>) praktycznie nie występuje w naszej szerokości geograficznej. W leczeniu ATLL stosowana jest chemioterapia, leczenie przeciwwirusowe oraz próby stosowania przeciwciał anty-CD25, a także – w przypadkach powolnego przebiegu, obserwacja bez leczenia.	Oceniana technologia (deferazyroks) nie jest stosowana w tym wskazaniu (C91.5).	Stosowana jest chemioterapia, leczenie przeciwwirusowe oraz próby stosowania przeciwciał anty-CD25, a także – w przypadkach powolnego przebiegu, obserwacja bez leczenia.	Chemioterapia wielolekowa, a po uzyskaniu odpowiedzi, leczenie przeciwwirusowe.	Chemioterapia wielolekowa, a po uzyskaniu odpowiedzi, leczenie przeciwwirusowe.

[Źródło: stanowisko [redacted]]


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

Interwencje stosowane w rozpoznaniu klasyfikowanym do kodu ICD-10: C91.5 (białaczka dorosłych z komórek T) nie były do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 3 ekspertów. Dwóch z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi).

Tabela 11. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania deferazyroksu we wskazaniu ICD-10: C91.5

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
	„Nie są mi znane.”	„Wskazanie C91.5 nie jest wymienione w charakterystyce produktu leczniczego deferazyroks i nie są mi znane dane przemawiające za celowością stosowania tego preparatu ze względu na to rozpoznanie.”	„Nie widzę celowości ustanawiania mechanizmu finansowania w tym przypadku, który polega prawdopodobnie na nieporozumieniu .”

[Źródło: stanowisko 

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 28-29 lipca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu białaczki dorosłych z komórek T (ATLL).

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
 - The British Committee for Standards in Haematology (BCSH);
 - European Society for Medical Oncology (ESMO);
 - East Midlands Cancer Network Guidelines (EMCN);
 - Belgian Hematological Society (BHS);
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
 - American Cancer Society (ASCO);
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC);
 - Haute Autorité de Santé (HAS);
 - The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP);
 - Institute for Rational Pharmacotherapy (IRF);
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC);
 - Prescrire;

Zastosowano następujące słowa kluczowe:

- *Exjade, deferasirox;*
- *Adult T-cell lymphoma/leukemia.*

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu białaczki dorosłych z komórek T. **Żadna z nich nie wymienia deferazyroksu jako opcji terapeutycznej.** Żadna z nich nie uwzględnia zastosowania terapii chelatującej. We wszystkich odnalezionych rekomendacjach natomiast zalecana jest chemioterapia wielolekowa oraz auto- i allo-HSCT.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia białaczki dorosłych z komórek T

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Deferazyroks
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO) 2012	- Chemioterapia (m.in. schematy CHOP / CHOEP) - Przeciwciała monoklonalne - Auto- i allo-HSCT - Platyna i gemcytabina (w przypadku oporności lub nawrotu)	-
Wielka Brytania	British Committee for Standards in Haematology (BSCH) 2012	- Chemioterapia (m.in. schematy: VCAP / AMP / VECP / CHOP) - Leczenie przeciwwirusowe - Przeciwciała monoklonalne - Auto- i allo-HSCT	-
Wielka Brytania	East Midlands Cancer Network Guidelines (EMCN) 2013	- Chemioterapia: schematy: CHOP / CHOEP / IVE / ESHAP - Auto- i allo-HSCT	-
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013	- Chemioterapia wielolekowa - Auto- i allo-HSCT	-

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Deferazyroks
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014 - NHL	- Chemioterapia - Auto- i allo-HSCT - optymalne leczenie wspomagające (BSC, <i>Best Supportive Care</i>)	-

VCAP – schemat chemioterapii: cyklofosamid, doksorubicyna, prednizon; **AMP** – schemat chemioterapii: doksorubicyna, ranimustyna, prednizon; **VECP** – schemat chemioterapii: windezyna, etoposid, karboplatyna, prednizon; **CHOP** – schemat chemioterapii: cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego wyszukiwania 29.07.2014 r.):

- Haute Autorité de Santé (HAS, Francja),
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgia),
- Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia),
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, Walia),
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG, Anglia),
- Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (MTRAC, Anglia),
- East Lancashire Medicines Management Board Website (ELMMB, Anglia),
- North of England Cancer Drug Approvals Group (NECDAG, Anglia),
- North East Treatment Advisory Group (NETAG, Anglia),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Kanada),
- Agency for pricing and reimbursement of drugs (TLV, Szwecja),
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, Nowa Zelandia),
- Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (CED, Kanada).

Zastosowano następujące słowa kluczowe: *deferazyroks*, *deferasirox*, *Exjade*. Odnaleziono 12 rekomendacji dotyczących finansowania deferazyroksu ze środków publicznych. **Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się bezpośrednio do finansowania deferazyroksu u pacjentów z rozpoznaniem białaczki dorosłych 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.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla deferazyroksu

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
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.
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.
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.

AWMSG 2013, 2008	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi – talasemia, inne niedokrwistości, dzieci w wieku do 5 lat	W 2008 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. W 2013 r. - AWMSG nie rekomenduje finansowania deferazyroksu w terapii 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.
GMMM 2011	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi (wskazania zarejestrowane)	GMMM 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. 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 pod warunkiem wyłączenia zastosowania innych chelatorów żelaza (których stosowanie nie jest oparte na dowodach naukowych, ale ma miejsce w praktyce klinicznej).
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 <i>compliance</i> terapii.
CADTH 2007	Leczenie przewlekłego obciążenia żelazem – pacjenci z	CEDAC rekomenduje finansowanie deferazyroksu w leczeniu pacjentów wymagających terapii chelatującej w przypadku występowania przeciwwskazań do zastosowania deferoksaminy.

	niedokrwistością wymagającą transfuzji	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 deferazyroksiem jest wyższy niż koszt terapii deferoksaminą.
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 deferypronom wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane ze strony układu pokarmowego np. mdłości, biegunka lub - pacjentów, u których w terapii deferypronom wystąpiły bóle lub zapalenie stawów - pacjentów, u których w terapii deferypronom 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

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia białaczki dorosłych z komórek T. **Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie wymienia deferazyroksu jako opcji terapeutycznej w leczeniu białaczki dorosłych z komórek T.**

Odnaleziono 12 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej technologii. **Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się bezpośrednio do finansowania deferazyroksu u pacjentów z rozpoznaniem białaczka dorosłych 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 Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) 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)”** (załącznik B.49). Lek dostępny jest dla pacjentów **bezpłatnie**. Do programu mogą być kwalifikowane populacje pacjentów z następującymi rozpoznaniemami:

- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane częstymi transfuzjami (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.; lub
- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane częstymi transfuzjami krwi (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 2 do 5 r.ż.; lub
- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane nieczęstymi transfuzjami krwi (< 7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.; lub
- 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.

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 14. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną deferazyroks wg Obwieszczenia MZ z dnia 24.06.2014 r. [http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0009/20205/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf, data dostępu 29.07.2014 r.]

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

Aktualnie, w rozpatrywanym wskazaniu (ICD-10: C91.5 – białaczka dorosłych z komórek T) produkty lecznicze zawierające substancję czynną deferazyroks finansowane mogą być jedynie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Zgodnie z danymi uzyskanymi w ramach korespondencji z NFZ (korespondencja mailowa z dnia 25 lipca 2014 r.), w latach 2010-2014 wydano łącznie 1 zgodę na sfinansowanie leczenia deferazyroksem w ramach

świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu (w 2014 r.). Liczba wniosków wyniosła 1, wartość zgody to 23 962,20 PLN. Pacjent, któremu sfinansowano leczenie deferazyrokssem w ramach udzielonej zgody nadal żyje.

Tabela 15. Liczba pacjentów, liczba wniosków i zgód na terapię deferazyrokssem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C91.5 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ za lata 2010-2014

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2010-2014			
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód
Deferazyroks	C91.5	1	1	1	23 962,20 PLN

[Źródło: korespondencja z NFZ]

Komentarz analityków AOTM: Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość zgód” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Zwraca uwagę jednostkowy charakter skierowania wniosku do NFZ o sfinansowanie deferazyroksu w rozpatrywanym wskazaniu.

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

Na wykazie leków refundowanych nie znajduje się obecnie 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]

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w Polsce dopuszczone do obrotu są Desferal (deferoksamina), 500 mg oraz Ferriprox (deferipron), 100 mg/mol, Ferriprox (deferipron), 500 mg i Ferriprox (deferipron), 1000 mg.

[Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf (data dostępu: 29.07.2014 r.)]

W tabeli poniżej zebrano podstawowe informacje o technologiach opcjonalnych (deferoksamina, deferypron) wg Informatora o lekach MZ.

Tabela 16. Podstawowe informacje o technologiach opcjonalnych (deferoksamina, deferypron) wg Informatora o lekach MZ

Nazwa	Substancja aktywna	Postać	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	WLR
Desferal	Desferoksamina	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://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (data dostępu: 29.07.2014 r.)]

We wskazaniu C91.5 finansowanych jest natomiast szereg leków przeciwnowotworowych - dane dotyczące technologii stosowanych obecnie w rozpoznaniu zaklasyfikowanym do kodu ICD-10: C91.5, finansowanych w ramach katalogu chemioterapii zawarto w załączniku nr 3 do niniejszego Raportu. Tabela przedstawia wszystkie dostępne w ramach katalogu chemioterapii opcje terapeutyczne w rozpoznaniu C91.5 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56).

Natomiast według informacji NFZ koszty refundacji leków stosowanych w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C91.5 przedstawiają się następująco:

Tabela 17. Inne świadczenia lekowe, które były udzielane pacjentom z jednostką chorobową C91.5
Leczenie dotyczyło 8 pacjentów.

Substancje czynne	Liczba unikalnych pacjentów	Ilość podanej substancji czynnej	Wartość podanej substancji czynnej	Wartość 1 jednostki podanej substancji czynnej
2011				
CYTARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	1000	98,00 PLN	0,10 PLN
FLUDARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	45	2 303,64 PLN	51,19 PLN
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	24	24,32 PLN	2,28 PLN
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	0	1,58 PLN	1,58 PLN
MERCAPTOPURINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	100	2,20 PLN	0,02 PLN
2012				
ASPARAGINASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	1	10000	1 241,11 PLN	0,12 PLN
CYTARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	40	9,98 PLN	0,25 PLN
EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	90	748,80 PLN	8,32 PLN
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	15	3,77 PLN	0,25 PLN
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	2	221,87 PLN	110,94 PLN
2013				
ASPARAGINASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	1	10000	1 229,51 PLN	0,12 PLN
CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	15	15,71 PLN	1,05 PLN
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	6975	685,76 PLN	0,47 PLN
CYTARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	40	10,46 PLN	0,26 PLN
DARBEPOETINUM ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG	1	500,5	3 605,61 PLN	7,20 PLN
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	175	157,50 PLN	1,80 PLN
EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	80	638,03 PLN	7,98 PLN
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) -	1	160	62,21 PLN	0,39 PLN

1 MG				
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	2	78000030	2 406,60 PLN	2,52 PLN
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	2415	354,72 PLN	0,15 PLN
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	104	22,45 PLN	1,13 PLN
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	10	448,40 PLN	224,20 PLN
2014				
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	5467,5	223,16 PLN	0,04 PLN
DARBEPOETINUM ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG	1	0,5	3 572,10 PLN	7 144,20 PLN
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	364,5	162,00 PLN	0,44 PLN
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	16	4,93 PLN	0,31 PLN
ONDANSETRONUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	16	0,00 PLN	0,00 PLN
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	2	133,64 PLN	66,82 PLN

Żadna z wymienionych substancji nie jest lekiem chelatującym wskazanym w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem i nie może stanowić komparatora dla deferazyroksu.

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

Brak danych.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa deferazyroksu w ocenianym rozpoznaniu przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.): Pubmed, Embase, Cochrane Library.

Zastosowano następujące słowa kluczowe:

- Deferasirox; Exjade; ICL670; ICL670A; ti,ab,kw;
- T-Cell Lymphoma.

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w Załączniku 1 do niniejszego raportu. Strategie 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) zwracały niewielką liczbę publikacji zdecydowano o zastosowaniu w procesie wyszukiwania słów kluczowych odpowiadających rozpoznaniu z wyższego poziomu struktury hierarchicznej drzewa semantycznego MeSH (*Lymphoma, T-Cell; Leukemia, T-Cell*). W przypadku bazy *Cochrane Library* dokonano przeglądu publikacji odnalezionych dla słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji.

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA, **nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych** dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (deferazyroks) w przedmiotowym wskazaniu (C91.5).

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

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Dorośli z białaczką z komórek T	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Deferazyroks	Inna niż produkt leczniczy deferazyroks
Komparator	Nie określono	Brak
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.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych **nie odnaleziono ani przeglądów systematycznych (zawierających bądź nie metaanalizę wyników) ani badań pierwotnych** odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego u chorych z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu ICD10: C91.5.

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie www.clinicaltrials.gov oraz <http://www.controlled-trials.com> (data dostępu 14.07.2014 r.) w celu odnalezienia prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dla deferazyroksu we wnioskowanej populacji. **Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność stosowania deferazyroksu w leczeniu chorych z białaczką dorosłych z komórek T.**

Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- brak przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) dotyczących ocenianego leku w leczeniu ATLL (ICD-10: C91.5);
- brak badań pierwotnych oceniających skuteczność stosowania deferazyroksu w leczeniu białaczki dorosłych z komórek T.

Ograniczenia analizy:

- przy wyszukiwaniu uwzględniono publikacje w języku polskim i angielskim.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

Nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej deferazyroksu w białaczce dorosłych z komórek T.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej deferazyroksu w ocenianym rozpoznaniu.

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Exjade

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. 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 deferazyroksem 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 19. 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 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	Często	Wysypka, świąd

Typ AE	Częstość występowania	Działanie niepożądane
tkanki podskórnej	Niezbyt często	Zaburzenia pigmentacji
	Nieznana	Zespół Stevens-Johnsona*, leukocyto-klastyczne 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-śródmiąższowe 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]

Nie odnaleziono opracowań wtórnych bądź badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu w ocenianym rozpoznaniu.

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

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

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

- Wystąpienie silnych reakcji skórnych, w tym ciężkiego zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, *Stevens-Johnson Syndrome*) oraz rumienia wielopostaciowego (EM, *Erythema Multiforme*) – w przypadku podejrzenia SJS lub EM należy zaprzestać podawania leku Exjade;
- 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, leukocyto-klastycznego zapalenia naczyń, pokrzywki, oraz reakcje nadwrażliwości.

[Źródło: FDA 2013]

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

[Źródło: Prescrire 2011, Prescrire 2010]

Wszystkie komunikaty na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Exjade zostały zawarte w kolejnych aktualizacjach do ChPL.

[Źródło: ChPL Exjade]

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przegląd literatury fachowej, przeprowadzony przegląd medycznych baz danych oraz stanowisko eksperckie w przedmiotowej sprawie [redacted] sugerują, że w polskiej praktyce klinicznej deferazyroks nie jest stosowany w postępowaniu terapeutycznym białaczki dorosłych z komórek T. Brak jest dowodów naukowych (badań zarówno III jak i II fazy) dostarczających bezpośredniego porównania deferazyroksu z aktywnymi komparatorami w rozpatrywanym wskazaniu. 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. Ponieważ deferazyroks nie jest stosowany w rozpatrywanym wskazaniu (ICD-10 C91.5 – Białaczka dorosłych z komórek T) brak jest danych dotyczących konsekwencji zdrowotnych, brak również danych pozwalających oszacować koszt stosowania ocenianej substancji (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych dawek w rozpatrywanym wskazaniu, brak również danych o długości leczenia – ekspert kliniczny, [redacted], stwierdził, że stosowanie deferazyroksu w omawianym wskazaniu jest najprawdopodobniej nieporozumieniem).

Na podstawie danych dostarczonych przez NFZ niemożliwe jest wyznaczenie średniej ceny za mg substancji sfinansowanej w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Produkty lecznicze Exjade (deferazyroks) są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10 E.83.1)”, a obowiązująca cena za 1 mg substancji czynnej wynosi 0,226 PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ z 24 czerwca 2014 roku - http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/56/akt.pdf).

Źródło: [stanowisko [redacted], http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/56/akt.pdf, korespondencja z NFZ]

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Na podstawie danych NFZ można stwierdzić, że wydatki związane z refundacją deferazyroksu w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w latach 2010-2014 wyniosły 23 962,20 PLN, a leczeniem objęty był jeden pacjent (wydano jedną zgodę w 2014 r.).

Deferazyroks nie jest rutynowo stosowany u chorych z rozpoznaniem ICD-10: C91.5, brak również danych literaturowych dotyczących jego stosowania w tym rozpoznaniu, co wyklucza możliwość przeprowadzenia rzetelnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego dla rozpatrywanego wskazania (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych dawek w rozpatrywanym wskazaniu, brak danych na temat rozpowszechnienia deferazyroksu w leczeniu białaczki dorosłych z komórek T). W związku z wyżej opisanymi ograniczeniami nie jest możliwe wyznaczenie kosztu terapii deferazyroksem chorych na białaczkę dorosłych z komórek T.

Również dane epidemiologiczne wydają się być niespójne. Na podstawie informacji uzyskanych od NFZ można stwierdzić, że liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C91.5, którym udzielono świadczeń opieki zdrowotnej wynosiła w roku 2009 44 pacjentów, w roku 2010 66 pacjentów, w roku 2011 83 pacjentów, w roku 2012 112 pacjentów, w roku 2013 142 pacjentów, w roku 2014 (do maja) było to 63 pacjentów. Natomiast na podstawie publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 można stwierdzić, że w Polsce w latach 2007-2012 wystąpiły 3 przypadki białaczki dorosłych z komórek T (najprawdopodobniej były to przypadki niepotwierdzone). Nie jest możliwa weryfikacja tych danych na podstawie raportów Centrum Onkologii (<http://85.128.14.124/krm/>) ponieważ udostępnione dane nie dają możliwości wyodrębnienia ilości pacjentów ze wskazaniem wg ICD-10: C91.5 spośród całego rozpoznania ICD-10: C91.

Powyższe ograniczenia wykluczają możliwość przeprowadzenia rzetelnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów świadczeń, które były udzielane pacjentom z jednostką chorobową C91.5.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według [REDAKTOR] nie istnieje uzasadnienie dla finansowania ze środków publicznych deferazyroksu w ocenianym wskazaniu (C91.5 - Białaczka dorosłych z komórek T). Lek jest stosowany w stanach przeładowania żelazem.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie (podstawa prawna: 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.)) 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: C91.5 – białaczka dorosłych z komórek T.

Problem zdrowotny

ICD-10: C91.5 – białaczka dorosłych z komórek T

Białaczka dorosłych z komórek T (ang. *Adult T-Cell Lymphoma/Leukemia*, ATLL) to agresywny nowotwór limfoidalny pochodzenia wirusowego. Choroba najczęściej występuje w populacjach, u których stwierdza się endemiczną infekcję HTLV-1 (w Japonii, w krajach basenu morza Karaibskiego i w środkowej Afryce). Odnotowuje się występowanie z częstością 2 : 1000 mężczyzn i 0,5-1,0 : 1000 kobiet seropozytywnych pod względem HTLV-1 (37% > 40 rż.) w południowo-zachodniej Japonii. Średnia wieku w momencie rozpoznania to 58 lat (przedział wieku 20-90 lat). Ryzyko zachorowania w wieku 70 lat wynosi 2,5%. Nieendemiczne przypadki wywodzą się głównie z obszarów endemicznego występowania wirusa HTLV-1 (ang. *Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1*).

Prowirus HTLV-1 występuje w komórkach chorych na ATLL i wszyscy chorzy na ATLL są seropozytywni wskutek wcześniejszej infekcji HTLV-1. Wskazuje to na związek wirusa z patogenezą choroby. Nie u wszystkich zainfekowanych pacjentów rozwija się ATLL, a długi okres latencji sugeruje, że kolejne zakażenia są niezbędne do transformacji nowotworowej. Opisywane są 4 podtypy kliniczne: ostry, przewlekły, tłący się i chłoniakowy. Ostry podtyp jest najczęstszy (66%), średni czas przeżycia – 6 miesięcy, mimo leczenia. Inne postacie wiążą się z dłuższym przeżyciem, ale często ulegają progresji po kilku miesiącach do formy ostrej. Postać tłąca się jest najłagodniejsza i wiąże się z małą liczbą krążących komórek, zmianami skórnymi i czasami nacieczeniem płuc; przeżycie > 24 miesiące.

Wyniki leczenia ATLL są niesatysfakcjonujące. Krótkotrwałe remisje (6-12 miesięcy) osiąga się po skojarzonej chemioterapii (np. CHOP). Monoterapia deoksykoformycyną jest skuteczna w przypadkach nawrotowych i opornych. Chorzy z ostrą lub chłoniakową ATLL mają średni czas przeżycia odpowiednio 6 i 10 miesięcy. Pacjenci umierają głównie z powodu infekcji oportunistycznych.

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono opracowań wtórnych ani badań pierwotnych dotyczących stosowania deferazyroksu w ocenianym rozpoznaniu.

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 niemożliwe było przeprowadzenia wiarygodnej analizy ekonomicznej dla stosowania deferazyroksu w białaczce dorosłych z komórek T.

Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych niemożliwe było przeprowadzenia wiarygodnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia białaczki dorosłych z komórek T. **Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie wymienia deferazyroksu jako opcji terapeutycznej w leczeniu białaczki dorosłych z komórek T.**

Odnaleziono 12 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej technologii. **Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się bezpośrednio do finansowania deferazyroksu u pacjentów z rozpoznaniem białaczka dorosłych 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.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) 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)”** (załącznik B.49). Lek dostępny jest dla pacjentów **bezpłatnie**. Do programu mogą być kwalifikowane populacje pacjentów z następującymi rozpoznaniem:

- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane częstymi transfuzjami (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.; lub
- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane częstymi transfuzjami krwi (≥ 7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 2 do 5 r.ż.; lub
- przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane nieczęstymi transfuzjami krwi (< 7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.; lub
- 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.

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.

Aktualnie, w rozpatrywanym wskazaniu (ICD-10: C91.5 – białaczka dorosłych z komórek T) produkty lecznicze zawierające substancję czynną *deferazyroks* finansowane mogą być jedynie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

8. Piśmiennictwo

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.
AOTM-DS-4351-5/2013	AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021 oraz 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. Warszawa, 13 września 2013 r.
AOTM-OT-431-08/2014	AOTM. Deferazyroks we wskazaniu: Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T (C84.5) – Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Warszawa, maj 2014 r.
BSCH 2013	Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma) http://www.bcschguidelines.com/documents/T_NHL_guideline_3_8_13_updated_with_changes_accepted_v1_rg.pdf (dostęp 28.07.2014 r.)
ChPL Desferal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Desferal
ChPL Exjade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Exjade
ChPL Feriprox	Charakterystyka Produktu Leczniczego Feriprox
DIHI 2011	Transfusion reactions and related conditions. In: Blood transfusion guideline. Utrecht (The Netherlands): Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO; 2011. p. 278-320. http://www.diliguide.nl/document/2903 (dostęp 28.07.2014 r.)
Dwilewicz-Trojaczek 2009	Dwilewicz-Trojaczek J. Przeladowanie żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne. Acta Haematologica Polonica 2009, 40, Nr 2, str. 475–479.
EMA	http://www.ema.europa.eu/ (dostęp 16.04.2014 r.)
FDA 2013	Exjade (deferasiroks) Tablets for Oral Suspension. http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm255103.htm (dostęp 29.07.2014 r.)
Koreth 2010	Iron overload in hematologic malignancies and outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. Mar 2010; 95(3): 364–366
NCCN 2014 - anemia	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. Version 3.2014
Piga 2009	Piga A. et al. Evaluation and treatment of secondary iron overload. ESH Handbook on Disorders of Erythropoiesis, Erythrocytes and Iron Metabolism (2009)
Prescrire 2010	Renal failure caused by drugs. Prescrire International 2010; 19 (105): 18-21.
Prescrire 2011	Drug-induced cataracts. Prescrire International 2011; 20 (113): 41-43.
Provan 2004	Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Lilleyman J. Hematologia kliniczna. Wyd 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004:203-204.
PTOK 2013	Warzocha K. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica. Gdańsk 2013.
PTOK 2013 klasyfikacja	Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica. Gdańsk 2013.
Scialdone 2012	Scialdone 2012. Overview of Supportive Care in Patients Receiving Chemotherapy: Antiemetics, Pain Management, Anemia, and Neutropenia. Journal of Pharmacy Practice February 2, 2012.
SEHH 2012	Remacha A; Spanish Society of Blood Transfusion; Spanish Society of Haematology and Haemotherapy. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. Blood Transfus. 2013 Jan;11(1):128-39.
Szczeklik 2013	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013: 1708-09.
Szumera-Ciećkiewicz 2014	Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchala A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Poniatowska-Broniek G, Demczuk S, Prochorec-Sobieszek M. Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. <i>Int J Clin Exp Pathol.</i> 2014; 7(6): 3280–3286.
Warzocha 2011	Diagnostyka i leczenie chłoniaków niezłośliwych. Postępy Nauk Medycznych 7/2011, s. 567-576.
WHO DDD	V03AC Iron chelating agents http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=V03AC03&showdescription=yes (dostęp 28.07.2014 r.)

Rekomendacje kliniczne

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
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
NCCN 2014 - NHL	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2014
PTOK 2013	Warzocha K. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK . Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica. Gdańsk 2013;

Rekomendacje refundacyjne

AWMSG 2008	All Wales Medicines Strategy Group, Deferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload due to blood transfusions, June 2008.
AWMSG 2013	All Wales Medicines Strategy Group, Deferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload requiring chelation therapy, when deferoxamine therapy is contraindicated or inadequate in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes aged 10 years and older, May 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.
ELMMB 2012	East Lancashire Medicines Management Board, New Drug Recommendation, Deferasirox (Exjade®),December 2012
GMMM 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.
MTRAC 2008	Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee, Deferasirox (Exjade®) for the treatment of chronic iron overload, June 2008.
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.
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.
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.

9. Załączniki

Załącznik 1. Strategia wyszukiwania w medycznych bazach danych

Tabela 20. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 10.07.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
#1	Search "Lymphoma, T-Cell"[Mesh]	15354
#2	Search "Leukemia, T-Cell"[Mesh]	6308
#3	Search (Lymphoma[Title/Abstract] OR Leukemia[Title/Abstract])	261570
#4	Search (T-cell[Title/Abstract] OR T cell[Title/Abstract])	201644
#5	Search (((T-cell[Title/Abstract] OR T cell[Title/Abstract])) AND ((Lymphoma[Title/Abstract] OR Leukemia[Title/Abstract]))	31932
#6	Search ((((((T-cell[Title/Abstract] OR T cell[Title/Abstract])) AND ((Lymphoma[Title/Abstract] OR Leukemia[Title/Abstract]))) OR "Leukemia, T-Cell"[Mesh]) OR "Lymphoma, T-Cell"[Mesh])	41822
#7	Search "deferasirox" [Supplementary Concept]	428
#8	Search ((((((4-(3,5-bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid[Title/Abstract] OR ICL670A[Title/Abstract] OR ICL670[Title/Abstract] OR ICL-670[Title/Abstract] OR ICL-670A[Title/Abstract] OR ICL 670[Title/Abstract] OR ICL 670A[Title/Abstract] OR Exjade[Title/Abstract])	127
#9	Search deferasirox[Title/Abstract]	557
#10	Search ((deferasirox[Title/Abstract] OR ((((((4-(3,5-bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid[Title/Abstract] OR ICL670A[Title/Abstract] OR ICL670[Title/Abstract] OR ICL-670[Title/Abstract] OR ICL-670A[Title/Abstract] OR ICL 670[Title/Abstract] OR ICL 670A[Title/Abstract] OR Exjade[Title/Abstract])) OR "deferasirox" [Supplementary Concept])	653
#11	Search (((deferasirox[Title/Abstract] OR ((((((4-(3,5-bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid[Title/Abstract] OR ICL670A[Title/Abstract] OR ICL670[Title/Abstract] OR ICL-670[Title/Abstract] OR ICL-670A[Title/Abstract] OR ICL 670[Title/Abstract] OR ICL 670A[Title/Abstract] OR Exjade[Title/Abstract])) OR "deferasirox" [Supplementary Concept])) AND ((((((T-cell[Title/Abstract] OR T cell[Title/Abstract])) AND ((Lymphoma[Title/Abstract] OR Leukemia[Title/Abstract]))) OR "Leukemia, T-Cell"[Mesh]) OR "Lymphoma, T-Cell"[Mesh])	<u>1</u>

Tabela 21. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 10.07.2014 r.)

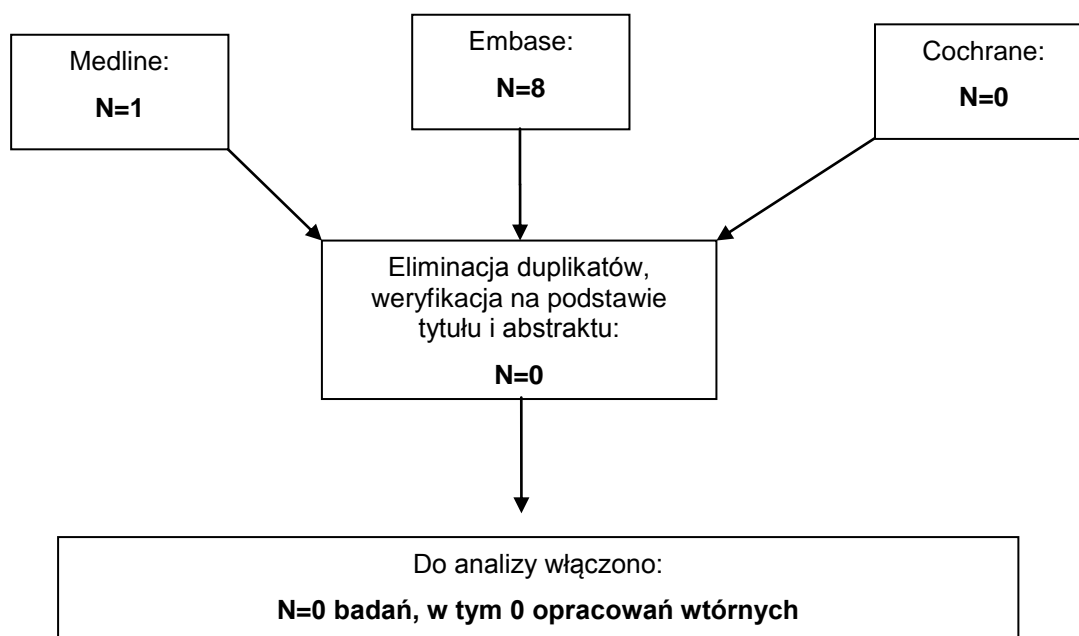
Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	exp T cell lymphoma/	23190
2	exp T cell leukemia/	7390
3	lymphoma.ti,ab,kw.	127538
4	leukemia.ti,ab,kw.	156230
5	t-cell.ti,ab,kw.	219419
6	t cell.ti,ab,kw.	219419
7	3 or 4	265649
8	5 or 6	219419
9	7 and 8	35985
10	1 or 2 or 9	47745
11	exp deferasirox/	1871
12	deferasirox.ti,ab,kw.	1065
13	Exjade.ti,ab,kw.	189
14	"4-(3,5-bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid".ti,ab,kw.	7

15	ICL670A.ti,ab,kw.	17
16	ICL670.ti,ab,kw.	82
17	ICL-670.ti,ab,kw.	8
18	ICL-670A.ti,ab,kw.	2
19	ICL 670.ti,ab,kw.	8
20	ICL 670A.ti,ab,kw.	2
21	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1922
22	10 and 21	8

Tabela 22. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 10.07.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, T-Cell] explode all trees	96
#2	MeSH descriptor: [Leukemia, T-Cell] explode all trees	29
#3	Lymphoma or Leukemia	10448
#4	T-cell or T cell	27199
#5	#3 and #4	2352
#6	#1 or #2 or #5	2377
#7	deferasirox or Exjade or ICL670A or ICL670 or ICL-670A or ICL 670 or ICL 670A	150
#8	#6 and #7	0

Załącznik 2. Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań



Załącznik 3. Leki refundowane w Polsce, stosowane w chemioterapii we wskazaniu ICD-10: C91.5.

Tabela 23. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce, stosowane w chemioterapii we wskazaniu ICD-10: C91.5 na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. [<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>]

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowa-nia	Odpłatność pacjenta
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.s.subs.	1001.0, Asparaginasum	1933,20	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	1393,20	1462,86	1462,86	bezpłatne
Bleomycin Sulphate	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiolka a 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,90	19,85	14,67	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	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	176,00	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	21,60	22,68	14,67	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	44,00	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	132,00	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	176,00	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	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	14,67	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	44,00	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	123,90	130,10	130,10	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	167,56	175,94	175,94	bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,90	132,00	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	14,67	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	43,20	45,36	44,00	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,20	176,00	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,67	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,00	bezpłatne
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40	bezpłatne
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55	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	21,60	22,68	22,68	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	37,80	39,69	39,69	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	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	67,50	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 25 ml	1008.0, Cisplatinum	20,52	21,55	21,55	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

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
Cyklofosfamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatne
Cyklofosfamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	bezpłatne
Cyklofosfamidum	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	176,90	176,90	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	176,90	176,90	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 wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatne
Cytarabinum depocyte	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318,00	6633,90	6633,90	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	77,50	81,38	81,38	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
Doxorubicinum	Adriblastina 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	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. liof.	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatne
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836,00	1927,80	1927,80	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	43,20	45,36	45,36	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	86,40	90,72	90,72	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	172,80	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
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	135,00	141,75	141,75	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	17,28	18,14	18,14	bezpłatne
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	4212,00	4422,60	4422,60	bezpłatne
Epirubicinum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	45,36	bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
Epirubicinum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1015.0, Epirubicinum	64,80	68,04	68,04	bezpłatne
Epirubicinum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	97,20	102,06	102,06	bezpłatne
Epirubicinum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	189,00	198,45	198,45	bezpłatne
Epirubicinum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	378,00	396,90	396,90	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	361,80	379,89	379,89	bezpłatne
Epirubicinum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	723,60	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 10 ml	1015.0, Epirubicinum	61,56	64,64	64,64	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	367,20	385,56	385,56	bezpłatne
Epirubicinum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	185,76	195,05	195,05	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	32,40	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	12,96	13,61	8,51	bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	1016.0, Etoposidum	21,60	22,68	17,01	bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	1016.0, Etoposidum	43,20	45,36	34,02	bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	1016.0, Etoposidum	86,40	90,72	68,04	bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
Etoposidum	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1016.0, Etoposidum	16,20	17,01	17,01	bezpłatne
Fludarabinum	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	1017.1, Fludarabinum inj	1663,74	1746,93	1746,93	bezpłatne
Fludarabinum	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	291,60	306,18	306,18	bezpłatne
Fludarabinum	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	20 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	72,36	75,98	75,98	bezpłatne
Fludarabinum	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	1017.1, Fludarabinum inj	14,57	15,30	15,30	bezpłatne
Idarubicin	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	bezpłatne
Idarubicin	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	1022.0, Idarubicinum	575,10	603,86	603,86	bezpłatne
Idarubicin	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml	1022.0, Idarubicinum	410,40	430,92	301,93	bezpłatne
Idarubicin	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	1022.0, Idarubicinum	766,80	805,14	603,86	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	228,50	228,50	bezpłatne
Interferonum Alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,10	317,21	317,21	bezpłatne
Interferonum Alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	528,66	528,66	bezpłatne
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28	22,28	
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	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	5130,00	5386,50	5386,50	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

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
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
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	1100.0, Tioguaninum	677,70	711,59	711,59	bezpłatne
Vinblastinum	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	bezpłatne
Vincristinum	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	bezpłatne
Vincristinum	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1041.0, Vincristinum	25,92	27,22	27,22	bezpłatne
Vincristinum	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1041.0, Vincristinum	125,28	131,54	131,54	bezpłatne

[Źródło: obwieszczenie MZ]