

Analiza efektywności klinicznej dla
produktu leczniczego Defitelio[®]
(defibrotyd) w leczeniu ciężkiej
postaci zarostowej choroby żył
wątroby występującej
po przeszczepieniu macierzystych
komórek krwiotwórczych

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	6
Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
I. Metodyka	17
I.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	17
I.2. Pytanie kliniczne	18
I.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	19
I.4. Metody identyfikacji badań	20
I.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	20
I.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	21
I.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	22
I.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	24
I.6. Ocena jakości danych	24
I.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	24
I.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	25
I.7. Analiza ilościowa	25
I.7.1. Parametry efektywności klinicznej	25
I.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	26
2. Analiza efektywności klinicznej defibrotynu w populacji pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych	27
2.1. Porównanie efektywności klinicznej defibrotynu z BSC	27
2.1.1. Richardson 2009 (DEF vs historyczna grupa kontrolna)	27
2.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	28
2.1.3. Charakterystyka interwencji	31
2.1.4. Skuteczność kliniczna	31
2.1.4.1. Całkowita odpowiedź na leczenie (d+100)	32
2.1.4.1. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)	32
2.1.4.2. Całkowita odpowiedź na leczenie (dzień +180)	33
2.1.4.3. Współczynnik przeżycia po upływie 180 dni (d+180)	33
2.1.5. Bezpieczeństwo	33

2.1.5.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	34
2.1.5.2.	Poważne zdarzenia niepożądane	34
2.1.5.3.	Poważne zdarzenia niepożądane, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna	34
2.1.5.4.	Zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4/5	35
2.1.5.5.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia	35
2.1.5.6.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania	36
2.1.5.7.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	36
2.1.5.8.	Najczęściej notowane zdarzenia niepożądane	36
2.1.5.9.	Najczęściej notowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	37
2.1.5.10.	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	38
2.1.5.11.	Zgony	40
2.2.	Ocena efektywności klinicznej defibrotynu (dane nieporównawcze)	41
2.2.1.	<i>Richardson 2010</i>	41
2.2.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	42
2.2.1.2.	Charakterystyka interwencji	44
2.2.1.3.	Skuteczność kliniczna	45
2.2.1.3.1.	Całkowita odpowiedź na leczenie	45
2.2.1.3.2.	Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)	46
2.2.1.4.	Bezpieczeństwo	46
2.2.1.4.1.	Zdarzenia niepożądane	47
2.2.1.4.2.	Utrata pacjentów z badania	48
2.2.2.	<i>Richardson 2002</i>	48
2.2.2.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	49
2.2.2.2.	Charakterystyka interwencji	51
2.2.2.3.	Skuteczność kliniczna	51
2.2.2.3.1.	Całkowita odpowiedź na leczenie (d+100)	52
2.2.2.3.2.	Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)	52
2.2.2.4.	Bezpieczeństwo	52
2.2.3.	<i>Richardson 2013, Richardson 2014 i Richardson 2015</i>	52
2.2.3.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	54
2.2.3.2.	Charakterystyka interwencji	56
2.2.3.3.	Skuteczność kliniczna	56
2.2.3.3.1.	Całkowita odpowiedź na leczenie (d+100)	57
2.2.3.3.2.	Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)	57
2.2.3.4.	Bezpieczeństwo	58
3.	Poszerzona Analiza efektywności praktycznej defibrotynu w populacji pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych	61
3.1.	Porównanie efektywności praktycznej: defibrotyd vs BSC	61
3.1.1.	<i>Badanie rejestracyjne CIBMTR (DEF vs BSC)</i>	61
3.1.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	62
3.1.1.2.	Charakterystyka interwencji	62
3.1.1.3.	Skuteczność	62
3.1.1.3.1.	Całkowita odpowiedź na leczenie (d+100)	62
3.1.1.3.2.	Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)	63
3.2.	Ocena efektywności praktycznej defibrotynu (w ramach CUP)	63
3.2.1.	<i>Corbacioglu 2014</i>	63
3.2.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	64
3.2.1.2.	Charakterystyka interwencji	66
3.2.1.3.	Skuteczność kliniczna	66
3.2.1.3.1.	Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)	67

3.2.1.4.	Bezpieczeństwo.....	67
3.2.2.	Carreras 2007	69
3.2.2.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	69
3.2.2.2.	Charakterystyka interwencji	70
3.2.2.3.	Skuteczność kliniczna.....	70
3.2.2.3.1.	Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100).....	71
3.2.2.4.	Bezpieczeństwo.....	71
3.2.3.	EMA Assessment report 2013	71
3.2.3.1.	Skuteczność kliniczna.....	71
3.2.3.1.1.	Całkowita odpowiedź na leczenie	72
3.2.3.1.2.	Częściowa odpowiedź na leczenie.....	72
3.2.3.1.3.	Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100).....	73
3.2.3.2.	Bezpieczeństwo.....	73
3.2.4.	Chopra 2000	73
3.2.4.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	74
3.2.4.2.	Charakterystyka interwencji	75
3.2.4.3.	Skuteczność kliniczna.....	75
3.2.4.3.1.	Odpowiedź na leczenie	76
3.2.4.3.2.	Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100).....	76
3.2.4.4.	Bezpieczeństwo.....	77
3.2.4.4.1.	Zgony.....	77
3.2.4.4.2.	Przerwanie leczenia defibrotydem.....	77
4.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	78
4.1.	Cel.....	78
4.2.	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu oceny	78
4.3.	Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych.....	78
4.4.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa	79
4.5.	PSUR (Periodic Safety Update Report).....	80
4.6.	Badanie retrospektywne – Carreras 2011	83
4.6.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	83
4.6.2.	Charakterystyka interwencji	84
4.6.3.	Bezpieczeństwo	85
4.7.	Badanie prospektywne – Triplett 2015	85
4.7.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	86
4.7.2.	Charakterystyka interwencji	87
4.7.3.	Bezpieczeństwo	87
4.7.3.1.	Krwawienia	87
4.7.3.2.	Utrata pacjentów z badania	88
4.7.3.3.	Zgony.....	88
5.	Wnioski	89
5.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej	89
5.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	93
6.	Ograniczenia	95
7.	Dyskusja	98
7.1.	Wyszukiwanie	98
7.2.	Wybór komparatora	99
7.3.	Wiarygodność zewnętrzna	100
7.4.	Wiarygodność wewnętrzna	101
7.5.	Dodatkowe dane dotyczące skuteczności	102

7.5.1. Corbacioglu 2004	102
7.5.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	102
7.5.1.2. Charakterystyka interwencji	104
7.5.1.3. Skuteczność kliniczna.....	104
7.5.1.3.1. Odpowiedź na leczenie	104
7.5.1.3.2. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100).....	105
7.5.2. Sucak 2007	105
7.5.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	105
7.5.2.2. Charakterystyka interwencji	107
7.5.2.3. Skuteczność kliniczna.....	107
7.5.2.3.1. Odpowiedź na leczenie	107
7.5.2.3.2. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100).....	108
7.5.3. Ipek 2014	108
7.5.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	108
7.5.3.2. Charakterystyka interwencji	109
7.5.3.3. Skuteczność kliniczna.....	110
7.5.3.3.1. Odpowiedź na leczenie	110
7.5.4. Svec 2014.....	110
7.5.4.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	111
7.5.4.2. Charakterystyka interwencji	111
7.5.4.3. Skuteczność kliniczna.....	111
7.5.4.3.1. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100).....	112
7.5.5. Triplett 2015.....	112
7.5.5.1. Odpowiedź na leczenie	112
7.6. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	113
8. Załączniki.....	116
8.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	116
8.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych.....	116
8.3. Diagram wyszukiwania publikacji.....	120
8.4. Opis skali Jadad oraz ocena wiarygodności badań	121
8.5. Formularze ekstrakcji danych	122
8.5.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	122
8.5.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	123
8.5.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)..	124
8.5.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)..	124
8.5.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	125
8.5.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	125
9. Piśmiennictwo	126
10. Spis tabel.....	135
11. Spis Wykresów	139

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDACTED]	Analityk	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metodyka analizy ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Ekstrakcja danych ▪ Analiza wyników ▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników ▪ Dyskusja i ograniczenia ▪ Ocena wiarygodności badań ▪ Opracowanie dokumentu ▪ Kontrola poprawności danych ▪ Korekta językowa ▪ Dyskusja wyników w wnioski ▪ Poszerzona ocena bezpieczeństwa ▪ Poszerzona analiza skuteczności praktycznej ▪ Streszczenie ▪ Nadzór merytoryczny
[REDACTED]	Analityk	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ekstrakcja danych ▪ Poszerzona ocena bezpieczeństwa
[REDACTED]	Konsultant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ▪ Koordynator prac
[REDACTED]	Ekspert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperci kliniczni

Imię i nazwisko	Funkcja
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: grudzień 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

VP Valeant Sp. z o. o. Sp. J.

ul. Przemysłowa 2

35-959 Rzeszów

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
aPTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BSC	najlepsze możliwe leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>)
BU	busulfan
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIBMTR	<i>Centre for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CUP	<i>Compassionate-use Program</i>
CY	cyklofosfamid
DEF	defibrotyd
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GvHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-versus-Host Disease</i>)
HC	historyczna grupa kontrolna leczona BSC (ang. <i>historical control</i>)
HSCT	przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IND	<i>Investigational New Drug</i>
ITT	<i>intention to treat</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MOF	niewydolność wielonarządowa (ang. <i>multi-organ failure</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NR	brak odpowiedzi na leczenie (ang. <i>no response</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAI-I	inhibitor aktywatora plazminogenu (ang. <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PP	<i>per protocol</i>
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PT	czas protrombinowy (ang. <i>prothrombin time</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RUQ	praw górny kwadrant brzucha (ang. <i>right upper quadrant</i>)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>severe adverse events</i>)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

SOS	zespoł niewydolności zatokowej wątroby (ang. <i>sinusoidal obstructive syndrome</i>)
sVOD	ciężka postać choroby zarostowej żył wątroby (ang. <i>severe veno-occlusive disease</i>)
TBI	<i>total body irradiation</i>
t-PA	tkankowy aktywator plazminogenu (ang. <i>tissue plasminogen activator</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VOD	choroba zarostowa żył wątroby (ang. <i>veno-occlusive disease</i>), choroba wenookluzyjna

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest porównanie efektywności klinicznej defibrotynu (Defitelio®) z najlepszym możliwym leczeniem objawowym (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył (ang. *vena-occlusive disease, VOD*) wątroby, nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. *sinusoidal obstructive syndrome, SOS*) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem-cell transplantation, HSCT*). Analiza efektywności klinicznej została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie i stanowiącą załącznik do niniejszego przeglądu.

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Defitelio®, lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego: „Leczenie defibrotynem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10 K76.5)” [1].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *VP Valeant Sp. z o.o. Sp. J.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi HTA oraz *Cachrane Callabartian* (ang. *Cachrane Reviewer's Handbook*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego, przeglądu wskaźników epidemiologicznych oraz najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, a także rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu leczniczego. Przedstawiono również rozważania dotyczące interwencji opcjonalnych. Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach, jak również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie transplantologii w Polsce, formę podania leku, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leku ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, dokonano wyboru komparatora oraz sformułowano kryteria włączenia badań klinicznych do analizy efektywności klinicznej.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych bezpośrednio porównujących stosowanie defibrotynu (DEF) z najlepszym możliwym leczeniem objawowym (BSC) w populacji pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył (sVOD) wątroby, występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT).

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do 17-18 listopada 2015 r. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Na stronach *clinicaltrials.gov*, *www.clinicaltrialsregister.eu* oraz *www.who.int/ictpr/en/* przeszukano również rejestry w celu odnalezienia nieopublikowanych badań klinicznych.

Schemat PICOS oparto o następujące kryteria włączenia: (P) pacjenci po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych, u których rozpoznano ciężką postać choroby zarostowej żył wątrobowych (sVOD) – dorośli, a także młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku powyżej jednego miesiąca życia, (I) leczenie defibrotynem podawanym w infuzji dożyłnej w dawce 25 mg/kg masy ciała/dobę w dawkach podzielonych, (C) najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC, ang. *best supportive care*), (O) punkty końcowe adekwatne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianej populacji, (S) badania z randomizacją, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne, typu *single-arm* i inne (poszerzone kryterium). Dodatkowymi kryteriami włączenia publikacji do analizy był ich status, tj. badania opisane w językach: polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim, publikacje pełnotekstowe oraz doniesienia konferencyjne/inne źródła.

W poszerzonej analizie skuteczności praktycznej uwzględniono dane dotyczące zastosowania defibrotynu w praktyce klinicznej (badanie CIBMTR, program CUP) na podstawie badań niespełniających kryteriów włączenia w ramach analizy głównej. W rozdziale *Dodatkowe dane dotyczące skuteczności* stanowiącego część *Dyskusji*, zamieszczono wyniki badań retrospektywnych.

W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa dokonano identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz baz EMA, URPL, FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków), raportu PSUR oraz badania retrospektywnego.

Wiarygodność badania klinicznego RCT (*Richardsan 2010*), spełniającego poszerzone kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu programu *StatsDirect*.

Poprawność wyboru komparatora, punktów końcowych służących do oceny efektywności klinicznej oraz projekt opisu programu lekowego „Leczenie defibrotynem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10 K76.5)” zostały ocenione przez polskich ekspertów w dziedzinie transplantologii w ramach konsultacji przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy: [REDACTED]. Konsultacje eksperckie przeprowadzono drogą bezpośrednią.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badania uwzględnione w ramach analizy efektywności klinicznej:

- 1 pierwotne badanie kliniczne oceniające efektywność defibrotynu (DEF) w porównaniu do najlepszego leczenia objawowego (BSC). *Richardsan 2009* to prospektywne nierandomizowane badanie kliniczne fazy III z historyczną grupą kontrolną (HC).
- 1 randomizowane badanie kliniczne (*Richardsan 2010*) porównujące dwie dawki defibrotynu (25 mg/kg/d vs 40 mg/kg/d) w analizowanej populacji. Autorzy niniejszego przeglądu, mając na cel analizy, podjęli decyzję o uwzględnieniu wyników dotyczących defibrotynu w dawce zgodnej z ChPL (tj. 25 mg/kg/d) (badanie zostało włączone w oparciu o poszerzone kryteria PICOS).
- 2 próby kliniczne oceniające efektywność podawania defibrotynu w ramach programu leczenia indywidualnego (IND, ang. *Treatment Investigational New Drug*), tj. *Richardsan 2002* (prospektywne) oraz *Richardsan 2013/Richardsan 2014* (prospektywne) (badanie zostało włączone w oparciu o poszerzone kryteria PICOS) i *Richardsan 2015* stanowiące uzupełnienie danych zamieszczonych w abstrakcie *Richardsan 2013* i posterze *Richardsan 2014*.

oraz badania zamieszczone w rozdziale dotyczącym oceny efektywności praktycznej:

- 1 nieopublikowane otwarte badanie rejestracyjne (bez randomizacji) przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych (rejestr CIBMTR, ang. *Centre for International Blood and Marrow Transplant Research*), porównujące efektywność leczenia defibrotynem wobec BSC w analizowanej populacji pacjentów [dane o tym badaniu zostały zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego Defitelio®, które zgodne są z informacjami zamieszczonymi [REDACTED]].
- 4 badania przeprowadzane w ramach programu indywidualnego podawania leku (CUP, *International Compassionate-use Program*), tj. *Carbaciagliu 2014*, *Carreras 2007*, wyniki dla CUP z *EMA_Assessment report 2013* oraz *Chapra 2000*.

W ramach rozdziału *Dodatkowa ocena skuteczności* włączono 4 badania retrospektywne, tj. *Carbaciagliu 2004*, *Sucak 2004*, *Ipek 2014* i *Svec 2014* oraz 1 badanie prospektywne *Triplett 2015*, natomiast w rozdziale *Dodatkowa ocena bezpieczeństwa* zamieszczono wyniki retrospektywnego badania *Carreras 2011* oraz prospektywnego *Triplett 2015*.

Analiza efektywności klinicznej defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Jedynym badaniem z zakresu oceny efektywności klinicznej defibrotynu w populacji pacjentów z sVOD po przeszczepie HSCT porównującej analizowaną interwencję z wybranym komparatorem, tj. najlepszym możliwym leczeniem objawowym (BSC) była próba kliniczna *Richardsan 2009*.

Leczenie defibrotynem w populacji mieszanej (populacja pediatryczna i dorośli) prowadziło do uzyskania istotnie częściej (wg oszacowań autorów badania) niż w grupie BSC całkowitej odpowiedzi na leczenie (d+100) (odpowiednio 23,5 vs 9,4%) oraz wskaźnika przeżycia powyżej 100 dnia (odpowiednio 38,2 vs 25%).

[Redacted text block]

W przypadku wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych odsetek ich wystąpienia był większy w grupie leczonej BSC. Największe różnice na korzyść ocenianej interwencji (DEF) zanotowano w przypadku: gorączki, tachykardii, niepokoju, obrzęku uogólnionego, wybroczyn oraz pęcherzy. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonych defibrotynem były: krwawienia (ponad 60%), niedociśnienie (~40%), biegunka (25%), wymioty (21%), nudności (15%) oraz gorączka (15%). Natomiast najczęściej raportowanymi AEs związanymi z leczeniem DEF w dawce 25 mg/kg/d były: krwawienie z nosa i niedociśnienie (po 7%) oraz krwawienia żołądkowo-jelitowe, krwawienia w miejscu wprowadzenia cewnika i w obrębie płuc (po 6%).

[Redacted text block]

Wyniki dla ramienia DEF 25 mg/kg/d, które zaczerpnięto z badania *Richardsan 2010*, wskazują, iż leczenie defibrotynem prowadzi do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie u prawie połowy pacjentów, przy czym w populacji pediatrycznej odsetek ten wynosi 70%, a wśród dorosłych 39%. Dodatkowo autorzy badania *Richardsan 2010* podają wyniki w stratyfikacji na grupy pacjentów względem metody kondycjonowania zastosowanej przed przeszczepem. Najwyższy odsetek CR uzyskano w grupie chorych leczonych wcześniej gemtuzumabem ozogamicyny (63%). Wskaźnik przeżycia ogółem po upływie 100 dni wyniósł 44%. Populacja pediatryczna leczona defibrotynem uzyskała ponad dwukrotnie wyższe wyniki niż dorośli (70 vs 33%). Najwyższy odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie w podziale na schematy kondycjonowania zanotowano w grupie chorych leczonych gemtuzumabem przed przeszczepem (56%).

Najcięższe zdarzenia niepożądane (w stopniu 5.) raportowano u 16% pacjentów. Najczęściej występującymi AEs w stopniu 3-5 były: niedociśnienie (27%) oraz niewydolność nerek (25%). Odsetek zdarzeń niepożądanych

związanych z leczeniem wynosił 7%, przy czym większość miała charakter łagodny lub umiarkowany. Istotne jest, iż nie odnotowano w czasie terapii defibrotylem krwawień związanych z zastosowanym leczeniem.

Najczęstszymi przyczynami utraty pacjentów z badania były: rozwój i progresja VOD, zgon (z powodu rozwoju choroby nowotworowej), wycofanie z opieki oraz rezygnacja pacjenta. Niezmiernie ważne jest, iż zdarzenia niepożądane związane z leczeniem defibrotylem prowadziły do utraty z badania jedynie w przypadku 3% pacjentów.

W badaniu *Richardsan 2002* prowadzonym w ramach *Investigational New Drug Study* (IND), 36% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie (d+100), a 35% chorych przeżyło ponad 100 dni po przeszczepie.

Podczas okresu obserwacji nie odnotowano nasilenia krwawień oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. związanych z podawaniem defibrotylem. Raportowano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1-2), w postaci: nudności, przemijającego niedociśnienia skurczowego, gorączki, skurczów brzucha, objawów naczynioruchowych (np. uderzenia gorąca). Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. niezwiązanych z leczeniem autorzy badania *Richardsan 2002* wymienili: bakteriemie, ostrą niewydolność nerek, obrzęki płucne. Nie odnotowano zgonów z powodu VOD lub toksyczności związanej z leczeniem w ciągu 134 dni. Przyczyną zgonów, które wystąpiły po 134 dniu po przeszczepie był najczęściej nawrót choroby.

Dane z IND raportowano także w abstraktach/posterach *Richardsan 2013* (ocena skuteczności), *Richardsan 2014* (ocena bezpieczeństwa) oraz *Richardsan 2015* (analiza przeżycia dla populacji docelowej i ocena bezpieczeństwa dla populacji VOD ogółem). U 29% pacjentów z populacji ogólnej odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, w populacji pediatrycznej odsetek ten wyniósł 41%, a u dorosłych 27%. Warto podkreślić, iż częstość CR u chorych, którzy rozpoczęli leczenie DEF w ciągu ≤ 2 dni od rozpoznania VOD jest wyższy aniżeli w grupie pacjentów, u których terapię defibrotylem zapoczątkowo po upływie 2 dni od diagnozy VOD (odpowiednio 39% i 25%). Według danych (dla 212 pacjentów z sVOD) zamieszczonych w ChPL dla Defitelio®, odsetek pacjentów z CR wynosił 24%.

Wskaźnik przeżycia co najmniej 100 dni wynosił dla populacji ogólnej 48-52%, a dla populacji pediatrycznej 58-60%. Zdecydowanie częściej pacjenci przeżywali co najmniej 100 dni po przeszczepie, jeśli leczenie DEF rozpoczęto w ciągu ≤ 2 dni od rozpoznania VOD (61%), w porównaniu do grupy chorych, u których defibrotylem podawano nie wcześniej niż od 3 dnia po postawieniu diagnozy (38%). Dane z ChPL dla Defitelio® (dla 212 pacjentów z sVOD) wskazują, iż u 37% chorych przeżyło ponad 100 dni. W populacji z sVOD po HSCT wg danych z najnowszych opublikowanych doniesień naukowych (*Richardsan 2015*) wskaźnik przeżycia d+100 wynosił 49% dla populacji ogółem (dorośli i dzieci) oraz 50% w populacji pediatrycznej.

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane raportowano u ponad 70% pacjentów, natomiast jedynie u co piątego pacjenta odnotowane AE wiązano z zastosowanym leczeniem (lub indukcja leczeniem była traktowana jako prawdopodobna). Poważne AEs odnotowano u 60% chorych, a u 13% pacjentów miały one prawdopodobny lub pewny związek z leczeniem defibrotylem. 30% chorych utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zgonu (a ich związek z leczeniem był pewny lub prawdopodobny) raportowano u 2,8% pacjentów. Najczęściej notowanymi AEs niezwiązanymi z leczeniem były: niedociśnienie (14%), zaburzenia oddychania (10%), niewydolność nerek, krwawienie w obrębie płuc, gorączka oraz biegunka (~8%). AEs związanymi z leczeniem DEF, które występowały najczęściej to: krwawienie w obrębie płuc, krwawienia żołądkowo-jelitowe oraz z nosa (<5%). Najczęściej raportowanymi poważnymi zdarzeniami niepożadanymi były: zaburzenia oddychania (8%), krwawienia z obrębie płuc (6%), niedociśnienie (6%), niewydolność nerek (5%). Zanotowano 1 przypadek zgonu.

Analiza efektywności praktycznej defibrotylem w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych oraz dodatkowa ocena skuteczności leczenia defibrotylem w analizowanej populacji

Analiza efektywności praktycznej defibrotylem w porównaniu z BSC w populacji pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

oparta została o wyniki nieopublikowanego badania rejestracyjnego CIBMTR. Przedstawiono także wyniki 4 badań prowadzonych w ramach programu CUP (*Corbacioglu 2014*, *Carreras 2007*, wyniki dla CUP zaczerpnięte z *EMA_Assessment report 2013* oraz *Chopra 2000*).

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 51 vs 29 % pacjentów w ramionach DEF vs BSC. Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. W badaniu CIBMTR wyższy odsetek przeżyć (dzień+100) zanotowano wśród pacjentów leczonych defibrotylem aniżeli BSC (39 vs 31%).

Wyniki uzyskane w programie CUP wskazują, iż co najmniej 100 dni po przeszczepie przeżywało 58% pacjentów objętych terapią DEF w dawce 25 mg/kg/d (*Corbacioglu 2014*), 50% chorych (*Chopra 2000*) lub 34-40% pacjentów (*Carreras 2007*, *EMA_Assessment report*).

Całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano u: 27% pacjentów ogółem (*EMA_Assessment report 2013*) (36% w populacji pediatrycznej oraz 21% wśród dorosłych) lub 43% (*Chopra 2000*). Częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 12% chorych ogółem (*EMA_Assessment report*) (podobne odsetki uzyskano zarówno w populacji pediatrycznej jak i u dorosłych) lub 25% pacjentów (*Chopra 2000*).

Zdarzenia niepożądane ogółem zanotowano u ponad 47% pacjentów, poważne AEs u 45% oraz krwawienia u 11% (*Corbacioglu 2014*). Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na posterze *Corbacioglu 2014* utracono z badania 28% pacjentów (z powodu: AEs 9%, poprawy stanu klinicznego/ustąpienia objawów choroby 4%). W badaniu *Chopra 2000* autorzy podali, iż u 61% pacjentów nastąpił zgon. Najczęstszą przyczyną zgonów były: zapalenie płuc, MOF oraz VOD, których nie należy wiązać z zastosowanym leczeniem lecz progresją choroby.

Podsumowując wyniki programu CUP, stosowanie defibrotylem prowadzi do poprawy stanu u części chorych, stanowiąc terapię przedłużającą życie. Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, iż w ocenianej populacji pacjentów, leczenie defibrotylem wiąże się z niemałym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Należy mieć jednak na uwadze, że u pacjentów z ciężkim stanie klinicznym jakim jest niewątpliwie sVOD po przeszczepie i schemacie kondycjonowania, u których pierwotną diagnozą są nowotwory, odnotowane poważne zdarzenia niepożądane raportuje się u istotnego odsetka chorych bez względu na podaną terapię. Podkreślić w tym miejscu należy, iż większość z AEs nie jest związana z zastosowanym leczeniem, a wynika z ciężkiego stanu klinicznego chorego, zatem profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uwzględnionych dodatkowo badań retrospektywnych wynika, iż całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskiwano u 50% (*Corbacioglu 2004*, *Sucak 2007*) oraz 75% pacjentów (*Ipek 2014*). Wskaźnik przeżycia d+100 wynosił: 36% (*Corbacioglu 2004*), 50% (*Sucak 2007*) oraz 57% (*Svec 2014*). W jednym badaniu analizowano przypadki zgonów u co czwartego pacjenta (*Carreras 2011*). Zdarzenia niepożądane raportowane w ramach badania *Sucak 2007* nie były związane z zastosowanym leczeniem.

Dokonując porównania efektywności defibrotylem z najlepszym możliwym leczeniem objawowym oraz demonstrując różnice w odsetkach wystąpienia głównych punktów końcowych należy pamiętać, iż czynnikiem, która może wpłynąć na interpretację zestawionych wyników są różnice metodologiczne pomiędzy badaniami oraz zróżnicowany stan kliniczny populacji pacjentów w analizowanych próbach klinicznych.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż podawanie defibrotylem w postaci infuzji dożylniej (produkt leczniczy Defitelio®) pacjentom z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych należy uznać za terapię umiarkowanie bezpieczną oraz u znacznej części chorych dobrze tolerowaną.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Defitelio® nie odnotowuje się zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących bardzo często tj. $\geq 1/10$. Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi często (tj. $\geq 1/100$ do $<1/10$) są: koagulopatia, niedociśnienie, krwotoki wewnętrzne, krwawienie z nosa, krwimocz, krwawienie w miejscu wkłucia cewnika oraz wymioty.

W związku z mechanizmem działania defibrotynu mającym kluczowe znaczenie w analizowanej jednostce chorobowej, zdarzenia niepożądane o charakterze zaburzeń krzepnięcia krwi są wliczone w ryzyko stosowania leku stanowiącego jedyną opcję terapii pacjentów w ciężkim stanie, terapii ratującej życie.

Na stronach internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania leków (URPL, EMA, FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa defibrotynu u pacjentów z sVOD po przeszczepie.

W oparciu o przedstawiony raport (PSUR) można stwierdzić, że w analizowanym okresie sprawozdawczym (tj. od kwietnia do października 2014 r.) liczby pacjentów, u których zanotowano ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie terapii defibrotynem są niewielkie. Dane dotyczące efektywności praktycznej uzyskane od momentu dopuszczenia produktu leczniczego Defitelio® do obrotu (w tym w czasie 6 miesięcy obejmujących okres, którego dotyczy analizowany PSUR), wykazały, iż stosunek skuteczności do bezpieczeństwa defibrotynu pozostają bez zmian i w związku z tym, ocena ryzyka pozostaje korzystna. Wnioskować zatem należy, iż stosowanie defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci VOD po HSCT, mając jednocześnie na uwadze poważny stan tych pacjentów, jest umiarkowanie bezpieczne. Nie ma potrzeby zmiany informacji z tego zakresu zawartych m.in. w ChPL, ponieważ jak opisano powyżej, dane uzyskane w bieżącym okresie raportu PSUR wskazują, iż profil ryzyka/korzyści pozostaje niezmienny.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, produkt leczniczy Defitelio® stosowany w populacji pediatrycznej oraz u dorosłych pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych traktować należy jako interwencję medyczną umiarkowanie bezpieczną oraz w większości przypadków dobrze tolerowaną terapię.

Wnioski

Przeprowadzona analiza wykazała, że **leczenie defibrotynem w porównaniu z najlepszym możliwym leczeniem objawowym w populacji pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby (sVOD), która wystąpiła po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) jest terapią o lepszej skuteczności** (w zakresie dwóch głównych punktów końcowych, tj. całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika przeżycia d+100). Odsetki ocenianych punktów końcowych są w sposób znamieny statystycznie wyższe u pacjentów objętych terapią defibrotynem+BSC aniżeli w historycznej grupy kontrolnej (BSC).

Ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, iż odsetki zdarzeń niepożądanych ogółem są bardzo zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami. Poważne zdarzenia niepożądane, których indukcja jest związana lub prawdopodobnie związana z leczeniem raportowano rzadko, a wśród najczęściej notowanych wymieniano: niedociśnienie, krwawienia w obrębie płuc oraz krwawienia żołądkowo-jelitowe.

AEs prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia odnotowano jedynie u 6% pacjentów leczonych DEF. W przypadku 30% chorych zdarzenia niepożądane prowadziły do utraty z badania w grupie defibrotynu. W obu przypadkach brak informacji odnośnie częstości wystąpienia analizowanego punktu końcowego w historycznej grupie kontrolnej (BSC).

Odsetki raportowanych AEs prowadzących do zgonu były zbliżone w obu grupach. Odsetki wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych były wyższe w grupie pacjentów, których leczono BSC w porównaniu z DEF+BSC. Największe różnice na korzyść ocenianej interwencji zanotowano w przypadku: gorączki, tachykardii, niepokoju, obrzęku uogólnionego, wybroczyn oraz pęcherzy. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożadanymi w grupie leczonych defibrotynem były: krwawienia, niedociśnienie biegunka, nudności i wymioty oraz gorączka. Natomiast najczęściej raportowanymi AEs związanymi z leczeniem DEF w dawce 25 mg/kg/d były: krwawienia z nosa i niedociśnienie oraz krwawienia żołądkowo-jelitowe, krwawienia w miejscu wprowadzenia cewnika i w obrębie płuc (wszystkie poniżej 10%).

Utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem raportowano w ~1/3 przypadków, przy czym najczęstszą przyczyną wykluczenia pacjenta z leczenia w trakcie badania były: krwawienia w obrębie płuc,

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

zaburzenia oddychania i MOF. Wystąpienia dwu ostatnich (tj. MOF i zaburzeń oddychania) nie należy wiązać z zastosowanym leczeniem lecz z progresją choroby. Przeciętnie 1 na 6 pacjentów utracono z badania z powodu AEs związanych z leczeniem.

Najczęstszymi przyczynami zgonu w badaniu Richardson 2009 były niewątpliwie progresja VOD/MOF (wyższy % w grupie BSC), Ponadto innymi częstymi potwierdzonymi przyczynami zgonów były: infekcje, postęp choroby nowotworowej.

Defibrotyd charakteryzuje się zatem korzystniejszym profilem bezpieczeństwa aniżeli BSC.

Wyniki badania CIBMTR, którego wyniki uwzględniono w ramach poszerzonej analizy efektywności praktycznej wykazały, że leczenie DEF jest w sposób istotny statystycznie częściej prowadzi do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie aniżeli BSC (CIBMTR). Odestki przeżyć do co najmniej 100. dnia po przeszczepie są wyższe w ramieniu DEF w porównaniu do BSC (CIBMTR).

Zgodnie z wynikami programu CUP stosowanie defibrotynu prowadzi do poprawy stanu u części chorych (wysokie odsetki uzyskania CR), stanowiąc terapię przedłużającą życie. Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, iż w analizowanej populacji pacjentów, leczenie DEF wiąże się ze znacznym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, co wynika z ciężkiego stanu klinicznego chorego (większość AEs nie jest związana z zastosowanym leczeniem), zatem profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji należy uznać za akceptowalny.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla defibrotynu (Defitelio®) w leczeniu pacjentów z sVOD po HSCT jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego w ocenie pierwszorzędowych punktów końcowych. Kryteria PICOS w zakresie populacji docelowej są zgodne także z projektem programu lekowego dla defibrotynu.

Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (BSC). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji, co potwierdziły konsultacje z ekspertami medycznymi. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Dla specyficznej grupy chorych, jaką są źle rokujący pacjenci z ciężką postacią VOD po przeszczepie, defibrotyd, jako lek o charakterze terapii ratunkowej, wpisuje się zatem w ustanowione priorytety zdrowotne zmniejszania przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych i powikłań związanych z samą istotą choroby ale także zastosowanego leczenia (szczególnie chorób rzadkich), stanowiąc dla takich pacjentów jedyną opcję terapeutyczną.

Mimo iż do wyników powyższej analizy należy podejść z ostrożnością z uwagi na średnią lub niską wiarygodność włączonych badań oraz ograniczenia dotyczące sposobu prezentacji wyników przez autorów włączonych badań to należy wziąć pod uwagę, iż problem zdrowotny, którego dotyczy analiza jest chorobą ultraradką (charakteryzującą się dużą śmiertelnością w krótkim czasie) i przeprowadzenie dużych badań, szczególnie w schemacie RCT, jest utrudnione czy wręcz niemożliwe, także ze względu na aspekty etyczne. Brak bowiem aktywnego leczenia w grupie chorych zakwalifikowanych do udziału w randomizowanej próbie klinicznej kontrolowanej placebo pozbawia pacjentów szans na przedłużenie życia i poprawę stanu zdrowia. Zatem wnioskowanie na podstawie wyników dostępnych prób klinicznych wydaje się uzasadnione.

Dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa defibrotynu umożliwiły rejestrację ocenianego produktu leczniczego Defitelio®.

Defibrotyd stanowi pierwszą i zarazem jedyną zarejestrowaną w Polsce, Europie i USA skuteczną opcję leczenia pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby, która jest chorobą zagrażającą życiu. Co więcej, brak jest obecnie jakichkolwiek innych form terapii rekomendowanych przez aktualnie obowiązujące wytyczne kliniczne, w analizowanej populacji pacjentów.

Defibrotyd powinien być podawany jako leczenie pierwszej linii w tej grupie pacjentów. Pacjenci z VOD i rozpoznaną niewydolnością wielonarządową, nieobjęci leczeniem opartym o defibrotyd mają bardzo wysoki współczynnik śmiertelności. Defibrotyd jest unikalną opcją umożliwiającą zwiększenie szans na wyleczenie i uratowanie życia. Natomiast terapia VOD powinna być traktowana jako jeden z etapów złożonego leczenia hematologicznego. Stosowanie defibrotynu w sposób istotny zwiększa pacjentom możliwość doświadczenia wszystkich korzyści z przeprowadzenia HSCT, prowadząc tym samym do wydłużenia życia. Jest to szczególnie istotne ze względu na to, iż dużą część chorych na sVOD stanowią dzieci i młodzież po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych przeprowadzanym celem ratowania życia. Zastosowanie w takiej sytuacji skutecznego leczenia powikłań (takich jak sVOD) nabiera kluczowego, dla przeżycia tych pacjentów, znaczenia, dając realną nadzieję na powrót do normalnego życia i umożliwiając uniknięcie częstego zjawiska pojawiającego się w przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (związanej z brakiem dostępu do skutecznych metod leczenia), jakim jest pogorszenie jakości życia oraz wykluczenie z aktywności społecznych.

Biorąc pod uwagę fakt, iż defibrotyd stanowi terapię ratującą życie chorych z sVOD po HSCT, brak jego refundacji we wnioskowanym wskazaniu oznacza zaprzepaszczenie wysiłków organizacyjnych oraz kosztów poniesionych na przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (szukanie dawcy, pobranie materiału, przygotowanie biorcy, procedura przeszczepienia).

Podsumowując, osoby z ciężką postacią VOD po przeszczepie, nie mają obecnie, poza defibrotydem, dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie, stanowiącej terapię ratunkową, przedłużającą życie chorych. W związku z powyższym, metoda leczenia, dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów ze źle rokującą postacią VOD, powinna stanowić terapią refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach wnioskowanego programu lekowego. Powyższe stwierdzenie znajduje pełne uzasadnienie w ustawodawstwie unijnym, w ramach którego niejednokrotnie podkreśla się stwierdzenie, iż „Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci”.

I. METODYKA

I.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi HTA [2] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [4]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [10];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [15].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [11].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group* [12].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy stosowanie defibrotynu (Defitelio®) w porównaniu z najlepszym możliwym leczeniem objawowym (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył (ang. *veno-occlusive disease*, VOD) wątroby, nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. *sinusoidal obstructive syndrome*, SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem-cell transplantation*, HSCT) jest bardziej efektywnie klinicznie?

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy VP Valeant Sp. z o.o. Sp. J.

I.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela I. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Pacjenci po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych, u których rozpoznano ciężką postać choroby zarostowej żył wątrobowych (sVOD) – dorośli, a także młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku powyżej jednego miesiąca życia.	Niewłaściwa populacja, w tym pacjenci, u których VOD rozwinęła się mimo nieprzeprowadzonego przeszczepu, łagodna lub umiarkowana postać VOD; Liczba pacjentów ≤5
Interwencja	Leczenie defibrotidem podawanym w infuzji dożylniej w dawce 25 mg/kg masy ciała/dobę w dawkach podzielonych.	Niewłaściwa interwencja, mieszana interwencja (brak możliwości wyodrębnienia wyników, uzyskanych w wyniku zastosowania ocenianej interwencji), inna niż dożylna droga podania defibrotydu.
Komparatory	Najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)*	Komparator inny niż BSC.
Wyniki	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie HSCT (Dzień+100); całkowita odpowiedź na leczenie; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zgony; zdarzenia niepożądane; poważne zdarzenia niepożądane; utrata pacjentów z badania. 	Niewłaściwe punkty końcowe: oceniające wyłącznie farmakokinetykę i farmakodynamikę leku.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania z randomizacją; Badania z grupą kontrolną bez randomizacji; Badania typu <i>single-arm</i> (poszerzone kryterium)*; Inne* 	Niewłaściwa metodyka badania: opis przypadku, opracowania wtórne (o ile dostępne są opracowania stanowiące pierwotne raporty z badań).
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opisane w językach: polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim; Publikacje oraz doniesienia konferencyjne/inne źródła 	Badania opublikowane w językach innych niż wymienione w kryteriach włączenia.

*w związku z niewielką liczbą doniesień naukowych oceniających DEF vs BSC, do niniejszej analizy włączono w celu pełniejszego zobrazowania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji, również próby kliniczne nieporównawcze, których celem była zbadanie efektywności stosowania defibrotydu w analizowanej populacji

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Dodatkowe dane dotyczące skuteczności;
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - uwzględnienie danych z raportu PSUR;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

I.4. Metody identyfikacji badań

I.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi HTA [2] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Defitelio® (defibrotyd).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment;
 - CRD (Center for Reviews and Dissemination), złożoną z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) i Health Technology Assessment (HTA) Database.

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews);
- inne przeglądy doniesień (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: Strategia wyszukiwania badań pierwotnych ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 17.11.2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej.

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono - przeglądy systematyczne. Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu,
 - www.who.int/ictrp/en/

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiedzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 17 listopada 2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka

publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [11].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych w dniach 17-18.11.2015 r. przeszukano rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu i www.who.int/ictcp/en/). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: oceniana interwencja terapeutyczna: „defibrotyd”, „Defitelio”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 28 rekordów, (8 na stronie internetowej rejestru www.clinicaltrials.gov; 5 na www.clinicaltrialsregister.eu, 15 na www.who.int/ictcp/en/) w tym 17 badań. Kryteria włączenia do niniejszego przeglądu spełniało 7 badań (w tym 3 zakończone, a status pozostałych był: rekrutacja, nieznany, brak danych). Żadna z odnalezionych prób klinicznych nie była opatrzona wynikami. Pozostałe zidentyfikowane badania nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu. Informacje dotyczące odnalezionych prób klinicznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 2.

Zestawienie odnalezionych, nieopublikowanych badań klinicznych oceniających defibrotyd w populacji pacjentów z sVOD po HSCT (data ostatniego wyszukiwania: 17-18.11.2015 r.)

Numer badania	Nazwa badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status	Wyniki w rejestrze
NCT00358501	Defibrotide for the Treatment of Severe Hepatic Venocclusive Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients: A Historically-Controlled, Multi-Center Phase 3 Study to Determine Safety & Efficacy	Ciężka postać VOD po HSCT	Defibrotyd w dawce 6.25 mg/kg i.v. podawany 4 razy dziennie (dawka całkowita 25 mg/kg/d) w postaci 2-godzinnej infuzji. Minimalny czas trwania leczenia to 21 dni.	Nierandomizowane, open-label, fazy III	completed	nie (Richardson 2009, DEF vs HC)
NCT00628498	Defibrotide for Patients With Hepatic Venocclusive Disease: A Treatment IND Study	VOD (brak informacji o stopniu nasilenia)	Defibrotyd w dawce 6.25 mg/kg i.v. podawany 4 razy dziennie (dawka całkowita 25 mg/kg/d) w postaci 2-godzinnej infuzji. Zalecany czas leczenia to 21 dni.	Interwencyjne, single-arm, open-label, fazy III	recruiting	nie (IND study)
NCT00143546	Compassionate Use of Defibrotide for Patients With Venocclusive Disease	VOD (brak informacji o stopniu nasilenia)	Defibrotyd podawany co 6 godzin w dawce 6,25 mg/kg w postaci dożylniej infuzji.	Expanded Access, podawanie defibrotidu w ramach programu CUP	no longer available	nie (CUP study)
NCT00003966	Defibrotide for Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients With Severe Hepatic Venocclusive Disease: A Phase I/II Study to Determine the Minimal Effective Dose	Ciężka postać VOD po HSCT	Niska vs wysoka dawka defibrotidu	Randomizowane, fazy I/II	Unknown	nie
NCT00263978	Defibrotide Compassionate Use Protocol for Patients With Life Threatening Venocclusive Disease of the Liver	Ciężka postać VOD po przeszczepie komórek macierzystych	Defibrotyd, brak informacji o dawce leku	Expanded Access, podawanie defibrotidu w ramach programu CUP	No longer available	nie
ISRCTN65464501	A multi-centre, phase II - III randomised clinical trial and observational study of defibrotide for the treatment of hepatic venocclusive disease after stem cell transplant	VOD po SCT (brak informacji o stopniu nasilenia)	Defibrotyd, brak informacji o dawce leku	RCT, fazy II i III	Not recruiting, completed	nie
JPRN-UMIN000013454	Efficacy and safety study of defibrotide (DF) for the treatment of venocclusive disease (VOD)	VOD (brak informacji o stopniu nasilenia)	Defibrotyd podawany co 4 godzin w dawce 6,25 mg/kg w postaci 2-godzinnej infuzji. Zalecany czas leczenia: co najmniej 21 dni (max. Do 100 dni po przeszczepie).	Nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne	Not recruiting, completed	nie

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [10]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [2].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [2].

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [2].

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 3.0.128.

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. odds ratio). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [10], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [10].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DEFIBROTYDU W POPULACJI PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ZAROSTOWEJ CHOROBY ŻYŁ WĄTROBY WYSTĘPUJĄCEJ PO PRZESZCZEPIENIU MACIERZYSTYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano:

- 1 pierwotne badanie kliniczne oceniające efektywność defibrotynu (DEF) w porównaniu do najlepszego leczenia objawowego (BSC). *Richardson 2009* to prospektywna nierandomizowana próba kliniczna fazy III z historyczną grupą kontrolną (HC).
- 1 randomizowane badanie kliniczne (*Richardson 2010*) porównujące dwie dawki defibrotynu (25 mg/kg/d vs 40 mg/kg/d) w analizowanej populacji. Autorzy niniejszego przeglądu, mając na cel analizy, podjęli decyzję o uwzględnieniu wyników dotyczących defibrotynu w dawce zgodnej z ChPL (tj. 25 mg/kg/d), (badanie to włączono w oparciu o poszerzone kryteria PICOS).
- 2 próby kliniczne oceniające efektywność podawania defibrotynu w ramach programu leczenia indywidualnego (IND, ang. *Treatment Investigational New Drug*), tj. *Richardson 2002* (prospektywne) oraz *Richardson 2013/Richardson 2014* (prospektywne), włączone w oparciu o poszerzone kryteria PICOS i abstrakt *Richardson 2015* stanowiący uzupełnienie danych zamieszczonych w abstrakcie *Richardson 2013* i posterze *Richardson 2014*.

2.1. Porównanie efektywności klinicznej defibrotynu z BSC

2.1.1. Richardson 2009 (DEF vs historyczna grupa kontrolna)

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Richardson 2009* (DEF vs HC czyli BSC).

Tabela 3. Charakterystyka badania

Badanie	<i>Richardson 2009 (IIIC)</i>	
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (35), USA, Kanada, Izrael	
Metodyka	typ badania	Nierandomizowane fazy III z historyczną grupą kontrolną (które zebrano retrospektywnie)
	randomizacja	brak
	zaślepienie	brak (<i>open-label</i>)
	hipoteza badawcza	Superiority: DEF vs historyczna grupa kontrolna Badanie nie było zaprejektowane jako formalne badanie porównawcze typu head-to-head. Celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa defibrotynu w odniesieniu do historycznej grupy kontrolnej.
Oceniane punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź na leczenie (CR) definiowana jako spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl oraz ustąpienie objawów MOF w postaci dysfunkcji nerek i/lub płuc. CR obserwowana po upływie 100 dni po HSCT (d+100); 	
	Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie; • bezpieczeństwo: 	

Badanie	Richardson 2009 (IIIC)
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ zdarzenia niepożądane ogółem; ✓ poważne zdarzenia niepożądane; ✓ poważne zdarzenia niepożądane, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna; ✓ zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4/5; ✓ zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia; ✓ zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania; ✓ zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; ✓ najczęściej notowane zdarzenia niepożądane (>20% w jednym z ramion); ✓ najczęściej notowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ✓ utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; ✓ zgony
Utrata z badania	Dane o pacjentach utraconych z badania w ramieniu DEF. Powód wykluczenia: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (18%)
Źródła finansowania	Jazz Pharmaceuticals, Gentium
Publikacje do badania	Richardson 2009_abstrakt 654, Richardson 2014_poster 2469, Richardson 2015_abstrakt 112, ██████████
Komentarz	Badanie przeprowadzono w latach 2006 – 2008.

2.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Richardson 2009 (IIIC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z VOD zdefiniowaną według kryteriów z Baltimore: poziom całkowitej bilirubiny w osoczu ≥ 2 mg/dl) oraz co najmniej 2 z następujących dodatkowych objawów: wodobrzusze, przyrost masy ciała $> 5\%$, hepatomegalia, ból w prawym nadbrzuszu. Objawy wystąpiły do 21 dnia po przeszczepie HSCT; • pacjenci z MOF definiowaną jako niewydolność płuc i/lub nerek, która wystąpiła do 28 dnia po przeszczepie
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi w obrębie wątroby lub jelit; • marskość wątroby lub przeszczep narządu poprzedzający HSCT; • alternatywna diagnoza; • krwawienia o znaczeniu klinicznym; • potrzeba zastosowania ≥ 2 leków w celu utrzymania prawidłowego ciśnienie krwi

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (Richardson 2009, ██████████)

Cecha populacji	Richardson 2009 (IIIC)	
	██████████	██████████
Liczba pacjentów, N	████	████
Średnia wieku, lata (SD)	██████████	██████████
Populacja pediatryczna <18 lat, n (%)	██████████	██████████
Wiek, lata, n (%)	≤ 16	██████████
	>16 ≤ 65	██████████
	> 65	██████████
Płeć męska, n (%)	██████████	██████████

Cecha populacji	Richardson 2009 (IIC)	
Płeć żeńska, n (%)		
Średnia masa ciała, kg (SD)		
Średnia wysokość ciała, cm (SD)		
Średnia BMI, kg,m2 (SD)		
Rasa, n (%)	Biała	
	Czarna lub Afroamerykanie	
	Latynosi lub Hiszpanie	
	Azajaci	
	Rdzenna ludność Ameryki i Alaski	
	Rdzenna ludność Hawaj i innych wysp Pacyficznych	
	Inna	
	Allogeniczny HSCT, n (%)	
Konieczność wykonywania mechanicznej wentylacji płuc i/lub dializ na początku badania, n (%)		
Konieczność wykonywania mechanicznej wentylacji płuc w trakcie trwania badania, n (%)		
Mediana czasu do rozpoznania sVOD/MOF po SCT, dni		
Ostra białaczka jako pierwotna diagnoza (%)		
Kolejny przeszczep HSCT (%)		

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

^w Richardson 2009_abstrakt 654 odsetek pacjentów w HC wynosił 38%

^^w Richardson 2009_abstrakt 654 mediana czasu do rozpoznania sVOD/MOF po SCT wynosiła 13 dni w grupie DEF

Pacjenci zakwalifikowani do obu grup, tj. defibrotyd i BSC (czyli historyczna grupa kontrolna) są zbliżone pod względem parametrów demograficznych (wiek, płeć, rasa) oraz klinicznych, takich jak: masa ciała i BMI. Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, iż podobny odsetek pacjentów objętych było allogenicznym przeszczepieniem HSCT (ponad 80%). Ciężka postać VOD (z MOF) została zdiagnozowana w tym samym okresie po przeszczepie (tj. mediana 11 dni w obu grupach). Pierwotną diagnozą, która stanowiła przyczynę przeprowadzenia HSCT była ostra białaczka limfoblastyczna lub szpikowa) u niemalże połowy przypadków w obu grupach.

Warto w tym miejscu podkreślić fakt, iż początkowo zakładana liczba pacjentów miała wynosić po 80 w każdym z ramion (DEF+BSC vs BSC).

Pierwotnie, autorzy badania włączyli 86 chorych do grupy objętej leczeniem objawowym (BSC), ostatecznie zmniejszono liczbę pacjentów uwzględnionych w analizowanej próbie klinicznej do 32. W związku z tym, iż wyniki dla historycznej grupy kontrolnej pochodzą sprzed kilkunastu lat, należy mieć na uwadze zmianę metod postępowania klinicznego w populacji z sVOD po przeszczepie na przestrzeni kilkunastu lat. Należy jednak w tym miejscu podkreślić, iż nie włączono do tej pory do algorytmu postępowania żadnej innej skutecznej terapii w leczeniu ciężkich postaci VOD po przeszczepach poza defibrotydem, co więcej, warto wspomnieć o braku pewności co do słuszności wykluczenia 54 pacjentów z pierwotnie zakwalifikowanej do badania grupy objętej terapią BSC.

51 z 54 tak wykluczonych pacjentów z historycznej grupy kontrolnej, mimo iż spełniało kryteria włączenia do leczenia defibrotidem, nie zostało zakwalifikowanych do terapii z zastosowaniem ocenianego leku.

Dostępne źródła [EMA_Assessment Report 2013] wskazują, iż przyczyną wykluczenia sporej liczby chorych z ramienia BSC było ustalenie bardziej rygorystycznych kryteriów kwalifikacyjnych (których przyjęcie w grupie DEF prowadziło do wykluczenia tylko 4 pacjentów). Przyczynami wykluczenia były: (a) inna aniżeli sVOD etiologia hiperbilirubinemii, wodobrzusza, przyrostu masy ciała i/lub powiększenia wątroby (8 pacjentów); (b) wtórne zaburzenia czynności płuc o innej niż sVOD etiologii (9 pacjentów); (c) niespełnianie surowych kryteriów dysfunkcji płuc (3 pacjentów); (d) inna niż sVOD etiologia zaburzeń czynności nerek (11 pacjentów); (e) niespełnianie surowych kryteriów zaburzeń czynności nerek (3 pacjentów); (f) zaburzenia funkcjonowania płuc/nerek o innej etiologii (7 pacjentów); (g) nowo zidentyfikowane kryteria wykluczenia (3 pacjentów); (h) brak wystarczających danych dotyczących pacjenta (10 pacjentów).

Mimo iż zmiana liczby pacjentów niesie za sobą ryzyko wykluczenia pacjentów o lepszym stanie zdrowia (niż w grupie pacjentów z ramienia DEF), co skutkuje prawdopodobnym zaburzeniem wnioskowania w oparciu o tak uzyskane dane porównywane z grupą leczoną defibrotidem, należy zauważyć, iż autorzy kluczowego badania podjęli wszelkie możliwe kroki, mające na celu zmniejszenie wystąpienia potencjalnych błędów wynikających ze zmiany liczby pacjentów (86 vs 32 pacjentów). Dane były zbierane w sposób znormalizowany, opatrzone je odpowiednimi opisami dla każdego pacjenta. Porównując dane z poszczególnych ośrodków dotyczące procesu kwalifikowania pacjentów do udziału w badaniu (pierwotna grupa kontrolna vs grupa kontrolna z pomniejszoną liczbą pacjentów) nie znaleziono różnic w kryteriach włączenia, które mogłyby prowadzić do wystąpienia błędu kwalifikacji. Metody rozpoznania sVOD na przestrzeni lat nie uległy znaczącej zmianie, diagnozę przeprowadzano w oparciu o podobne kryteria. Zastosowane leczenie objawowe (BSC) w obu grupach było zbliżone (brak różnic istotnych w punktu widzenia klinicznego). Jak pokazują analizy zamieszczone w dostępnych materiałach ogólny profil bezpieczeństwa w obu grupach chorych, tj. pierwotnie zakwalifikowanych do grupy HC i grupie z pomniejszoną liczbą pacjentów, jest zbliżony. Brak uwzględnienia klasyfikacji stopnia zaawansowania AEs nie podważa wiarygodności porównania wyników uzyskanych w historycznej grupie kontrolnej z tymi, które raportowano w grupie leczonej DEF. Definicje punktów końcowych były takie same w obu grupach.

Podjęto zatem decyzję o zamieszczeniu wyników obliczeń zaczerpniętych z dostępnych źródeł, w tym szacunków wykonanych przez autorów badań [] i oparciu o nie wnioskowania. W związku z charakterem problemu zdrowotnego, którego dotyczy niniejsza analiza (choroba rzadka) i wynikających z tego faktu problemów natury metodologicznej występujących podczas konstruowania i przeprowadzania prób klinicznych w populacji pacjentów z chorobą rzadką, badanie rejestracyjne należy uznać za wiarygodne i pozwalające ekstrapolować wyniki na populację ogólną osób chorych cierpiących na sVOD.

Niemniej ważne jest podkreślenie faktu, iż wyniki i wnioski z kluczowego badania Richardson 2009 posłużyły jako podstawa do rejestracji produktu leczniczego Defitelio®, co w znacznej mierze rekompensuje ograniczenia metodologiczne tego badania, traktując dostępne dowody naukowe jako niezmiennie istotne i możliwie, dla danej jednostki chorobowej, wiarygodne, rzutując tym samym pozytywnie na proces podejmowania decyzji refundacyjnych w poszczególnych krajach.

2.1.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu *Richardson 2009*.

Tabela 6.
Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
<i>Richardson 2009 (IIIC)</i>	Defibrotyd +BSC	Defibrotyd 25 mg/kg/dobę w 4 dawkach po 6,25 mg/kg. Brak informacji o zakresie zastosowanego BSC.	W infuzji dożyłnej podawany 4 razy na dobę	Min. 21 dni
	HC czyli BSC	W ramach historycznej grupy kontrolnej stosowano najlepsze leczenie objawowe, które uznano za porównywalne do BSC wykorzystanego w grupie defibrotynu.		

Średnia czasu leczenia defibrotynem wynosiła 23,3 dni. Mediana dawki defibrotynu wynosiła 19 mg/kg/dobę.

2.1.4. Skuteczność kliniczna

W analizowanym badaniu *Richardson 2009 (DEF + BSC vs BSC)* skuteczność kliniczną ocenianej interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR) po upływie 100 dni po HSCT (d+100);
- współczynnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie (d+100);
- CR po upływie 180 dni po przeszczepie (d+180);
- współczynnik przeżycia po upływie 180 dni po przeszczepie (d+180).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinię ekspertów medycznych oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF 25 mg/kg/d vs HC czyli BSC (*Richardson 2009*)

Punkt końcowy	<i>Richardson 2009 (IIIC)</i>	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie		
Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia: zanotowano spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza <2 mg/dl oraz ustąpienie objawów MOF w postaci dysfunkcji nerek i/lub płuc. CR obserwowana po upływie 100 dni po HSCT (d+100) i po upływie 180 dni po przeszczepie (d+180) Populacja ITT (d+100 i d+180) Populacja PP (d+100)	n (%), p-value
Analiza przeżycia		
Współczynnik przeżycia	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 100 dni (d+100) i co najmniej 180 dni po przeszczepie (d+180) Populacja ITT (d+100 i d+180) Populacja PP (d+100)	n (%), p-value

Analiza skuteczności dla obu ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona na populacji ITT (*intention-to treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji oraz populacji PP (*per protocol*) – jedynie dla d+100.

2.1.4.1. Całkowita odpowiedź na leczenie (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie, dzień +100) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009)

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n (%)	p*	NNT*^
Richardson 2009 (IIIC)	ITT	DEF+BSC	102	24 (23,5)	0,0131	7
		BSC	32	3 (9,4)		
	PP	DEF+BSC	61	18* (29,5)	0,0020	-
		BSC	32	3* (9,4)		

*oszacowane przez autorów badania. Wyniki zostały potwierdzone w [redacted] (w maju 2015, wydano pozytywną rekomendację do stosowania w ocenianej populacji, defibrotytu [redacted] w oparciu o tę submisję) oraz zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego Defitelio®, stanowiąc zarazem podstawę rejestracji ocenianego leku. Wyniki przedstawione powyżej uzyskano przy użyciu *Propensity Score Analysis*, którą stosuje się w przypadku badań nierandomizowanych aby zniwelować efekt wpływu nielosowego doboru do grupy eksperymentalnej i kontrolnej (w tym przypadku BSC jako historyczna grupa kontrolna). Metoda ta zakłada wykorzystanie dodatkowych zmiennych towarzyszących (w przypadku badania Richardson 2009 były to: konieczność przeprowadzania mechanicznej wentylacji płuc i/lub dializ na początku badania, \leq lub $>$ 16 lat w momencie przeprowadzenia przeszczepu HSCT, przeszczep allogeniczny, wcześniej przeprowadzone przeszczepie SCT) w celu wyrównania różnic pomiędzy grupami. Obliczono wskaźnik skłonności (*propensity score*) przy użyciu standardowych metod regresji logistycznej. Obliczenia wykonano w oparciu o szczegółowe dane dla każdego pacjenta w obu grupach uwzględniając 4 zmienne wyjściowe. Metoda ta jest opisywana w *Cochrane Handbook* [http://handbook.cochrane.org/chapter_13/13_6_2_1_controlling_for_confounding.htm]

*^zaczepnięto z posteru Richardson 2014 [2]

W oparciu o wyniki zaczerpnięte z publikacji autorów badania, całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano w sposób statystycznie istotny częściej w grupie pacjentów leczonych defibrotidem aniżeli w historycznej grupie kontrolnej leczonej BSC ($p = 0,0131$ dla populacji ITT oraz $p = 0,002$ dla populacji PP).

NNT wskazuje natomiast, iż liczba pacjentów, u których należy stosować DEF, aby uzyskać 1 dodatkowy przypadek całkowitej odpowiedzi na leczenie jest równa 7.

2.1.4.1. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009)

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n (%)	p*	NNT*^
Richardson 2009 (IIIC)	ITT	DEF+BSC	102	39 (38,2)	0,0341	8
		BSC	32	8 (25,0)		
	PP	DEF+BSC	61	31 (50)	0,0005	-
		BSC	24	8 (25)		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

*oszacowane przez autorów badania. przy użyciu Propensity Score Analysis,

*^zaczepnięte z posteru Richardson 2014 [2]

W oparciu o wyniki zaczerpnięte z publikacji autorów badania, pacjenci przeżywali ponad 100 dni po przeszczepie istotnie częściej w grupie leczonej defibrotydem aniżeli w historycznej grupie kontrolnej leczonej BSC ($p = 0,0341$ dla populacji ITT oraz $p = 0,0005$ dla populacji PP). NNT wskazuje natomiast, iż liczba pacjentów, u których należy stosować DEF, aby uniknąć jednego przypadku zgonu wynosi 8. Zasadne zatem jest stwierdzenie, iż defibrotyd stanowi terapię ratującą życie w grupie pacjentów z sVOD po HSCT. Wyniki dotyczące przeżycia pacjentów stanowiły jeden z kluczowych dowodów naukowych istotny w procesie rejestracji ocenianej substancji i zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego Defitelio®.

2.1.4.2. Całkowita odpowiedź na leczenie (dzień +180)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie, dzień +180) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████)

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n (%)
Richardson 2009 (IIIC)	ITT	DEF+BSC	████████	████████

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

Odsetek wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie w ciągu 180 dni jest analogiczny do wyniku dla punktu końcowego CR d+100. I na 4 pacjentów leczonych DEF uzyskuje CR d+180.

2.1.4.3. Współczynnik przeżycia po upływie 180 dni (d+180)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (przeżycie dzień +180) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 180 dni po przeszczepie; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████)

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n (%)	p
Richardson 2009 (IIIC)	ITT	████████	████	████	████
		████	████	████	

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

W oparciu o wyniki zaczerpnięte z publikacji autorów badania, pacjenci przeżywali ponad 180 dni po przeszczepie częściej w grupie leczonej defibrotydem aniżeli w historycznej grupie kontrolnej leczonej BSC. Różnica pomiędzy grupami jest nieistotna statystycznie (████████).

2.1.5. Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu klinicznym Richardson 2009 analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa ocenianej interwencji (DEF), takie jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna;
- zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4/5;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania;

- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- najczęściej notowane zdarzenia niepożądane (>20% w jednym z ramion);
- najczęściej notowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- zgony.

Okres obserwacji w badaniu Richardson 2009 wynosił 100 dni (d+100).

2.1.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu Richardson 2009 ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Richardson 2009 (IIIC)	DEF+BSC	████	████
	BSC	████	████

Odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem, których wystąpienie zanotowano w trakcie badania Richardson 2009, jest bardzo podobny w obu grupach.

Nie przeprowadzono obliczeń statystycznych (w postaci ilorazu szans) dla ocenianego punktu końcowego, ponieważ dane pochodzą z badania nierandomizowanego, gdzie podział pacjentów na grupy był nielosowy, dodatkowo dane dla jednego z ramion tj. BSC miały charakter historyczny. Nie było możliwe także przeprowadzenie obliczeń metodą *Propensity Score Analysis* (zastosowaną przez autorów badania w przypadku kluczowych punktów z zakresu oceny skuteczności leczenia) z powodu braku danych z poziomu pacjenta).

2.1.5.2. Poważne zdarzenia niepożądane

W badaniu Richardson 2009 ocenie poddano częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Richardson 2009 (IIIC)	DEF+BSC	████	████
	BSC	████	████

2.1.5.3. Poważne zdarzenia niepożądane, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna

W badaniu Richardson 2009 ocenie poddano częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych indukowanych w sposób prawdopodobny lub pewny przez zastosowane leczenie. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; DEF 25 mg/kg/d (Richardson 2009, ██████████)

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)
---------	-----------------------	-------------	---	-------

2.1.5.6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania

W badaniu *Richardson 2009* ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (*Richardson 2009*, ██████████)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Richardson 2009 (IIIC)</i>	DEF+BSC	██████	██████
	BSC	██████	██████

2.1.5.7. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu *Richardson 2009* ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (*Richardson 2009*, ██████████)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Richardson 2009 (IIIC)</i>	DEF+BSC	██████	██████
	BSC	██████	██████

Odsetek zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu jest wyższy w historycznej grupie kontrolnej leczonej BSC. Różnice pomiędzy grupami są niewielkie i z dużą dozą prawdopodobieństwa można stwierdzić, że nie są znamienne klinicznie.

Nie przeprowadzono obliczeń statystycznych (w postaci ilorazu szans) dla ocenianego punktu końcowego, ponieważ dane pochodzą z badania nierandomizowanego, gdzie podział pacjentów na grupy był nielosowy, dodatkowo dane dla jednego z ramion tj. BSC miały charakter historyczny. Nie było możliwe także przeprowadzenie obliczeń metodą *Propensity Score Analysis* (zastosowanych przez autorów badania w przypadku kluczowych punktów z zakresu oceny skuteczności leczenia) z powodu braku danych z poziomu pacjenta.

2.1.5.8. Najczęściej notowane zdarzenia niepożądane

W badaniu *Richardson 2009* ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych (>20% w jednym z ramion). Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (*Richardson 2009*, *Richardson 2014_poster 2469*, ██████████)

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)
<i>Richardson 2009 (IIC)</i>	██████████	██████████	██████	██████
		██████████	██████	██████
	Niedociśnienie	DEF+BSC	102	40 (39)
		BSC	32	16 (50)
	Biegunka	DEF+BSC	102	25 (25)
		BSC	32	13 (41)
Wymioty	DEF+BSC	102	21 (21)	

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)
		BSC	32	8 (25)
	Nudności	DEF+BSC	102	15 (15)
		BSC	32	10 (31)
	Gorączka	DEF+BSC	102	15 (15)
		BSC	32	11 (34)
	Tachykardia	DEF+BSC	102	10 (10)
		BSC	32	14 (44)
	Niepokój	DEF+BSC	102	11 (11)
		BSC	32	9 (28)
	Wysypka	DEF+BSC	102	10 (10)
		BSC	32	8 (25)
	Obrzęk uogólniony	DEF+BSC	102	8 (8)
		BSC	32	8 (25)
	Wybroczyny	DEF+BSC	102	6 (6)
		BSC	32	9 (28)
	Pęcherze	DEF+BSC	102	6 (6)
		BSC	32	8 (25)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

W przypadku wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych odsetek ich wystąpienia był większy w grupie leczonej BSC. Największe różnice na korzyść ocenianej interwencji zanotowano w przypadku: gorączki, tachykardii, niepokoju, obrzęku uogólnionego, wybroczyn oraz pęcherzy.

Nie przeprowadzono obliczeń statystycznych (w postaci ilorazu szans) dla ocenianego punktu końcowego, ponieważ dane pochodzą z badania nierandomizowanego, gdzie podział pacjentów na grupy był nielosowy, dodatkowo dane dla jednego z ramion tj. BSC miały charakter historyczny. Nie było możliwe także przeprowadzenie obliczeń metodą *Propensity Score Analysis* (zastosowaną przez autorów badania w przypadku kluczowych punktów z zakresu oceny skuteczności leczenia) z powodu braku danych z poziomu pacjenta.

2.1.5.9. Najczęściej notowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu *Richardson 2009* ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ($\geq 2\%$ w jednym z ramion). Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; DEF 25 mg/kg/d (*Richardson 2009*, ██████████)

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)
<i>Richardson 2009</i> (IIIC)	██████████			████
	████████████████████			████
	████████████████████	████	████	████
	██████████			████
	██████████			████

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)

2.1.5.10. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

W badaniu Richardson 2009 podano także liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania z powodu AEs oraz AEs związanych z leczeniem; DEF 25 mg/kg/d (Richardson 2009, ████████)

Badanie	Zdarzenie niepożądane	N	n (%)
AEs prowadzące do utraty z badania ogółem			

Richardson 2009 (IIIC)

2.1.5.11. Zgony

W badaniu Richardson 2009 ocenie poddano częstość występowania zgonów (wraz z podaniem przyczyny). Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Liczby i odsetki przypadków zgonów; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████)

Badanie	Przyczyna zgonu	Interwencja	N	n (%)
Richardson 2009 (IIIC)	██████████	██████████	██	██
		██	█	██
	██████████	██████████	██	██
		██	█	█
	██████	██████████	██	██
		██	█	██
	██████████	██████████	██	██
		██	█	██
	██████	██████████	██	██
		██	█	██
	██████████	██████████	██	██
		██	█	██
	██████████	██████████	██	██
		██	█	██
	██████████	██████████	██	██
		██	█	██
	██████████	██████████	██	██
		██	█	██
	██████████	██████████	██	██
		██	█	██

Badanie	Przyczyna zgonu	Interwencja	N	n (%)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

Najczęstszymi przyczynami zgonu w obu grupach były: progresja VOD/MOF, infekcja oraz nowotwór złośliwy. Różnice pomiędzy grupami były niewielkie. Nie przeprowadzono obliczeń statystycznych (w postaci ilorazu szans) dla ocenianego punktu końcowego, ponieważ dane pochodzą z badania nierandomizowanego, gdzie podział pacjentów na grupy był nielosowy, dodatkowo dane dla jednego z ramion tj. BSC miały charakter historyczny. Nie było możliwe także przeprowadzenie obliczeń metodą *Propensity Score Analysis* (zastosowaną przez autorów badania w przypadku kluczowych punktów z zakresu oceny skuteczności leczenia) z powodu braku danych z poziomu pacjenta.

2.2. Ocena efektywności klinicznej defibrotynu (dane nieporównawcze)

2.2.1. Richardson 2010

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania Richardson 2010.

Tabela 23. Charakterystyka badania

Badanie	Richardson 2010 (IIA)	
Ocena w skali Jadad	2/5	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (6), USA	
Metodyka	typ badania	badanie randomizowane fazy II, <i>dose-finding</i>
	randomizacja	Zastosowano, ze stratyfikacją; warstwy: wykorzystanie cyklofosfamidu w kondycjonowaniu, wiek (dorośli ≥ 18 lat, dzieci < 18 lat)
	zaślepienie	brak (<i>open-label</i>)
	hipoteza badawcza	Nie określono. Celem badania były: <ul style="list-style-type: none"> Ocena wskaźnika całkowitej odpowiedzi na leczenie defibrotynem w dawce 25 lub 40 mg/kg/dzień u pacjentów z ciężką postacią VOD; Oszacowanie profilu bezpieczeństwa dla defibrotynu;

Badanie	Richardson 2010 (IIA)
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Oszacowanie odpowiedniej dawki leku, która będzie stosowana w kolejnych badaniach klinicznych dla VOD. <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) - definiowana jako spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl, ustąpienie objawów MOF; Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100); <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo i tolerancja: <ul style="list-style-type: none"> ✓ przewidywane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku; ✓ zdarzenia niepożądane; ✓ ciężkie zdarzenia niepożądane; ✓ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ✓ utrata pacjentów z badania. Poziom PAI-I; Korelacja między dawką defibrotynu a CR, śmiertelnością (d+100) i/lub poziomem PAI-I.
Utrata z badania	<p>Łącznie 10 pacjentów w obu ramionach. Powodem zakończenia udziału w badaniu były: alternatywna diagnoza (2), progresja VOD/MOF i zgon (5), krwawienia (1), inne (2)</p> <p>Powodem ukończenia leczenia były: rozwój VOD wg kryteriów zdefiniowanych w protokole (33% vs 30%), progresja VOD (15% vs 19%), zgon (13% vs 16%), rezygnacja pacjenta z udziału w badaniu (12% vs 11%), wycofanie z opieki (13% vs 9%), alternatywna diagnoza (5% vs 3%), zdarzenia niepożądane (8% vs 12%).</p>
Źródła finansowania	Gentium SpA, (Orphan Drug Products Grant FD-R-001667) oraz Richard Corman Multiple Myeloma Research Fund
Publikacje do badania	Richardson 2010
Komentarz	Badanie przeprowadzono w USA w latach 2000 - 2006

2.2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 24. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Richardson 2010 (IIA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci oraz populacja pediatryczna z kliniczną diagnozą VOD zdefiniowaną jako: żółtaczką (poziom całkowitej bilirubiny w osoczu ≥ 2 mg/dl) oraz co najmniej 2 z następujących dodatkowych objawów: wodobrzusze, przyrost masy ciała > 5%, hepatomegalia, ból w prawym nadbrzuszu. Objawy wystąpiły do 35 dnia po przeszczepie HSCT; Pacjenci z żółtaczką, odwróconym przepływem krwi w naczyniach żylnych wątroby (stwierdzonym badaniem ultrasonograficznym wykorzystującym efekt Dopplera) oraz jednym z wymienionych pow. dodatkowych objawów; Pacjenci nie spełniający wszystkich klinicznych objawów VOD ale posiadający dodatni wynik biopsji wątroby, która wskazuje na wystąpienie choroby wenookluzyjnej żył wątroby; Rozpoznanie ciężkiej postaci VOD przeprowadzono w oparciu o wystąpienie niewydolności wielonarządowej (MOF*) lub spełnienie kryterium Bearman'a ($\geq 30\%$ ryzyka rozwoju sVOD**).
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane, poważne krwawienia; niestabilność hemodynamiczna; choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi o nasileniu B-D⁺; intubacja z powodu udokumentowanej choroby płuc; neurotoksyczność w stopniu 4. (wg NCI CTC v2.0) (z wyjątkiem splątania i delirium) wcześniejsza lub planowana terapia t-PA; jednoczesne leczenie heparyną i innymi antykoagulantami, antytrombiną III lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, ursodiolem.

*definiowane jako pojawienie się dysfunkcji w obrębie co najmniej 2 układów/narządów: (1) nerek – poziom kreatyniny przekraczające normę ≥ 2 razy lub ≥ 2 razy mniejsze niż wartości referencyjne lub klirens kreatyniny lub współczynnik filtracji kłębuszkowej $\leq 50\%$ lub konieczność przeprowadzania dializ; (2) płuc – natlenienie $\leq 90\%$ i/lub konieczność mechanicznej wentylacji płuc nie wynikająca z innych przyczyn; (3) ośrodkowego układu nerwowego: splątanie, senność i/lub delirium występujące bez innej przyczyny;

**oceniane na podstawie czynników predysponujących do rozwoju ciężkiej postaci VOD tj. wzrostu poziomu całkowitej bilirubiny w osoczu oraz przyrostu masy ciała w okresie 1-2 tygodni po przeszczepie;

^ocena nasilenia według *International Bone Marrow Transplant Registry Severity Index*.

Randomizacją objęto 151 pacjentów z czego 149 otrzymało co najmniej jedną dawkę defibrotynu. Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Cecha populacji	Richardson 2010 (IIA)		
	DEF 25 mg/kg/d	DEF 40 mg/kg/d [^]	
Liczba pacjentów, N	75	74	
Wiek, średnia w latach (zakres)	32 (0-61)	34 (0-63)	
Rasa kaukaska, n (%)	61* (81)	57* (77)	
Populacja pediatryczna <18 lat, n (%)	23 (31)	25 (34)	
Dorośli ≥ 18 lat, n (%)	52 (69)	49 (66)	
Płeć męska, n (%)	41 (55)	44 (59)	
Płeć żeńska, n (%)	34 (45)	30 (41)	
Mediana masy ciała, kg (zakres)	65,9 (7-126)	65,6 (4-111)	
Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group, n (%)	≤ 2	9 (12)	5 (7)
	3	27 (36)	28 (38)
	4	17 (23)	20 (27)
	nieznany	22 (29)	21 (28)
Pierwotna diagnoza, n (%)	Ostra białaczka szpikowa	18 (24)	29 (39)
	Ostra białaczka limfoblastyczna	11 (15)	4 (5)
	Przewlekła białaczka szpikowa	6 (8)	4 (5)
	Inne białaczki	1 (1)	0 (0)
	Syndrom mielodysplastyczny	10 (13)	4 (5)
	Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphoma)	10 (13)	9 (12)
	Chłoniak Hodgkina	3 (4)	6 (8)
	Szpiczak mnogi	1 (1)	0 (0)
	Anemia aplastyczna	1 (1)	1 (1)
	Neuroblastoma	2 (3)	3 (4)
	Niedobór odporności	3 (4)	0 (0)
	Inne	9 (12)	14 (19)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Cyklofosfamid	61 (81)	58 (78)
	Busulfan	32 (43)	31 (42)
	Karmustyna	0 (0)	4 (5)

Cecha populacji	Richardson 2010 (IIA)	
	DEF 25 mg/kg/d	DEF 40 mg/kg/d [^]
Etopozyd	7 (9)	5 (7)
Melfalan	8 (11)	15 (20)
Radioterapia - TBI (ang. total body irradiation)	33 (44)	35 (47)
Cyklosporyna	38 (51)	35 (47)
Metotreksat	44 (59)	38 (51)
Sirolimus	13 (17)	14 (19)
Takrolimus	30 (40)	24 (32)
Gemtuzumab ozogamycyny	9 (12)	11 (15)
Liczba przeszczepów w historii choroby, n (%)	1	68 (91)
	2	5 (7)
	≥3	2 (3)
Typ przeszczepu, n (%)	autologiczny	8 (11)
	allogeniczny	67 (89)
Liczba dni po przeszczepie, mediana (zakres)	19 (6-48)	18 (0-60))

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

[^]ze względu na to, iż celem niniejszej analizy była ocena DEF vs BSC, dane dla DEF 40 mg/kg/d przedstawiono jedynie w celach poglądowych. Bezzasadne bowiem jest porównawcze zestawienie dwu dawek defibrotynu.

W badaniu *Richardson 2010* populacja leczona defibrotynem w dawce 25 mg/kg/d (*treatment population*) liczyła 75 pacjentów, natomiast populacja oceniana (*evaluable population*) 72 pacjentów. 3 pacjentów z tej grupy zakończyła udział w badaniu z powodu: progresji VOD/MOF lub zgonu (n=2) lub niepowodzenia terapii (n=1).

2.2.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu *Richardson 2010*.

Tabela 26. Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
Richardson 2010 (IIA)	defibrotyd	Dawka początkowa (dla obu ramion) 2,5 mg/kg m.c. co 6 godz. (dawka całkowita 10mg/kg). Kolejne dawki: DEF 25 mg/kg/d – 6,25 mg/kg m.c. co 6 godz. DEF 40 mg/kg/d – 10 mg/kg m.c. co 6 godz.	W infuzji dożylniej (defibrotyd z 5% wodnym roztworem dekstrozy; końcowe stężenie max. 4 mg/ml)	Min. 14 dni lub do uzyskania CR, wystąpienia znacznej progresji VOD lub nieakceptowalnej toksyczności ^{*^}

*w postaci nawracających AEs stopnia 3 lub 4 rozważanych jako prawdopodobnie związane z leczeniem defibrotynem
[^]rzeczywista długość trwania terapii w ramieniu DEF 25 mg/kg/d wynosiła: mediana 19 dni (zakres: 2-82 dni)

W czasie badania możliwe było przeprowadzanie transfuzji celem utrzymania liczby płytek krwi na poziomie $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$, hematokrytu $\geq 30\%$ (przeprowadzanie tych zabiegów nie było formalnie uznawane jako część badania), czasu protrombinowego $\leq 15\ \text{s}$ i poziomu fibrynogenu $\geq 150\ \text{mg/ml}$. W razie potrzeby stosowano także inne formy leczenia wspomagającego (podawanie niskich dawki dopaminy nie było zalecane z powodu ryzyka zalegania płynu w jamie otrzewnowej oraz zmniejszenia przepływu osocza przez nerki).

2.2.1.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym badaniu *Richardson 2010* skuteczność kliniczną ocenianej interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR) - definiowana jako spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl, ustąpienie objawów MOF;
- współczynnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinię eksperta medycznego oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

W badaniu *Richardson 2010* przedstawiono zestawienie wyników porównujących skuteczność obu dawek defibrotynu (25 mg/kg/d vs 40 mg/kg/d). W związku z tym, iż celem niniejszej analizy jest ocena efektywności leczenia DEF w dawce 25 mg/kg/d (zgodna z ChPL) w porównaniu z BSC oraz przedstawienie danych z badań jednoramiennych, zdecydowano o zaprezentowaniu wyników jedynie dla ramienia, w którym dawkowanie było zgodne z rejestracyjnym (tj. 25 mg/kg/d).

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF 25 mg/kg/d (*Richardson 2010*)

Punkt końcowy	Richardson 2010 (IIA)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie		
Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia: zanotowano spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza <2 mg/dl oraz ustąpienie objawów MOF Populacja ITT	n (%)
Analiza przeżycia		
Przeżycie, dzień + 100	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli po upływie 100 dni po przeszczepie	n (%)

Wszyscy pacjenci objęci randomizacją, którzy otrzymali ≥ 3 dawki defibrotynu włączono do analizy przeżycia i oceny odpowiedzi na leczenie.

Analiza skuteczności dla ww. punktów końcowych była przeprowadzona na populacji ocenianej (*evaluable population*). Populacja ITT (*intention-to treat*) nie została zachowana.

2.2.1.3.1. Całkowita odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF 25 mg/kg/d (*Richardson 2010*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Richardson 2010</i> (II A)	DEF 25 mg/kg/d	Ogółem	
		72	35 (49)
		Dorośli	

Badanie	Interwencja	N	n (%)
		49	19 (39)
Populacja pediatryczna			
		23	16 (70)
Populacja pacjentów leczonych wcześniej sirolimusem/takrolimusem			
		28	12 (43)
Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej sirolimusem/takrolimusem			
		44	23 (52)
Populacja pacjentów leczonych wcześniej gemtuzumabem ozogamicyny			
		8	5 (63)
Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej gemtuzumabem ozogamicyny			
		64	30 (47)

2.2.1.3.2. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (przeżycie dzień +100) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF 25 mg/kg/d (Richardson 2010)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
			Ogółem
		75	33 (44)
			Dorośli
		52	17 (33)
			Populacja pediatryczna
		23	16 (70)
			Populacja pacjentów leczonych wcześniej sirolimusem/takrolimusem
<i>Richardson 2010</i>	DEF 25 mg/kg/d	31	9 (29)
<i>(II A)</i>			Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej sirolimusem/takrolimusem
		44	24 (55)
			Populacja pacjentów leczonych wcześniej gemtuzumabem
		9	5 (56)
			Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej gemtuzumabem
		66	28 (42)

2.2.1.4. Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu klinicznym *Richardson 2010* analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa ocenianej interwencji (DEF), takie jak:

- przewidywane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku;
- zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- utrata pacjentów z badania.

Okres obserwacji w badaniu *Richardson 2010* wynosił 100 dni (d+100).

W publikacji do próby klinicznej *Richardson 2010* przedstawiono zestawienie wyników porównujących bezpieczeństwo obu dawek defibrotynu (25 mg/kg/d vs 40 mg/kg/d). W związku z tym, iż celem niniejszej analizy jest ocena efektywności leczenia DEF w dawce 25 mg/kg/d (zgodna z ChPL) w porównaniu z BSC oraz przedstawienie danych z badań jednoramiennych, zdecydowano o zaprezentowaniu wyników jedynie dla ramienia, w którym dawkowanie było zgodne z rejestracyjnym (tj. 25 mg/kg/d).

Wszyscy pacjenci objęci randomizacją, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę defibrotynu włączono do oceny bezpieczeństwa.

2.2.1.4.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Richardson 2010* ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; DEF 25 mg/kg/d (*Richardson 2010*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
			Ogółem
			71 (95)
			Stopień 3-4
			64 (85)
			Stopień 5
			12 (16)
			Najczęściej notowane AEs w stopniu 3-5
			Niewydolność nerek 19 (25)
			Niedociśnienie 20 (27)
			Hipoksja 13 (17)
			Inne zaburzenia układu oddechowego 16 (21)
			AEs związane z leczeniem
			Ogółem 5 (7)
			Stopień 3-4 2 (3)
			Stopień 5 0 (0)
			Krwawienia związane z leczeniem
			Ogółem 0 (0)
			Stopień 3-4 0 (0)
			Stopień 5 0 (0)
			Przewidywane AEs
<i>Richardson 2010 (II A)</i>	DEF 25 mg/kg/d	75	

Badanie	Interwencja	N	n (%)
			Ogółem 56 (75)
			Stopień 3-4 38 (51)
			Stopień 5 1 (1)

2.2.1.4.2. Utrata pacjentów z badania

W badaniu *Richardson 2010* podano także liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania wraz z przyczyną utraty; DEF 25 mg/kg/d (*Richardson 2010*)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)
<i>Richardson 2010 (II A)</i>	DEF 25 mg/kg/d	75	Rozwój VOD wg kryteriów zdefiniowanych w protokole
			25 (33)
			Progresja VOD
			11 (15)
			Zgon
			10 (13)
			Rezygnacja pacjenta z udziału w badaniu
			9 (12)
			Wycofanie z opieki
			10 (13)
			Alternatywna diagnoza
			4 (5)
Zdarzenia niepożądane ogółem			
6 (8)			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			
2 (3)			

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

2.2.2. Richardson 2002

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Richardson 2002*.

Tabela 32. Charakterystyka badania

Badanie	Richardson 2002 (IVC)
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (brak informacji o liczbie ośrodków)
Metodyka	typ badania Analiza retrospektywna* i prospektywna*, <i>Investigational New Drug Study</i>
	randomizacja brak
	zaślepienie brak

Badanie	Richardson 2002 (IVC)
hipoteza badawcza	Nie dotyczy. Celem badania był raport ze stosowania defibrotynu w ramach CUP.
Oceniane punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź na leczenie (CR) definiowana jako spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl, oraz zmniejszenie objawów związanych z VOD i MOF; wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie (d+100); <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ✓ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku; ✓ zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia wg CTCAE, wersja 3; Poziom PAI-I oraz kreatyniny.
Utrata z badania	Żaden z pacjentów nie został utracony z badania
Źródła finansowania	Brak informacji
Publikacje do badania	Richardson 2002 i Richardson 1998
Komentarz	Badanie przeprowadzono w USA w latach 1995 - 2001

*dane o 19 pacjentach zebrano retrospektywnie [Richardson 1998] a 69 prospektywnie [Richardson 2002], łączne wyniki przedstawiono w badaniu Richardson 2002

2.2.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 33. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Richardson 2002 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z kliniczną diagnozą VOD zdefiniowaną jako: żółtaczka (poziom całkowitej bilirubiny w osoczu ≥ 2 mg/dl, hepatomegalia i/lub ból w prawym kwadrancie (RUQ) przyrost masy ciała o > 5%, z lub bez wodobrzusza; pacjenci spełniający tylko 2 z wymienionych objawów ale posiadający dodatni wynik biopsji wątroby, która wskazuje na wystąpienie VOD; pacjenci mający $\geq 30\%$ ryzyko rozwoju ostrej postaci VOD według modelu Bearman'a; pacjenci, u których VOD pojawiła się po 16 dniu od HSCT i/lub w ramach kondycjonowania przyjęli wysoką dawkę: cyklofosfamidu/TBIm busulfanu z cyklofosfamidem lub cyklofosfamidu/ etopozydu/ karmustyny; VOD jako główny problem kliniczny z rozwiniętą niewydolnością wielonarządową (MOF) definiowaną jako: dysfunkcje wątroby i konieczność podawania tlenu (saturacja < 90% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym) i /lub zależność od respiratora i/lub niewydolność nerek i/lub encefalopatia; pacjenci poddani nieudanej terapii t-PA i heparyną; pacjenci z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi jeśli biopsja wątroby potwierdziła VOD.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane, ostre krwawienia; niestabilność hemodynamiczna; równoczesna terapia t-PA, warfaryną lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania Richardson 2002 (IVC)

Cecha populacji	DEF
Liczba pacjentów, N	88
Wiek w latach, n (%)	Mediana (zakres) 35 (8 m-cy – 62 lata)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

	< 18 lat	29 (33)*
	≥ 18 lat	59 (67)*
Płeć, n (%)	żeńską	41 (47)*
	męską	47 (53)*
Diagnoza (przyczyna przeszczepu), n (%)	brak nowotworów	8 (9)*
	nowotwory hematologiczne	63 (72)*
	nowotwory niehematologiczne	17 (19)*
Typ przeszczepu, n (%)	autologiczny	28 (32)*
	allogeniczny	60 (68)*
Liczba przeszczepów szpiku kostnego, n (%)	>1	14 (16)*
	1	74 (84)*
Ocena poziomu AST przed kondycjonowaniem, n (%)	tak	19 (22)*
	nie	69 (78)*
Warunki kondycjonowania		
Cyklofosfamid, n (%)	tak	66 (75)*
	nie	22 (25)*
Busulfan, n (%)	tak	47 (53)*
	nie	41 (47)*
TBI, n (%)	tak	29 (33)*
	nie	59 (67)*
Charakterystyka VOD		
Ból w prawym kwadrancie brzucha, n (%)	tak	70 (80)*
	nie	18 (20)*
Hepatomegalia, n (%)	tak	64 (73)*
	nie	24 (27)*
Przepływ krwi w naczyniach wątroby, n (%)	prawidłowy	57 (65)*
	niewłaściwy	31 (35)*
Wodobrzusze, n (%)	tak	74 (84)*
	nie	14 (16)*
Wcześniejsza terapia t-PA/heparyna, n (%)	tak	14 (16)*
	nie	74 (84)*
Zaburzony poziom kreatyniny, n (%)	tak	65 (74)*
	nie	23 (26)*
Dodatkowe zapotrzebowanie na tlen, n (%)	tak	64 (73)*
	nie	24 (27)*
Encefalopatia, n (%)	tak	32 (36)*
	nie	56 (64)*
Liczba układów z dysfunkcją w MOF	≤2	30 (34)*

(wątroba, nerki, ukł. oddechowy, OUN), n (%)	>2	58 (66)*
--	----	----------

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

2.2.2.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu *Richardson 2002*.

Tabela 35. Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
<i>Richardson 2002 (IVC)</i>	defibrotyd	Początkowo 10 mg/kg/d, co 2-4 dni zwiększano dawkę, dochodząc do dawki maksymalnej 60 mg/kg/d w zależności od odpowiedzi i tolerancji pacjentów na lek. Defibrotyd podawano w 4 podzielonych dawkach na dobę.	W 2-godzinnej infuzji dożylniej (defibrotyd z 5% wodnym roztworem dekstrozy; końcowe stężenie max. 4 mg/ml)	Min. 14 dni lub do uzyskania CR lub wystąpienia znacznej progresji VOD, nieakceptowalnej toksyczności

Mediana czasu terapii defibrotylem wynosiła 15 dni (zakres: 1-139 dni).

W czasie badania możliwe było przeprowadzanie transfuzji by utrzymać objętość osocza na poziomie ≥ 20 000/ μ l i hematokryt $\geq 30\%$, czas protrombinowy ≤ 15 s i fibrynogen ≥ 150 mg/ml. Wystąpienie potencjalnych skutków ubocznych było na bieżąco monitorowane podczas podawania leku.

2.2.2.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym badaniu *Richardson 2002* skuteczność kliniczną ocenianej interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR) po upływie 100 dni po HSCT (d+100);
- współczynnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie (d+100);

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinię eksperta medycznego oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (*Richardson 2002*)

Punkt końcowy	<i>Richardson 2002 (IVC)</i>	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie		
Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia: zanotowano spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl, oraz zmniejszenie nasilenia objawów związanych z VOD oraz ustąpienia MOF.	n (%)
Analiza przeżycia		
Współczynnik przeżycia	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 100 dni (d+100)	n (%)

2.2.2.3.1. Całkowita odpowiedź na leczenie (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (Richardson 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	95% CI
Richardson 2002 (IVC)	DEF	88	32 (36)	26-47%

CR raportowano najczęściej wśród pacjentów, którym defibrotyd podawano w dawce 20-40 mg/kg/d. W 2 przypadkach całkowitą odpowiedź na leczenie zanotowano u pacjentów leczonych inną dawką DEF, tj. 10 mg/kg/d i 60 mg/kg/d.

2.2.2.3.2. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (przeżycie dzień +100) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Richardson 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	95% CI
Richardson 2002 (IVC)	DEF	88	31 (35)	25-46%

2.2.2.4. Bezpieczeństwo

W próbie klinicznej Richardson 2002 wyniki bezpieczeństwa leczenia defibrotylem w analizowanym wskazaniu przedstawiono jedynie w sposób opisowy.

Wszyscy pacjenci objęci leczeniem w ramach uwzględnionego w niniejszej analizie badania z powodu rozpoznanej trombocytopenii (zdefiniowanej jako liczba płytek krwi na poziomie $\leq 20 \times 10^9/l$) byli uzależnieni od przetoczeń płytek krwi.

W trakcie trwania badania nie odnotowano nasilenia krwawień oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. związanych z podawaniem defibrotyledu.

Raportowano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1-2), w postaci: nudności, przemijającego niedociśnienia skurczowego, gorączki, skurczy brzucha, objawów naczynioruchowych (np. uderzenia gorąca).

Jeden pacjent, który otrzymywał leczenie przez 1 dzień, zmarł z powodu neurotoksyczności na skutek wcześniejszej zastosowanego schematu kondycjonowania.

Nie odnotowano zgonów z powodu VOD lub toksyczności związanej z leczeniem w ciągu 134 dni. Przyczyną zgonów, które wystąpiły po 134 dniu po przeszczepie był najczęściej nawrót choroby.

2.2.3. Richardson 2013, Richardson 2014 i Richardson 2015

W 2007 roku, defibrotyd został dopuszczony do użycia w USA na specjalnych warunkach, w ramach programu T-IND (*ang. Treatment Investigational New Drug*). Celem badania było uzyskanie dodatkowych informacji

dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności defibrotynu dla większej populacji pacjentów. W badaniu oprócz pacjentów chorych na postać ciężką VOD po HSCT związaną z wystąpieniem niewydolności wielonarządowej (MOF), uwzględniono pacjentów z łagodniejszą postacią tej choroby (brak MOF) jak i pacjentów, u których VOD rozwinęła się na skutek inny niż HSCT (*non-HSCT*). Badanie jest obecnie prowadzone w 105 ośrodkach w USA, a jego zakończenie jest przewidziane na grudzień 2015. Szacuje się, że weźmie w nim udział ok. 1000 pacjentów. Wyniki badania są na bieżąco aktualizowane i prezentowane na corocznych spotkaniach *American Society of Hematology (ASH)*, począwszy od roku 2010. W niniejszej analizie uwzględniono najbardziej aktualne wyniki dotyczące skuteczności klinicznej defibrotynu – *Richardson 2013_abstrakt* (470 pacjentów włączonych do badania w latach 2007 -2012) i *Richardson 2015_abstrakt O127* oraz bezpieczeństwa stosowania defibrotynu – *Richardson 2014_poster 2470* (612 pacjentów włączonych do badania w latach 2007 -2013). Dodatkowo uwzględniono także dane o skuteczności pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego, w którym wyszczególniono subpopulację z sVOD (212 pacjentów).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Richardson 2013* i *Richardson 2014*.

Tabela 39. Charakterystyka badania

Badanie	<i>Richardson 2013_abstrakt (IVC)</i>	<i>Richardson 2014_poster 2470 (IVC)</i>	<i>Richardson 2015_abstrakt (IVC)</i>
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)		
Liczba ośrodków	75	86	brak danych
typ badania	Prospektywne, fazy II, jednoramienne, w ramach protokołu badania nowego leku (T-IND, ang. <i>Treatment Investigational New Drug Study</i>)		
randomizacja	brak		
zaślepienie	brak (<i>open-label</i>)		
Metodyka	Brak hipotezy badawczej; Celem badania jest uzyskanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności defibrotynu populacji pacjentów z VOD. W badaniu oprócz pacjentów sVOD po HSCT uwzględniono pacjentów z łagodniejszą postacią tej choroby (brak MOF) jak u pacjentów, u których VOD rozwinęła się na skutek inny niż HSCT.		
hipoteza badawcza			
Oceniane punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) obserwowana do 100 dnia po HSCT (d+100), definiowana jako spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl oraz ustąpienie objawów MOF w postaci przez dysfunkcji nerek i/lub płuc; Wskaźnik przeżycia po 100 dniu po przeszczepie; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (toksyczność leku oszacowana na podstawie <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0., CTCAE</i>); utrata pacjentów z badania.		
Utrata z badania	Brak danych	U 30,6% pacjentów wystąpiło ≥1 AE prowadzące do przerwania leczenia	Brak danych
Źródła finansowania	Jazz Pharmaceuticals		
Publikacje do badania	<i>Richardson 2013_abstrakt</i>	<i>Richardson 2014_poster 2470</i>	<i>Richardson 2015_abstrakt</i>
Komentarz	Wyniki zebrane w abstrakcie dotyczą danych pochodzących od pacjentów włączonych do badania pomiędzy grudniem 2007 a grudniem 2012 i	Wyniki zebrane na posterze dotyczą danych pochodzących od pacjentów włączonych do badania pomiędzy grudniem	Wyniki zebrane w abstrakcie dotyczą danych pochodzących od pacjentów włączonych do

Badanie	Richardson 2013_abstrakt (IVC)	Richardson 2014_poster 2470 (IVC)	Richardson 2015_abstrakt (IVC)
	odnoszą się głównie do skuteczności ale również bezpieczeństwa defibrotynu.	2007 a grudniem 2013. Są uzupełnieniem wcześniejszej analizy efektywności o rozbudowaną analizę bezpieczeństwa defibrotynu.	badania pomiędzy grudniem 2007 a grudniem 2013. Stanowią uzupełnieni wcześniejszej analizy skuteczności - przeżycie (w podziale na sVOD i VOD oraz po HSCT i po chemioterapii) i bezpieczeństwa (wyniki ogółem).

2.2.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 40. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Richardson 2013_abstrakt, Richardson 2014_poster 2470, Richardson 2015_abstrakt (IVC)
Kryteria włączenia	<p>Pacjenci z ciężką postacią VOD:</p> <ul style="list-style-type: none"> VOD potwierdzona diagnozą według kryteriów Baltimore: poziom całkowitej bilirubiny w osoczu ≥ 2 mg/dl oraz co najmniej 2 z następujących dodatkowych objawów: wodobrzusze, przyrost masy ciała $> 5\%$, hepatomegalia, ból w prawym nadbrzuszu. Objawy wystąpiły do 21 dnia po przeszczepie HSCT (lub chemioterapii - poszerzone kryteria; Obecność MOF, definiowana jako niewydolność płuc i/lub nerek; VOD potwierdzona pozytywnym wynikiem biopsji wątroby; <p>Pacjenci z inną niż ciężka postacią VOD (po HSCT lub chemioterapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> VOD potwierdzona diagnozą według zmodyfikowanych kryteriów Seattle: 2 z następujących objawów: poziom całkowitej bilirubiny w osoczu ≥ 2 mg/dl, wodobrzusze, przyrost masy ciała $> 2\%$, hepatomegalia, ból w prawym nadbrzuszu; Brak MOF.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Intensywne krwawienia o znaczeniu klinicznym; potrzeba zastosowania ≥ 2 środków w celu utrzymania prawidłowego ciśnienie krwi; stosowanie leków związanych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia krwotoków.

Szczegółowa charakterystyka pacjentów pod względem cech klinicznych (dla grupy 470 pacjentów) została opisana w abstrakcie *Richardson 2013*, natomiast dane demograficzne (dla większej grupy pacjentów: 670 i 641) zostały szerzej scharakteryzowane w kolejnym doniesieniu konferencyjnym *Richardson 2014_poster 2470* i *Richardson 2015_abstrakt*. Podsumowanie charakterystyki pacjentów przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 41. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Cecha populacji	Richardson 2013_abstrakt (IVC)	
	VOD (po HSCT)	VOD (non-HSCT)^
Liczba pacjentów, N	425	45
Wiek, mediana w latach (zakres)	15 (0,1-70)	8 (0,1-63)
Płeć męska (%)	55	53

Cecha populacji	Richardson 2013_abstrakt (IVC)	
	VOD (po HSCT)	VOD (non-HSCT)^
Allogeniczny HSCT n, (%)	376 (89)	Nie dotyczy
Kolejny przeszczep HSCT (%)	18	Nie dotyczy
Mediana czasu od HSCT/chemioterapii do rozwoju VOD, dni	15	14
Liczba pacjentów z sVOD, n (%)	284 (67)*	24* (53)
Pierwotna diagnoza		
AML (%)	29	22
ALL (%)	22	33
Inne (%)	6	-
Warunki kondycjonowania		
Cyklofosfamid, n (%)	(66)	(49)
Busulfan, n (%)	(50)	-
TBI, n (%)	(36)	-
Cytarabina, n (%)	-	(33)
Winkrystyna, n (%)	-	(44)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

^charakterystykę pacjentów z VOD non-HSCT przedstawiono jedynie w celach poglądowych. W związku z tym, iż celem niniejszej analizy jest ocena efektywności klinicznej defibrotynu u pacjentów z sVOD po przeszczepie, wyników dla VOD non-HSCT nie uwzględniono.

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania, poszerzona o dane demograficzne (Richardson 2014)

Cecha populacji		Richardson 2014_poster 2470 (IVC)
Liczba pacjentów, N		612^
Wiek, mediana w latach (zakres)		12 (0-69)
Wiek	< 1 miesiąca życia do 2 lat (%)	24,3
	>2-12 lat (%)	26,0
	>12-18 lat (%)	13,7
	>18-65 lat (%)	34,9
	>18-65 lat (%)	1,2
Płeć	Męska (%)	55,8
	Żeńska (%)	44,2
Rasa	Biała	65,6
	Iberyjska lub latynoska	14,6
	Czarna lub afroamerykanie	6,4
	Azjatycka	5,4
	Inna/nieznana	7,9

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

^utracono dane dotyczące 4 pacjentów, odsetki zostały oszacowane przez autorów badania w oparciu o liczbę 608 pacjentów

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania, poszerzona o dane demograficzne (Richardson 2015)

Cecha populacji		Richardson 2015_abstrakt (IVC)	
Liczba pacjentów, N		641 [^]	
Wiek	Dane dla populacji pediatricznej	0-23 miesięcy (%)	28
		2-11 lat	52
		12-16 lat	20
	Dane dla populacji ogółem	≤16 lat (%)	58
		>16lat (%)	42

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

[^]liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę defibrotynu, dane demograficzne dotyczą 636 pacjentów

2.2.3.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji opisaną w abstrakcie *Richardson 2013_abstrakt*, *Richardson 2014_poster 2470* i *Richardson 2015_abstrakt*.

Tabela 42. Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
<i>Richardson 2013_abstrakt</i> , <i>Richardson 2014_poster 2470</i> <i>Richardson 2015_abstrakt</i> (IVC)	defibrotyd	Defibrotyd w dawce 6,25mg/kg/ podawany 4 razy co 6 godz (25 mg/kg/d)	W infuzji dożylną o czasie trwania 2 godz.	Min. 21 dni

2.2.3.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym programie podawania defibrotynu T-IND, dla którego dane o skuteczności przedstawiono w abstraktach *Richardson 2013* oraz *Richardson 2015* wyniki oparto o poniższe punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR) po upływie 100 dni po HSCT (d+100) (*Richardson 2013*);
- współczynnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie (d+100) (*Richardson 2013* i *Richardson 2015*).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinię eksperta medycznego oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Richardson 2013_abstrakt, Richardson 2015_abstrakt)

Punkt końcowy	Richardson 2013_abstrakt, Richardson 2015_abstrakt* (IVC)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawiania wyników
Odpowiedź na leczenie		
Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia: zanotowano spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl, oraz ustąpienie MOF.	n (%)
Analiza przeżycia		

Punkt końcowy	Richardson 2013_abstrakt, Richardson 2015_abstrakt* (IVC)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Współczynnik przeżycia	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 100 dni (d+100)	n (%)

*w abstrakcie Richardson 2015 przedstawiono jedynie wyniki dla analizy przeżycia

2.2.3.3.1. Całkowita odpowiedź na leczenie (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (Richardson 2013_abstrakt)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Ogółem			
		425	123* (29)
Pacjenci, u których rozpoczęto leczenie DEF w ciągu >2 dni od rozpoznania VOD			
		425	106* (25)
Pacjenci, u których rozpoczęto leczenie DEF w ciągu ≤2 dni od rozpoznania VOD			
		425	166 (39)
Richardson 2013_abstrakt (IVC)	DEF	Populacja pediatryczna (≤16 r.ż.)	
		bd	bd (41)
		Dorośli	
		bd	bd (27)
Dane z ChPL	DEF	212^	51 (24)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

^wyszczególnieni pacjenci z sVOD

Autorzy badania Richardson 2013_abstrakt wykazali istotność statystyczną różnic pomiędzy odsetkami uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których rozpoczęto leczenie DEF w ciągu >2 dni od rozpoznania VOD vs pacjenci u których rozpoczęto leczenie DEF w ciągu ≤2 dni od rozpoznania VOD, na korzyść wcześniejszego rozpoczęcia terapii (p=0,0052).

Różnica odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR, pomiędzy populacją pediatryczną a dorosłych, jest wg obliczeń autorów badania istotna statystycznie (p=0,0038), na korzyść wyników otrzymanych w populacji pacjentów (≤16 r.ż.).

2.2.3.3.2. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Richardson 2013_abstrakt, Richardson 2015_abstrakt)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Richardson	DEF	Ogółem	

Badanie	Interwencja	N	n (%)
2013_abstrakt (IVC)		425	204* (48)
		Pacjenci, u których rozpoczęto leczenie DEF w ciągu >2 dni od rozpoznania VOD	
		425	161,5 (38)
		Pacjenci, u których rozpoczęto leczenie DEF w ciągu ≤2 dni od rozpoznania VOD	
		425	259 (61)
		Populacja pediatryczna (≤16 r.ż.)	
		bd	bd (60)
		Dorośli	
		bd	bd (49)
		Pacjenci po HSCT ogółem	
	526	272 (52)*	
	Populacja pediatryczna po HSCT ogółem		
	283	163 (58)	
	Populacja dorosłych po HSCT ogółem		
Richardson 2015_abstrakt (IVC)	DEF	243	109 (45)
		Pacjenci z sVOD po HSCT	
		279	125 (49)
		Populacja pediatryczna z sVOD po HSCT	
		157	79 (50)
		Populacja dorosłych z sVOD po HSCT	
		122	46 (38)
Dane z ChPL	DEF	212 [^]	78 (37)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

[^]wyszczególnieni pacjenci z sVOD

Autorzy badania *Richardson 2013_abstrakt* wykazali istotność statystyczną różnic pomiędzy wskaźnikami przeżycia po upływie 100 dni u pacjentów, u których rozpoczęto leczenie DEF w ciągu >2 dni od rozpoznania VOD vs pacjentów u których rozpoczęto leczenie DEF w ciągu ≤2 dni od rozpoznania VOD, na korzyść wcześniejszego rozpoczęcia terapii ($p < 0,0001$).

Wartości wskaźnika przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie jest wg autorów badania w sposób znamieny statystycznie wyższy w populacji pediatrycznej w porównaniu z wartościami ocenianego wskaźnika w grupie dorosłych pacjentów ($p = 0,0203$).

2.2.3.4. Bezpieczeństwo

Wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania defibrotynu w ramach programu T-IND przedstawiono na posterze *Richardson 2014_2470* w oparciu o następujące punktu końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna (ogółem);
- poszczególne zdarzenia niepożądane notowane w czasie leczenia (niezwiązane z leczeniem) > 5%;
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, >2%;
- poważne zdarzenia niepożądane ogółem;

- poszczególne poważne zdarzenia niepożądane, $\geq 2\%$;
- poważne zdarzenia niepożądane, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna;
- zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4/5;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna;
- zgony.

Okres obserwacji w badaniu *Richardson 2014* wynosił 100 dni (d+100).

Tabela 46. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane w ramach oceny bezpieczeństwa punkty końcowe; DEF (*Richardson 2014_poster 2470*)

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	
<i>Richardson 2014_poster 2470 (IVC)</i>	AEs ogółem (≥ 1)			454 (74,2)	
	AEs, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna (ogółem)			138 (22,5)	
	SAEs ogółem			368 (60,1)	
	SAEs, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna			82 (13,4)	
	AEs w stopniu 3/4/5			345 (56,4)	
	AEs prowadzące do utraty z badania			187 (30,6)	
	AEs prowadzące do utraty z badania, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna			82 (13,4)	
	AEs prowadzące do zgonu			254 (41,5)	
	AEs prowadzące do zgonu, których indukcja leczeniem jest pewna lub prawdopodobna			17 (2,8)	
	Niedociśnienie			88* (14,4)	
	Zaburzenia oddychania			63* (10,3)	
	Niewydolność nerek			49* (8,0)	
	Krwawienie w obrębie płuc		DEF	612	48* (7,8)
	Gorączka			47* (7,7)	
	Biegunka			47* (7,7)	
	Krwawienie żołądkowo-jelitowe			37* (6,0)	
	Niedotlenienie			36* (5,9)	
	Wymioty			33* (5,4)	
	Krwawienie z nosa			31* (5,1)	
	Krwawienie w obrębie płuc			29* (4,7)	
	Krwawienie żołądkowo-jelitowe			22* (3,6)	
	Krwawienie z nosa			19* (3,1)	
	Niedociśnienie			17* (2,8)	
	Zaburzenia oddychania			49* (8,0)	
	Krwawienie w obrębie płuc			37* (6,0)	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)
	Niedociśnienie			36* (5,9)
	Niewydolność nerek			33* (5,4)
	Krwawienie żołądkowo-jelitowe			24* (3,9)
	Posocznica			22* (3,6)
	Niedotlenienie			20* (3,3)
	Zaburzenia funkconowania wątroby			16* (2,6)
	Infekcje			15* (2,5)
	Niewydolność oddechowa			13* (2,1)
	Ostra niewydolność nerek			12* (2,0)
	Zgony#			1 (0,2)*

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

^inne niż nasilenie objawów MOF i VOD

#przyczyną zgonu była zastoinowa niewydolność serca, której prawdopodobnie (zdaniem badaczy) indukcja wywołana była zastosowanym leczeniem. Pacjent przeszedł wcześniej zawał mięśnia sercowego, jednakże nie można wykluczyć wpływu DEF na pogorszenie klinicznego stanu chorego.

3. POSZERZONA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ DEFIBROTYDU W POPULACJI PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ZAROSTOWEJ CHOROBY ŻYŁ WĄTROBY WYSTĘPUJĄCEJ PO PRZESZCZEPIENIU MACIERZYSTYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano:

- 1 nieopublikowane otwarte badanie rejestracyjne (bez randomizacji) przeprowadzonego na terenie Stanów Zjednoczonych (rejestr CIBMTR, ang. *Centre for International Blood and Marrow Transplant Research*), porównujące efektywność leczenia defibrotydem wobec BSC w analizowanej populacji pacjentów [dane o tym badaniu zostały zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego Defitelio, które zgodne są z informacjami zamieszczonymi ██████████].
- 4 badania przeprowadzane w ramach programu indywidualnego podawania leku (CUP, *International Compassionate-use Program*), tj. *Corbacioglu 2014*, *Carreras 2007*, wyniki dla CUP z *EMA_Assessment report 2013* oraz *Chopra 2000*.

3.1. Porównanie efektywności praktycznej: defibrotyd vs BSC

3.1.1. Badanie rejestracyjne CIBMTR (DEF vs BSC)

Dane pochodzące z niezależnego nieopublikowanego (zgodnie z informacjami zamieszczonymi ██████████ oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego) otwartego badania rejestracyjnego (w którym pacjentów nie poddano randomizacji) przeprowadzonego na terenie Stanów Zjednoczonych w latach 2008-2011 (rejestr CIBMTR, *Centre for International Blood and Marrow Transplant Research*) dotyczą 96 pacjentów z ciężką zarostową chorobą żył wątroby po przeszczepie.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania CIBMTR.

Tabela 47. Charakterystyka badania

Badanie	CIBMTR	
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)	
Liczba ośrodków	Brak danych, USA	
Metodyka	typ badania	Nierandomizowane, rejestr
	randomizacja	brak
	zaślepienie	brak (<i>open-label</i>)
	hipoteza badawcza	Nie określono
Oceniane punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź na leczenie; • wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie. 	
Utrata z badania	Dane o pacjentach utraconych z badania, nie uwzględnianych w analizie (n=5). Powód wykluczenia: brak informacji o zastosowanym leczeniu.	
Źródła finansowania	Gentium	
Publikacje do badania	ChPL dla Defitelio, ██████████	

Badanie	CIBMTR
Komentarz	Rejestr dotyczy danych o pacjentach leczonych w okresie 2008 – 2011 r.

3.1.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W dostępnych materiałach brak informacji o kryteriach włączenia/wykluczenia z rejestru.

Tabela 48. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Cecha populacji	
Liczba pacjentów w rejestrze, N	
Pacjenci z VOD, n (%)	
Pacjenci z sVOD, n (%)	

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

^5 pacjentów nie uwzględniono w analizie z powodu braku informacji o zastosowanym leczeniu

3.1.1.2. Charakterystyka interwencji

W dostępnych źródłach (ChPL, [REDACTED]) brak informacji o charakterystyce interwencji ocenianej oraz komparatora. Należy jednak przyjąć iż, w badaniu CIBMTR zastosowano dawkę zgodną z rejestracją produktu leczniczego Defitelio® (tj. 25 mg/kg/d).

3.1.1.3. Skuteczność

Dostępne wyniki dotyczące skuteczności ocenianej interwencji (DEF) w porównaniu z brakiem leczenia (BSC) oparte zostały o następujące punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR), definiowana jako ustąpienie zarostowej choroby żył przed dniem +100;
- współczynnik przeżycia po upływie dnia+100.

3.1.1.3.1. Całkowita odpowiedź na leczenie (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF [REDACTED]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT 95% CI)*	RB (95% CI)*
CIBMTR	DEF	41	21 (51)	2,56 (1,01; 6,49)	5 (3; 43)	1,76 (1,06; 2,94)
	BSC	55	16 (29)			

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

W grupie pacjentów zakwalifikowanych do terapii DEF odnotowano wyższy odsetek wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie. Oszacowany iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wskazuje, iż różnice pomiędzy grupami są statystycznie istotne na korzyść ocenianej interwencji.

Dodatkowo obliczono dodatkowe parametry EBM, w postaci NNT i RB:

- Uzyskana korzyść względna wskazuje, iż prawdopodobieństwo uzyskania CR w grupie DEF jest 1,76 razy większe niż w grupie leczonej BSC;
- NNT wskazuje natomiast, iż liczba pacjentów, u których należy stosować DEF, aby uzyskać 1 dodatkowy przypadek całkowitej odpowiedzi na leczenie jest równa 5. Umiarkowanie szeroki przedział ufności pozwala wnioskować z dużym prawdopodobieństwem o istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

3.1.1.3.2. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (przeżycie dzień +100) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (████████)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
CIBMTR	DEF	41	16 (39)	1,43 (0,56; 3,64)
	BSC	55	17 (31)	

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

Odsetek pacjentów, z grupy DEF, którzy przeżyli co najmniej 100 dni jest wyższy aniżeli w grupie BSC. Przedział ufności oszacowany ilorazu szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wskazuje na brak istotności statystycznej raportowanych różnic.

3.2. Ocena efektywności praktycznej defibrotynu (w ramach CUP)

3.2.1. Corbacioglu 2014

W latach 1998-2009 defibrotyd był stosowany w praktyce klinicznej w leczeniu choroby VOD w ramach programu indywidualnego podawania leku (CUP, *International Compassionate-use Program*). Pierwsze podsumowanie wyników uzyskanych z ośrodków europejskich zostało zaprezentowane na corocznym spotkaniu ASH w 2007r. Analiza dotyczyła 332 pacjentów leczonych defibrotynem w latach 1999 – 2007. W niniejszej analizie zdecydowano się przedstawić pełne rezultaty badania CUP zakończonego w 2009 roku, którego wyniki zostały upublicznione na corocznym spotkaniu ASH w 2014 r.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Corbacioglu 2014*.

Tabela 51. Charakterystyka badania

Badanie	Corbacioglu 2014_poster 1138 (IVC)	
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (312) prowadzone w USA, Kanadzie, Europie, Azji i w krajach Środkowego Wschodu	
Metodyka	typ badania	Retrospektywne, nieporównawcze <i>International Compassionate-use Program (CUP)</i>
	randomizacja	brak
	zaślepienie	brak (<i>open-label</i>)
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy. Celem badania jest przedstawienie rezultatów CUP dotyczących stosowania defibrotynu u pacjentów z chorobą VOD powstałą na skutek HSCT lub chemoterapii i radioterapii.
Oceniane punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik przeżycia po 100 dniu po przeszczepie (d+100); 	

Badanie	Corbacioglu 2014_poster 1138 (IVC)
	Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane; • utrata pacjentów z badania; • zgony.
Utrata z badania	28% pacjentów utracono w badania. Przyczyny wykluczenia: AEs (9%), poprawa kliniczna (4%), niepowodzenia leczenia/progresja choroby (3%), zgony (3%), rezygnacja pacjenta z udziału w badaniu (<1%), inne (1%), brak przyczyny utraty z badania (9%)
Źródła finansowania	Gentium SpA, Jazz Pharmaceuticals
Publikacje do badania	poster Corbacioglu 2014_1138, Corbacioglu 2015_abstrakt 109
Komentarz	Programem zostali objęci pacjenci z VOD w latach 1998 – 2009.

3.2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania. 1129 pacjentów spełniało kryteria włączenia do badania, natomiast do końcowej analizy włączono 710 pacjentów.

Tabela 52. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Corbacioglu 2014_poster 1138 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • w USA i Kanadzie: pacjenci z VOD zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Baltimore, u których wystąpiła niewydolność wielonarządowa (MOF); • poza USA i Kanadą: pacjenci z VOD zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Baltimore lub zmodyfikowanych kryteriów Seattle; • pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów Seattle ale badania ultrasonograficzne i histologiczne potwierdziły obecność VOD; • pacjenci, u których zdiagnozowano ciężką postać VOD z MOF lub którzy spełniali kryterium Bearman'a dla rozwoju sVOD.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • niestabilność hemodynamiczna; • ostra koagulopatia wymagająca terapii zastępczej; • choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi w 3. lub 4. stopniu nasilenia; • konieczność wspomaganego oddychania (nie związana z MOF); • utrata przytomności; • równoczesna terapia z wykorzystaniem innego, badanego leku (<i>ang. investigational drug</i>).

Tabela 53. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Corbacioglu 2014_poster 1138 (IVC)		
Cechy demograficzne	DEF	
Liczba pacjentów, N	710	
Wiek, średnia w latach (SD)	26.7 (19,8)	
Wiek, mediana w latach (zakres)	25 (0,2-70,0)	
Wiek <18 lat, n (%)	303 (43)	
Wiek ≥18 lat, n (%)	407 (57)	
Płeć męska, n (%)	433 (61)	
Płeć żeńska, n (%)	277 (39)	
Pierwotna przyczyna choroby, n (%)*	Ostra białaczka szpikowa	177 (26)
	Ostra białaczka limfoblastyczna	120 (18)
	Przewlekła białaczka szpikowa	43 (6)

Corbacioglu 2014_poster 1138 (IVC)		
Cechy demograficzne	DEF	
Syndrom mielodysplastyczny	46 (7)	
Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphoma)	43 (6)	
Chłoniak Hodgkina	15 (2)	
Talasemia	22 (3)	
Neuroblastoma	32 (5)	
Ciężkie złożone niedobory odporności (SCID)	14 (2)	
Charakterystyka VOD		
Mediana czasu do wystąpienia objawów VOD [^] , dni	13	
Liczba pacjentów po przeszczepie, n (%)**	628 (89)	
Typ przeszczepu**	allogeniczny, n (%)	499 (70)
	autologiczny, n (%)	112 (16)
	inny, n (%)	17 (2)
Chemioterapia i radioterapia jako przyczyna VOD, n (%)	79 (11)	
Spełnienie kryteriów rozpoznania VOD, n (%)	bilirubina >2 mg/dl	623 (88)
	wodobrzusze	477 (67)
	hepatomegalia	548 (77)
	wzrost masy ciała > 5%	584 (82)
	ból w prawym kwadrancie	455 (64)
	biopsja wątroby	22 (3)
Liczba pacjentów z MOF, n (%)	292 (41)	
Narząd/układ narządów objęty dysfunkcją, n (%)	nerki	229 (32)
	konieczność dializ	41 (6)
	układ oddechowy	162 (23)
	konieczność mechanicznej wentylacji płuc (związane z VOD)	37 (5)
	ośrodkowy układ nerwowy	37 (5)
	wątroba	107 (15)
	inne	4 (<1)
	sVOD na podstawie kryterium Bearman'a, n (%) ^{^^}	
ciężka	337 (48)	
inna niż ciężka	217 (31)	
nie podlegała ocenie	147 (21)	
sVOD ogółem (na podstawie MOF lub kryterium Bearman'a), n (%)	429 (60)	

*podano pierwotne diagnozy, które dotyczyły $\geq 2\%$ pacjentów. Dane o 25 pacjentach zostały utracone, odsetki autorzy badania obliczyli dla 685 pacjentów

[^]dla pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep, jako czas od dnia HSCT, natomiast u chorych, których nie poddano transplantacji, jako czas od pierwszego dnia chemioterapii

**dane dotyczące 3 pacjentów utracono, odsetki zostały oszacowane dla grupy 707 pacjentów

^{^^} dane o 9 pacjentach z sVOD zostały utracone, odsetki oszacowano dla grupy 701 pacjentów.

3.2.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu *Corbacioglu 2014_poster 1138*.

Tabela 54.
Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
<i>Corbacioglu 2014_poster 1138 (IVC)</i>	defibrotyd	Defibrotide w dawkach od 10 mg/kg/d do 60 mg/kg/d (w 4 podzielonych dawkach) w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji pacjenta względem leku	W infuzji dożylniej podawany 4 razy na dobę. Czas trwania infuzji – 2 godz.	Nie sprecyzowano, o czasie trwania leczenia decydował lekarz.

Mediana dawki defibrotynu wynosiła 25 mg/kg/d (zakres 10-80 mg/kg/d). Mediana czasu leczenia wyniosła 15 dni.

Szczegółowy podział pacjentów na podgrupy ze względu na dawkę defibrotynu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Dawkowanie DEF w podziale na grupy w badaniu *Corbacioglu 2014_poster 1138*

Dawka DEF, mg/kg/d	Liczba pacjentów, n (%)
10	85 (13)
25	272 (43)
40	226 (35)
60	46 (7)
80	9 (1)
Brak danych	72 (10)*

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

3.2.1.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym programie podawania defibrotynu w ramach CUP, dla którego dane o skuteczności przedstawiono na posterze *Corbacioglu 2014_1138* wyniki oparto o poniższy punkt końcowy:

- współczynnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie (d+100).

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (*Corbacioglu 2014_poster 1138*)

Punkt końcowy	<i>Corbacioglu 2014_poster 1138 (IVC)</i>	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Analiza przeżycia		
Współczynnik przeżycia	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 100 dni (d+100). Oszacowane metodą Kaplana-Meiera.	n (%) (95% CI)

W analizie wyników uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.

3.2.1.3.1. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Corbacioglu 2014_poster 1138)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	95% CI
Corbacioglu 2014_poster 1138 (IVC)	DEF ogółem [^]	710	383* (54)	0,502; 0,580
	DEF 25 mg/kg/d	272	158* (58)	0,511; 0,635

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

[^]różne dawki defibrotynu, w tym 25 mg/kg/d

3.2.1.4. Bezpieczeństwo

Wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania defibrotynu w ramach programu CUP przedstawiono na posterze *Corbacioglu 2014_1138* w oparciu o następujące punktu końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poszczególne zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA ($\geq 1\%$);
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wg klasyfikacji MedDRA ($\geq 1\%$);
- poważne zdarzenia niepożądane ogółem;
- poszczególne poważne zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA ($\geq 1\%$);
- utrata pacjentów z badania;
- zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu (krwawienia, niedociśnienie);
- zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA prowadzące do zgonu ($\geq 1\%$);
- zgony.

W badaniu *Corbacioglu 2014_poster 1138* okres leczenia wynosił 100 dni (d+100). Szczegółowe informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych oraz utraty pacjentów z badań zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 58. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane w ramach oceny bezpieczeństwa punkty końcowe; DEF (Corbacioglu 2014_poster 1138)

Badanie	Parametr oceny bezpieczeństwa	Interwencja	N	n (%)
Corbacioglu 2014_poster 1138 (IVC)	AEs ogółem	DEF ogółem	710	378 (53)
		DEF 25 mg/kg/d	272	129 (47)
	AEs prowadzące do zgonu	DEF ogółem	710	350 (49)
		DEF 25 mg/kg/d	272	120 (44)
	SAEs	DEF ogółem	710	364 (51)
		DEF 25 mg/kg/d	272	123 (45)
	AEs o specjalnym znaczeniu -krwawienia	DEF ogółem	710	85 (12)
		DEF 25 mg/kg/d	272	31 (11)
	AEs o specjalnym znaczeniu -niedociśnienie	DEF ogółem	710	2 (<1)
		DEF 25 mg/kg/d	272	1 (<1)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

Tabela 59. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA; DEF (Corbacioglu 2014_poster 1138)

Badanie	Zdarzenie niepożądane	N	Ogółem, n (%)	AEs związane z leczeniem, n(%)	SAEs, n (%)	Prowadzące do zgonu, n (%)
Corbacioglu 2014_poster 1138 (IVC)	MOF	710	144 (20)	0	144 (20)	144 (20)
	VOD		79 (11)	0	78 (11)	78 (11)
	Posocznica		49 (7)	0	48 (7)	48 (7)
	GvHD		28 (4)	0	28 (4)	28 (4)
	Krwawienia żołądkowo-jelitowe		19 (3)	12 (2)	10 (1)	7 (1)
	Nawrót nowotworu		15 (2)	0	15 (2)	15 (2)
	Krwawienia		14 (2)	10 (1)	8 (1)	7 (1)
	Krwawienia w obrębie płuc		14 (2)	8 (1)	12 (2)	9 (1)
	Nawrót AML		12 (2)	0	12 (2)	12 (2)
	Zapalenie płuc		12 (2)	0	12 (2)	12 (2)
	Wstrząs septyczny		11 (2)	0	11 (2)	10 (1)
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej		9 (1)	0	9 (1)	9 (1)
	Krwawienie w obrębie mózgu		8 (1)	3 (<1)	5 (<1)	5 (<1)
	Niewydolność wątroby		7 (1)	0	7 (1)	7 (1)

Tabela 60. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania; DEF (Corbacioglu 2014_poster 1138)

Badanie	Utrata z badania	N	n (%)
Corbacioglu 2014_poster 1138 (IVC)	Ogółem	710	197*(28)
	AEs		64* (9)
	Poprawa stanu klinicznego/ustąpienie objawów choroby		28* (4)
	Niepowodzenie leczenia/progresja choroby		21* (3)
	Zgon		21* (3)
	Wycofanie zgody na udział w badaniu		~5*^ (<1)
	Nieznana przyczyna		64* (9)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

^wartość przybliżona. Autorzy badania nie podali dokładnej wartości odsetka wystąpienia tego punktu końcowego

3.2.2. Carreras 2007

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania Carreras 2007.

Tabela 61. Charakterystyka badania

Badanie	Carreras 2007_abstrakt 613 (IVC)
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (96) prowadzone w USA, Europie
Metodyka	typ badania <i>International Compassionate-use Program (CUP)</i>
	randomizacja brak
	zaślepienie brak (<i>open-label</i>)
	hipoteza badawcza Nie dotyczy. Celem badania jest przedstawienie pierwszych rezultatów CUP dotyczących stosowania defibrotynu u pacjentów z chorobą VOD powstałą na skutek HSCT lub chemoterapii i radioterapii.
Oceniane punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) definiowana jako spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl oraz ustąpienie objawów dysfunkcji narządowych; Wskaźnik przeżycia po 100 dniu po przeszczepie (d+100); Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane.
Utrata z badania	Brak danych
Źródła finansowania	Gentium
Publikacje do badania	<i>Carreras 2007_abstrakt 613</i>
Komentarz	Programem zostali objęci pacjenci z VOD w latach 1999 - 2007

3.2.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia oraz charakterystykę pacjentów w badaniu.

Tabela 62. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Carreras 2007_abstrakt 613 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie VOD w oparciu o kryteria Baltimore, zmodyfikowane kryteria Baltimore (objawy po 35 dniach od SCT), kryteria Seattle lub potwierdzenie biopsją wątroby
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie określono

Tabela 63. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Carreras 2007_abstrakt 613 (IVC)	DEF
Charakterystyka populacji	
Liczba pacjentów, N	332
Wiek, mediana w latach	28
Wiek ≥18 lat, n (%), [zakres]	208 (63) [18-66]
Wiek < 18 lat, n (%) [zakres]	124 (37) [2 mies. – 17 lat]
Płeć męska, n (%)	215 (65)

Carreras 2007_abstrakt 613 (IVC)		DEF
Charakterystyka populacji		
Płeć żeńska, n (%)		117 (35)
Charakterystyka VOD		
Typ przeszczepu, n (%)	allogeniczny	253 (77)
	autologiczny	76 (23)
Liczba pacjentów z MOF, n (%)		113 (34)
Liczba pacjentów z sVOD (VOD wg kryteriów Baltimore + MOF), n (%)		73 (22)
Narząd/układ narządów objęty dysfunkcją, n (%)	nerki	90 (27)
	układ oddechowy	53 (16)
	OUN	15 (5)
Liczba pacjentów spełniających kryteria rozpoznania dla VOD n, (%)	wg Baltimore	205 (62)
	wg Seattle	84 (25)
	zmodyf. Baltimore	42 (13)
Biopsja wątroby potwierdzająca VOD, n (%)		1 (>1)

3.2.2.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu Carreras 2007_abstrakt 613.

Tabela 64. Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
Carreras 2007_abstrakt 613 (IVC)	defibrotyd	Średnia dawka defibrotynu: 37 mg/kg/d (przedział: 10–120 mg/kg/d)	Brak danych	Średni czas trwania terapii: 14 dni

3.2.2.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym programie podawania defibrotynu w ramach CUP, dla którego dane o skuteczności przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Carreras 2007_613 wyniki oparto o poniższe punkty końcowe:

- współczynnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie (d+100).

W związku faktem, iż odsetki pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, autorzy badania podali jedynie dla ogółu populacji (VOD), w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki punktów końcowych dla ocenianej populacji, tj. ciężka postać VOD.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Carreras 2007_abstrakt 613)

Punkt końcowy	Carreras 2007_abstrakt 613 (IVC)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Analiza przeżycia		
Współczynnik przeżycia	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 100 dni (d+100). Oszacowane metodą Kaplana-Meiera.	n (%)

3.2.2.3.1. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Carreras 2007_abstrakt 613)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Carreras 2007_abstrakt 613 (IVC)	DEF	73	25 (34)

3.2.2.4. Bezpieczeństwo

W badaniu Carreras 2007_abstrakt 613 wyniki bezpieczeństwa zostały przedstawiono jedynie dla populacji ogólnej VOD. W związku z tym, iż celem niniejszej analizy jest ocena efektywności defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci VOD po HSCT, nie uwzględniono tych wyników.

3.2.3. EMA_Assessment report 2013

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania prowadzone w ramach programu CUP, dla którego wyniki opisał w EMA_Assessment report 2013.

Tabela 67. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

EMA_Assessment report 2013	
Charakterystyka populacji	
Liczba pacjentów, N	711
Pacjenci spełniający co najmniej 2 kryteria diagnostyczne (poziom bilirubiny w osoczu ≥ 2 mg/dl, wodobrzusze, przyrost masy ciała $> 5\%$, hepatomegalia), n (%)	676 (95)
Pacjenci z ciężką postacią VOD, n(%)	285 (42)

3.2.3.1. Skuteczność kliniczna

W analizowanym programie podawania defibrotynu w ramach CUP, dla którego dane o skuteczności przedstawiono w EMA_Assessment report_Defitelio 2013 [EMA, Assessment report, Defitelio, Internation non-proprietary name: Defibrotide, EMA/CHMP/824715/2012] wyniki oparto o poniższe punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR);
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR);
- współczynnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie (d+100).

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (EMA_Assessment report 2013)

Punkt końcowy	EMA_Assessment report 2013	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie		
Całkowita odpowiedź na leczenie	Nie zdefiniowano	n (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie	Nie zdefiniowano	n (%)
Analiza przeżycia		
Współczynnik przeżycia	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 100 dni (d+100). Oszacowane metodą Kaplana-Meiera.	n (%)

3.2.3.1.1. Całkowita odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (EMA_Assessment report 2013)

Badanie	Interwencja	Populacja	N	n (%)	
EMA_Assessment report 2013	DEF	sVOD ogółem	Wg kryteriów Seattle	248*	67 (27)
			Wg kryteriów Baltimore	213*	51 (24)
		Dzieci z sVOD	Wg kryteriów Seattle	92*	33 (36)
			Wg kryteriów Baltimore	77*	24 (31)
		Dorośli z sVOD	Wg kryteriów Seattle	162*	34 (21)
			Wg kryteriów Baltimore	135*	27 (20)

*wartości przybliżone, oszacowane na podstawie dostępnych danych

3.2.3.1.2. Częściowa odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (częściowa odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie; DEF (EMA_Assessment report 2013)

Badanie	Interwencja	Populacja	N	n (%)	
EMA_Assessment report 2013	DEF	sVOD ogółem	Wg kryteriów Seattle	250*	30 (12)
			Wg kryteriów Baltimore	208*	25 (12)
		Dzieci z sVOD	Wg kryteriów Seattle	92*	11 (12)
			Wg kryteriów Baltimore	75*	9 (12)
		Dorośli z sVOD	Wg kryteriów Seattle	158*	19 (12)

Badanie	Interwencja	Populacja	N	n (%)
		Wg kryteriów Baltimore	133*	16 (12)

*wartości przybliżone, oszacowane na podstawie dostępnych danych

3.2.3.1.3. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (EMA_Assessment report 2013)

Badanie	Interwencja	Populacja	N	n (%)
EMA_Assessment report 2013	DEF	sVOD, kryteria Seattle	248*	99 (40)
		sVOD, kryteria Baltimore	210*	78 (37)

*wartości przybliżone, oszacowane na podstawie dostępnych danych

3.2.3.2. Bezpieczeństwo

W pracy *EMA_Assessment report 2013* autorzy nie przedstawili wyników bezpieczeństwa stosowania defibrotynu w analizowanej populacji.

3.2.4. Chopra 2000

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Chopra 2000*.

Tabela 72. Charakterystyka badania

Badanie	Chopra 2000 (IVC)	
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (19) prowadzone w Europie	
Metodyka	typ badania <i>Retrospektywne International Compassionate-use Program (CUP)</i>	
	randomizacja	brak
	zaślepienie	brak
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy. Celem badania jest przedstawienie pierwszych rezultatów CUP dotyczących stosowania defibrotynu u pacjentów z chorobą VOD powstałą na skutek HSCT.
Oceniane punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź na leczenie (CR) definiowana jako spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl oraz ustąpienie objawów dysfunkcji narządowych; częściowa odpowiedź na leczenie (PR) definiowana jako spadek stężenia bilirubiny i jednoczesna obecność objawów dysfunkcji narządowych; brak odpowiedzi na leczenie (NR); wskaźnik przeżycia po 100 dni po przeszczepie (d+100); 	
	Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zgony; przerwanie leczenia defibrotynem. 	

Badanie	Chopra 2000 (IVC)
Utrata z badania	Dane odrębnie dla każdego pacjenta (6 z 40 pacjentów przerwało leczenie defibrotylem)
Źródła finansowania	Badanie wspierane przez <i>Christie Hospital Leukaemia Research Endowment Funds</i> oraz <i>Cancer Research Campaign</i> .
Publikacje do badania	<i>Chopra 2000</i>
Komentarz	Badanie jest częścią <i>International Compassionate-use Program (CUP)</i>

3.2.4.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 73. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Chopra 2000 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z VOD zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Baltimore lub zmodyfikowanych kryteriów Seattle; pacjenci u których zdiagnozowano ciężką postać VOD z MOF (dysfunkcja co najmniej 2 narządów/układów narządów) lub którzy spełniali kryterium Bearman'a dla rozwoju sVOD.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> niestabilność hemodynamiczna; ostre, niekontrolowane krwawienia; choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi w 3. lub 4. stopniu nasilenia; równoczesna terapia z wykorzystaniem innego, badanego leku (<i>ang. investigational drug</i>) równoczesna terapia warfaryną i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Tabela 74. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Chopra 2000 (IVC)	
Charakterystyka populacji	
Liczba pacjentów z VOD, n	40
Mediana wieku, lata (zakres)	30 (1-64)
Płeć męska, n (%)*	25 (62,5)
Płeć żeńska, n (%)*	15 (37,5)
Pierwotna przyczyna choroby	
	ostra białaczka szpikowa 14 (35)
	ostra białaczka limfoblastyczna 6 (15)
	zespół mielodysplastyczny 2 (5)
Nowotwory hematologiczne, n* (%)*	szpiczak mnogi 4 (10)
	chłoniak Hodgkina 2 (5)
	chłoniak nieziarniczy wysokiego stopnia 3 (7,5)
	przewlekła białaczka szpikowa 3 (7,5)
Napadowa nocna hemoglobinuria, n* (%)*	1 (2,5)
Niedokrwistość Fanconiego, n8 (%)*	1 (2,5)
Neuroblastoma, n* (%)*	2 (5)
Rak piersi, n* (%)*	2 (5)

Chopra 2000 (IVC)		
Charakterystyka populacji		
Schematy kondycjonowania		
Monoterapia BU, n* (%)*	3 (7,5)	
BU/CY, n* (%)*	6 (15)	
BU/CY + inne chemioterapeutyki, n* (%)*	8 (20)	
BU + inny niż CY chemioterapeutyk, n* (%)*	4 (10)	
TBI/CY, n* (%)*	6 (15)	
TBI/CY + inny chemioterapeutyk lub TBI + inny niż CY chemioterapeutyki, n* (%)*	3 (7,5)	
Monoterapia CY, n* (%)*	1 (2,5)	
CY + inne niż ww. chemioterapeutyki, n* (%)*	7 (17,5)	
Inne, n* (%)*	2 (5)	
Charakterystyka VOD		
Mediana czasu rozpoczęcia terapii DEF po przeszczepie, dni (zakres)	14 (2-53)	
Typ przeszczepu, n (%)	allogeniczny	26 (65)
	autologiczny	14 (35)
Podwyższony poziom AST/ALT przed przeszczepem, n (%)	12 (30)	
Więcej niż jeden HSCT, n (%)	3 (7,5)	
Spełnienie kryteriów rozpoznania VOD, n (%)	Baltimore	36 (90)
	Seattle	4 (10)
Obecność MOF, n (%)	26 (65)	
MOF lub kryteria Bearman'a, n (%)	28 (70)	

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

3.2.4.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu *Chopra 2000*.

Tabela 4. Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
Chopra 2000 (IVC)	defibrotyd	Defibrotide w dawkach od 10 mg/kg/d do 40 mg/kg/d w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji pacjenta względem leku. U niektórych pacjentów wymagane było zwiększenie dawki >40 mg/kg/d.	Roztwór defibrotynu w soli fizjologicznej podawany w infuzji dożylniej 4 razy na dobe. Czas trwania infuzji >2 godz.	Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 18 dni (zakres: 2 – 71 dni).

W przypadku spadku hematokrytu poniżej 20% lub poziomu hemoglobiny poniżej 8 g/dl pacjenci byli poddani przetoczeniu krwinek czerwonych. Natomiast transfuzja płytek krwi była wykonywana jeśli ich poziom spadł < 20 *10⁹/l.

3.2.4.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym programie podawania defibrotynu w ramach CUP, dla którego dane o skuteczności przedstawiono w badaniu *Chopra 2000*, wyniki oparto o poniższe punkty końcowe:

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR);
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR);
- brak odpowiedzi na leczenie (NR);
- współczynnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie (d+100).

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Chopra 2000)

Punkt końcowy	Chopra 2000 (IVC)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie		
Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia: zannotowano spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl, oraz ustąpienie MOF.	n (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia: zannotowano spadek stężenia bilirubiny ale bez ustąpienia MOF	n (%)
Brak odpowiedzi na leczenie	Brak częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie	n (%)
Analiza przeżycia		
Współczynnik przeżycia	Liczy i odsetki pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 100 dni (d+100). Oszacowane metodą Kaplana-Meiera.	n (%)

3.2.4.3.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła/nie wystąpiła odpowiedź na leczenie; DEF (Chopra 2000)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)*
Chopra 2000 (IVC)	DEF	Całkowita odpowiedź na leczenie	
		28	12 (43)
		Częściowa odpowiedź na leczenie	
		28	7 (25)
		Brak odpowiedzi na leczenie	
		28	9 (32)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

3.2.4.3.2. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Chopra 2000)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)*
Chopra 2000 (IVC)	DEF	28	14 (50)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

3.2.4.4. Bezpieczeństwo

Wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania defibrotynu w ramach programu CUP przedstawiono w publikacji *Chopra 2000* w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zgony;
- przerwanie leczenia defibrotynem.

Okres obserwacji w badaniu *Chopra 2000* był odrębny dla każdego pacjenta (zakres 16-404 dni).

3.2.4.4.1. Zgony

W badaniu *Chopra 2000* zamieszczono dane na temat zgonów i ich przyczyn wśród pacjentów z ciężką postacią VOD leczonych defibrotynem. W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 78. Liczby i odsetki zgonów; DEF (*Chopra 2000*)

Badanie	Interwencja	Zgony	N	n* (%)*
Chopra 2000 (IVC)	DEF	Ogółem	28	17 (61)
		Zapalenie płuc (w tym wirusowe)		3 (11)
		MOF		3 (11)
		VOD		2 (7)
		Nagle zatrzymanie krążenia		1 (3,6)
		Nawrót AML		1 (3,6)
		Zakrzepowa płamica małopłytkowa		1 (3,6)
		Krwawienie w obrębie OUN		1 (3,6)
		Infekcja/GvHD		1 (3,6)
		Niewydolność oddechowa/grzybicze zapalenie płuc		1 (3,6)
		Zespół hemolityczno-mocznicowy/zakrzepowa płamica małopłytkowa		1 (3,6)
		MOF/posocznica		1 (3,6)
Posocznica/niewydolność oddechowa	1 (3,6)			

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

3.2.4.4.2. Przerwanie leczenia defibrotynem

W poniżej zamieszczono szczegółowe dane na temat liczby i odsetek pacjentów z sVOD, którzy przerwali leczenie defibrotynem.

Tabela 79. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przerwali leczenie; DEF (*Chopra 2000*)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)*
Chopra 2000 (IVC)	DEF	28	4 (14)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

4. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

4.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

4.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu oceny

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili obszerne przeszukiwanie dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa zastosowania preparatu Defitelio® w leczeniu ciężkich postaci choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych. Lek Defitelio jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej jednego miesiąca życia.

Dodatkowo zgodnie z minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [1] przeszukano również strony internetowe następujących instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [8], European Medicines Agency (EMA) [6] oraz *Faod and Drug Administration* (FDA) [7].

Wybór i zakres zdarzeń niepożądanych uwzględniony w niniejszym opracowaniu zgodnie z wytycznymi HTA [2] przedstawiono m.in. w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Defitelio® [9].

Na pełną ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji składają się również: raporty o zdarzeniach niepożądanych, zbieranych przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) oraz wyniki badań klinicznych niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej jednakże raportujących dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania defibrotydu u pacjentów z sVOD (*Carreras 2011, Triplett 2015*).

4.3. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych

Profil bezpieczeństwa defibrotydu przedstawiony w ChPL dla preparatu Defitelio® został określony na podstawie danych pochodzących z głównego badania klinicznego fazy 3 z historyczną grupą kontrolną (2005-01, tj. *Richardson 2009*), uwzględniającego łącznie 102 pacjentów cierpiących na ciężką zarostową chorobę żył wątrobowych, w tym 58 dorosłych i 44 dzieci. Historyczna grupa kontrolna liczyła 32 pacjentów. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, była podobna w grupie leczonej defibrotydem i w grupie kontrolnej.

Wszelkie zdarzenia niepożądane zaobserwowane przynajmniej w dwóch oddzielnych przypadkach zgłoszono jako potencjalnie związane z leczeniem i określono jako niepożądane działania leku. Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych podczas leczenia zarostowej choroby żył wątroby w zalicza się krwotoki, niedociśnienie i koagulopatię.

W tabeli poniżej zestawiono rejestrowane zdarzenia niepożądane wraz z częstością ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 80. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu Defitelio® [9]

Klasyfikacja narządowa	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania		
		bardzo często	często	niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	koagulopatia (zaburzenia krzepnięcia krwi)		+	
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne			+
Zaburzenia układu nerwowego	krwiak wewnątrzmożgowy		+	
	krwawienie mózgowy			+
Zaburzenia oka	krwawienie podspojówkowy			+
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie, krwawienie		+	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie w obrębie płuc, krwawienie z nosa		+	
	krwiak opłucnej			+
Zaburzenia żołądka i jelit	krwawienie z przewodu pokarmowego, wymioty		+	
	krwawe wymioty, smoliste stolce krwotok z jamy ustnej, biegunka, nudności			+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wylew krwawy, wybroczyny, wysypka, świąd			+
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	krwiomocz		+	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	krwawienie w miejscu wprowadzenia cewnika		+	
	krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka			+

4.4. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [8], European Medicines Agency [6] i Food and Drug Administration [7] nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu leczniczego Defitelio w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby zarostowej żył wątrobowych, których uprzednio poddano przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych.

4.5. PSUR (Periodic Safety Update Report)

W udostępnionym przez firmę VP Valeant Polska Sp. z o.o. Sp. J. trzecim 6 miesięcznym rejestrze zdarzeń niepożądanych (PSUR), zamieszczone zostały dane obejmujące okres od 19 października 2014 r. do 18 kwietnia 2015 r. oraz skumulowane dane dla okresu 18 października 2013 r. – 18 kwietnia 2015 r. Analizowany PSUR zestawia informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania defibrotydu.

Oceniany lek jest wskazany w leczeniu ciężkich postaci choroby zarostowej żył wątroby (sVOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych.

W dniu 18 października 2013 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu Defitelio do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Ponadto 29 lipca 2004 r Komisja Europejska przyznała produktowi Defitelio status leku sierocego, ze względu na ciężkość leczonego stanu zdrowotnego, brak innych satysfakcjonujących metod leczenia oraz niewielką docelową liczbę pacjentów.

Defitelio jest dopuszczony do obrotu w Europie. Jest sprzedawany [REDACTED]

Zgodnie z szacunkami liczba pacjentów z ciężką postacią VOD po HSCT, poddanych działaniu defibrotydu, biorących w zakończonych, prospektywnych badaniach klinicznych wynosiła [REDACTED].

Ponadto terapią defibrotydem w [REDACTED] objętych zostało [REDACTED] w okresie raportowanym w analizowanym dokumencie (tj. 19.10.2014 -18.04.2015 r.) oraz [REDACTED] od początku monitorowania wystąpienia zdarzeń niepożądanych na potrzeby okresowych raportów bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Defitelio®, tj. od 18 października 2013 r.

Bezwzględne liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie programu Named Patient Programmes, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8I. Zdarzenia niepożądane w trakcie terapii defibrotydem w ramach Named Patient Programmes

Klasyfikacja narządowa wg MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Ciężkie AEs (serious)		AEs inne niż ciężkie (non serious)		Łącznie
		interval*	cumulative^	interval*	cumulative^	
Wszystkie układy i narządy – co najmniej 1 AE		■	■	■	■	■
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	co najmniej 1 AE	■	■	■	■	■
	krwawe stolce	■	■	■	■	■
	krwawienie w obrębie jelit	■	■	■	■	■
	krwawienie w jamie ustnej	■	■	■	■	■
	krwawienie w obrębie skóry i tkanki	■	■	■	■	■
	rumień	■	■	■	■	■
	co najmniej 1 AE	■	■	■	■	■

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Klasyfikacja narządowa wg MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Ciężkie AEs (<i>serious</i>)		AEs inne niż ciężkie (<i>non serious</i>)		Łącznie
		<i>interval</i> *	<i>cumulative</i> [^]	<i>interval</i> *	<i>cumulative</i> [^]	
podskórnej	toksyczna martwica naskórka	■	■	■	■	■
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	co najmniej 1 AE	■	■	■	■	■
	krwiak podtwardówkowy	■	■	■	■	■
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	co najmniej 1 AE	■	■	■	■	■
	krwimocz	■	■	■	■	■
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	co najmniej 1 AE	■	■	■	■	■
	krwawienie z nosa	■	■	■	■	■
	krwawienie w obrębie płuc	■	■	■	■	■
Zaburzenia naczyniowe	co najmniej 1 AE	■	■	■	■	■
	krwawienie	■	■	■	■	■
Zaburzenia ogólne oraz w miejscu podania	co najmniej 1 AE	■	■	■	■	■
	krwawienie z błon śluzowych	■	■	■	■	■

*okres 19.10.2014-18.04.2015 r.

[^]okres 18.10.2013-18.04.2015 r.

Bezwzględne liczby pacjentów, u których zanotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych (*adverse drug reactions*) raportowanych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, w oparciu o 3 raporty bezpieczeństwa, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Zdarzenia niepożądane w trakcie terapii defibrotydem – dane postmarketingowe

Klasyfikacja narządowa wg MedDRA	Zdarzenia niepożądane	AEs spontaniczne, ciężkie (<i>serious</i>)		AEs spontaniczne, inne niż ciężkie (<i>non serious</i>)		Łącznie
		<i>interval</i> *	<i>cumulative</i> [^]	<i>interval</i> *	<i>cumulative</i> [^]	
	Co najmniej 1 AE	■	■	■	■	■
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	co najmniej 1 AE	■	■	■	■	■
	rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	■	■	■	■	■
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	co najmniej 1 AE	■	■	■	■	■
	krwawienie w obrębie żołądka i jelit	■	■	■	■	■
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	co najmniej 1 AE	■	■	■	■	■
	VOD w obrębie wątroby	■	■	■	■	■
Urazy,	co najmniej	■	■	■	■	■

Klasyfikacja narządowa wg MedDRA	Zdarzenia niepożądane	AEs spontaniczne, ciężkie (serious)		AEs spontaniczne, inne niż ciężkie (non serious)		Łącznie
		interval*	cumulative [^]	interval*	cumulative [^]	
zatrucia i powikłania proceduralne	I AE					
	użycie poza rejestracyjne	■	■	■	■	
Nieprawidłowe wyniki badań	co najmniej I AE	■	■	■	■	
	spadek stężenia czynnika krzepnięcia	■	■	■	■	■
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	co najmniej I AE	■	■	■	■	
	nawracająca ostra białaczka limfoblastyczna	■	■	■	■	■
Zaburzenia w obrębie układu nerwowego	co najmniej I AE	■	■	■	■	
	krwawienie w obrębie mózgu	■	■	■	■	■
Zaburzenia naczyniowe	co najmniej I AE	■	■	■	■	
	krwawienie	■	■	■	■	■

okres 19.10.2014-18.04.2015 r.

[^]okres 18.10.2013-18.04.2015 r.

Liczby pacjentów, u których zanotowano ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie terapii defibrotylem w okresie, którego dotyczy uwzględniony w niniejszej analizie okresowy raport o bezpieczeństwie leku, tj. od października 2014 r. do kwietnia 2015 r., są niewielkie. Dane dotyczące efektywności praktycznej uzyskane od momentu dopuszczenia produktu leczniczego Defitelio do obrotu (w tym w czasie 6 miesięcy obejmujących okres, którego dotyczy analizowany PSUR), wykazały, iż stosunek skuteczności do bezpieczeństwa defibrotylem pozostają bez zmian i w związku z tym, ocena ryzyka pozostaje korzystna. Wnioskować zatem należy, iż stosowanie defibrotylem w leczeniu ciężkiej postaci VOD po HSCT, mając jednocześnie na uwadze poważny stan tych pacjentów, jest umiarkowanie bezpieczne. Nie ma potrzeby zmiany informacji z tego zakresu zawartych m.in. w ChPL, ponieważ jak opisano powyżej, dane uzyskane w bieżącym okresie raportu PSUR wskazują, iż profil ryzyka/korzyści pozostaje niezmienny.

4.6. Badanie retrospektywne – Carreras 2011

Retrospektywna próba kliniczna *Carreras 2011* nie spełniała kryteriów włączenia do analizy głównej, ze względu na nieadekwatny typ badania i niską wiarygodność. W związku z niewielką liczbą dowodów naukowych dotyczących efektywności ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów, wyniki badania *Carreras 2011* zamieszczono w niniejszym rozdziale celem prezentacji pełnego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Defitelio®.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Carreras 2011*.

Tabela 83. Charakterystyka badania

Badanie		Carreras 2011 (IVC)
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe, Hiszpania	
Metodyka	typ badania	Retrospektywne
	randomizacja	brak
	zaślepienie	brak
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy.
Oceniane punkty końcowe	Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zgony. 	
Utrata z badania	Brak danych	
Źródła finansowania	Częściowo sponsorowane przez FIS P108156 (Fondo de Investigaciones de la Seguridad Social) i German Jose Carreras Leukaemia Foundation (R 07/41v)	
Publikacje do badania	<i>Carreras 2011</i>	
Komentarz	Dane pochodzą z Hiszpanii z lat 1985 - 2008	

4.6.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 84. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Carreras 2011 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci po przeszczepie allogenicznym HSCT;
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie podano

Do badania *Carreras 2011* zakwalifikowano 763 pacjentów, u których przeprowadzono 845 przeszczepów HSCT. W zależności od przyjętej metody diagnostycznej, VOD rozwinęła się w 117 przypadków (wg kryteriów Seattle) lub 73 (kryteria Baltimore).

Tabela 85. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania *Carreras 2011* (IVC)

Cecha populacji	DEF	
Liczba pacjentów, N (liczba przypadków VOD)	763 (845)	
Mediana wieku, lata (zakres)	35,8 (4-67)	
Płeć, n (%) – oszacowane dla liczby przypadków	żeńską	353 (42)
	męską	492 (58)
Diagnoza (przyczyna przeszczepu), n	Ostra białaczka limfoblastyczna	148 (18)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

(%) – oszacowane dla liczby przypadków	Ostra białaczka szpikowa	215 (25)
	Zespół mielodysplastyczny	55 (7)
	Przewlekła białaczka szpikowa	238 (28)
	Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphoma)	60 (7)
	Szpiczak mnogi	41 (5)
	Przewlekła białaczka limfocytarna	33 (4)
	Ciężka niedokrwistość aplastyczna	31 (4)
	Chłoniak Hodgkina	15 (2)
	Inne	8 (1)
		autologiczny
Typ przeszczepu, n (%)	allogeniczny, HLA-identical sibling	648 (77)
	allogeniczny, HLA-other relatives	28 (3)
	allogeniczny, HLA-unrelated donors	169 (20)
Warunki kondycjonowania, n (%)	CyTBI #12 Gy lub BuCy	530 (63)
	CyTBI >12 Gy lub BuCy + inne	129 (15)
	Fluda (±Bu, Mel, TBI2 Gy lub IDA)	134 (16)
	Cy (±ATG lub TNI)	32 (4)
	Inne (BEAM or similar)	20 (2)
Drugi HSCT, n (%)		123 (15)

Szczegółową charakterystykę pacjentów, u których rozwinęła się zarostowa choroba żył wątroby po przeszczepie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Charakterystyka przypadków VOD w badaniu Carreras 2011 (IVC)

Cecha populacji	Wg kryteriów Seattle	Wg kryteriów Baltimore
Liczba przypadków VOD, n	117/845	73/845
Mediana czasu rozpoznania VOD, dni (zakres)	9 (0-44)	8 (0-44)
Łagodna i umiarkowana postać VOD	79 (67,5)	38 (52)
MOF, n (%)	26 (2,2)	26 (3,6)
Ciężka postać VOD, n [z MOF] (%)	38 [26] (33)	35 [26] (48)
Śmiertelność, %±SD	17±3	27±5
Pacjenci z MOF leczeni DEF, n	8	

4.6.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji ocenianej (defibrotynu) zastosowanej u 8 pacjentów z sVOD w badaniu Carreras 2011.

Tabela 87. Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
<i>Carreras 2011 (IVC)</i>	defibrotyd	10 mg/kg co 6 godzin w ciągu doby	Infuzja dożylna	Minimum 14 dni

4.6.3. Bezpieczeństwo

W badaniu *Carreras 2011* punktem końcowym z zakresy oceny profilu bezpieczeństwa defibrotynu w analizowanej populacji pacjentów były zgony.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego.

Tabela 88. Liczby i odsetki przypadków zgonów; DEF (*Carreras 2011*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Carreras 2011 (IVC)</i>	DEF	8	2 (25)

4.7. Badanie prospektywne – Triplett 2015

Jednoramienne badanie kliniczne *Triplett 2015* nie spełniało kryteriów włączenia do analizy głównej, ze względu na nieadekwatny schemat dawkowania ocenianej interwencji. W związku z niewielką liczbą dowodów naukowych dotyczących efektywności ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów, wyniki badania *Triplett 2015* zamieszczono w niniejszym rozdziale celem prezentacji pełnego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Defitelio®.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Triplett 2015*.

Tabela 89. Charakterystyka badania

Badanie	<i>Triplett 2015 (IVC)</i>	
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe, USA	
Metodyka	typ badania	Prospektywne
	randomizacja	brak
	zaślepienie	brak
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy.
Oceniane punkty końcowe	Skuteczność*: <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź na leczenie; brak odpowiedzi na leczenie; 	
	Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> krwawienia; utrata z badania; zgony. 	
Utrata z badania	Przyczyny utraty z badania: zgon (29,4%), ustąpienie objawów VOD (55,9%), progresja VOD (11,8%), przejście do opieki paliatywnej (2,9%)	
Źródła finansowania	Częściowo sponsorowane przez National Institutes of Health Cancer Center Support (CORE) grant P30 CA021765, National Cancer Institute grant 5 R25 CA23944, Center of Excellence Grant from the State of Tennessee, Assisi Foundation of Memphis, the American Lebanese Syrian Associated Charities.	
Publikacje do badania	<i>Triplett 2015</i>	
Komentarz	Dane zostało przeprowadzono w latach 2004 - 2009	

*Opis dotyczący skuteczności zamieszczono w rozdziale Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

4.7.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 90. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Triplett 2015 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie VOD w oparciu o kryteria: (1) Jones'a: hiperbilirubinemia (≥ 2 mg/dl) i stwierdzenie co najmniej 2 z wymienionych objawów, tj. powiększenie wątroby, wodobrzusze lub wzrost masy ciała $\geq 5\%$ w stosunku masy wyjściowej lub (2) McDonalda'a, tj. wystąpienie co najmniej 2 z wymienionych objawów w ciągu 20 dni: powiększenie wątroby lub ból w prawym górnym kwadrancie brzucha, żółtaczka lub hiperbilirubinemia (≥ 2 mg/d), wodobrzusze lub nagły wzrost masy ciała ($>2\%$)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjentów, u których zanotowano objawy mogące potwierdzić inne rozpoznanie niż VOD

Do badania *Triplett 2015* zakwalifikowano 34 pacjentów z zarostową chorobą żył wątroby. U 31 chorych VOD zdiagnozowano po przeszczepie, w 3 przypadkach przyczyną VOD była chemioterapia bez przeszczepu.

Tabela 91. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania *Triplett 2015 (IVC)*

Cecha populacji	DEF	
Liczba pacjentów, N	34	
Mediana wieku, lata (zakres)	8 miesięcy i 11 miesięcy (0,5-21,6)	
Wiek, lata, n (%)	0-6	12 (35)
	6-12	6 (18)
	12-18	13 (38)
	>18	3 (9)
Płeć, n (%)	żeńską	25 (74)
	męską	9 (26)
Przyczyna VOD, n (%)	przeszczep	31 (91)
	chemioterapia	3 (9)
Diagnoza (przyczyna przeszczepu), n (%)	Ostra białaczka limfoblastyczna	10 (29)
	Ostra białaczka limfatyczna	10 (29)
	Inne hematologiczne nowotwory złośliwe (CML, NHL, JMML)	5 (15)
	Niehematologiczne nowotwory złośliwe (Wilms, NB)	5 (15)
	Nowotwory niezłośliwe (PNH, I-Cell, SAA, OP)	4 (12)
Typ przeszczepu, n (%)	autologiczny	2 (6)
	allogeniczny, <i>matched related</i>	4 (13)*
	allogeniczny, <i>matched unrelated</i>	13 (42)*
	allogeniczny, <i>mismatched related</i>	12 (39)*
Warunki kondycjonowania, n (%)	Naświetlanie całego ciała/cyklofosfamid	10 (32)
	Fludarabina/melfalan (\pm cyklofosfamid)	7 (23)
	Busulfan/melfalan	6 (19)
	Busulfan/cyklofosfamid	4 (13)

	Fludarabina/naświetlanie całego ciała	2 (6)
	Cyklofosfamid + inne	2 (6)
HCT, n (%)	I	23 (68)
	>I	8 (24)
	0	3 (9)
Profilaktyka VOD, n (%)	Heparyna	30 (97)
	Heparyna + ursodiol	1 (3)
MOF, n (%)	Brak MOF	5 (15)
	Łagodna postać	7 (21)
	Ciężka postać	22 (64)
Układy narządów zajęte MOF, n (%)	Nerk + płuca	26 (76)
	płuca	3 (9)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; CML – ang. chronic myeloid leukemia; NHL - non-Hodgkin lymphoma; JMML - juvenile myelomonocytic leukemia; NB - neuroblastoma; PNH - paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SAA - severe aplastic anemia; OP - osteopetrosis.

4.7.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji ocenianej (defibrotynu) zastosowanej u pacjentów z VOD w badaniu *Triplett 2015*.

Tabela 92. Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
<i>Triplett 2015 (IVC)</i>	defibrotyd	<10 – 110 mg/kg/dobę	Infuzja dożylna	Mediana czasu trwania leczenia: 15 dni (zakres: 1-102 dni)

Mediana maksymalnej dawki defibrotynu wynosiła 60 mg/kg/dobę (zakres: 6,25-110 mg/kg/d). U 11 pacjentów dawkę zwiększono maksymalnie do 60 mg/kg/d, u niektórych chorych dawki zwiększano do wartości: 70 mg/kg/d (n=3), 80 mg/kg/d (n=1), 90 mg/kg/d (n=1), 100 mg/kg/d (n=1) i 110 mg/kg/d (n=5).

4.7.3. Bezpieczeństwo

W badaniu *Triplett 2015* punktami końcowymi z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa defibrotynu w analizowanej populacji pacjentów były: krwawienia, utrata pacjentów z badania oraz zgony.

4.7.3.1. Krwawienia

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego.

Tabela 93. Liczby i odsetki przypadków krwawień; DEF (*Triplett 2015*)

Badanie	Dawka DEF, mg/kg/d	Liczba pacjento-dni	Epizody krwawień, n	Typ krwawienia	Liczba epizodów krwawień/100 pacjento-dni
<i>Triplett 2015 (IVC)</i>	≤25	101	3	2 HU, GI	3
	25,1-59,9	175	7	CNS, SH, 2 GI, 2 EX, HU	4

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Badanie	Dawka DEF, mg/kg/d	Liczba pacjento-dni	Epizody krwawień, n	Typ krwawienia	Liczba epizodów krwawień/100 pacjento-dni
	60	286	8	MH, AH, 3 GI, HP, 2 HU	2,8
	60,1-100	112	2	BG, GI	1,8
	>100	5	5	MH, 2 GI, AH, EX	13,2

HU – krwiomocz (ang. hematuria); CNS – krwawienie wewnątrzczaszkowe (ang. intracranial hemorrhage); SH – krwotok twardówkowy (ang. scleral hemorrhage); EX – krwawienie z nosa (ang. epistaxis); MH – krwotok wielomiejscowy (ang. multisite hemorrhage), HP – krwiotoplucie (ang. hemoptysis); BG – krwawienie z dziąseł (ang. bleeding gums); AH – krwawienie pęcherzykowe (ang. alveolar hemorrhage)

4.7.3.2. Utrata pacjentów z badania

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego.

Tabela 94. Liczby i odsetki przypadków utraty pacjentów z badania; DEF (Triplett 2015)

Badanie	Interwencja	Przyczyna utraty z badania	N	n (%)
Triplett 2015 (IVC)	DEF	Zgon	34	10 (29,4)
		Ustąpienie objawów VOD		19 (55,9)
		Progresja VOD		4 (11,8)
		Przejsie do opieki paliatywnej		1 (2,9)

4.7.3.3. Zgony

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego.

Tabela 95. Liczby i odsetki przypadków zgonów; DEF (Triplett 2015)

Badanie	Interwencja	Przyczyna zgonu	N	n (%)
Triplett 2015 (IVC)	DEF	Ogółem	31	23* (74,2)*
		Bez nawrotu choroby		16* (51,6)*
		Progresja choroby		7 (22,6)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

5. WNIOSKI

5.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami postępowania klinicznego popartymi opiniami ekspertów medycznych obecnie w warunkach polskich brak jest innych niż defibrotyd skutecznych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu pacjentów, u których po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych doszło do rozwinięcia ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątrobowych.

Mając na uwadze wymogi przeprowadzania oceny efektywności technologii medycznych, precyzowane przez wytyczne HTA, analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [2, 3].

Istotnym jest, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z ważnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu [4]. **Osoby z sVOD po HSCT nie mają obecnie, poza defibrotydem, dostępu do innej skutecznej terapii całkowitej odpowiedzi na leczenie, przedłużającej życie o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Jedyną opcją terapeutyczną, uznaną w niniejszej analizie jako interwencję alternatywną jest najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC), które charakteryzuje się niższą, niepotwierdzoną badaniami klinicznymi efektywnością działania, stanowiąc niejednokrotnie jedynie przedłużenie aktualnego ciężkiego stanu pacjenta. Dodatkowo należy mieć na uwadze, iż zgodnie z opinią ekspertów medycznych, BSC jest stosowane w praktyce klinicznej jedynie w sytuacji braku dostępu do defibrotydu. W związku z powyższym, metoda leczenia w postaci defibrotydu powinna być dostępna (a zarazem finansowana ze środków budżetowych płatnika publicznego) dla pacjentów z sVOD po przeszczepie, w ramach programu lekowego.**

W związku z powyższym: celem przeglądu było porównanie efektywności klinicznej defibrotydu (Defitelio®) z najlepszym możliwym leczeniem objawowym (BSC) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby, nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Jedynym badaniem z zakresu oceny efektywności klinicznej defibrotydu w populacji pacjentów z sVOD po przeszczepie HSCT porównującej analizowaną interwencję z wybranym komparatorem, tj. najlepszym możliwym leczeniem objawowym (BSC) była próba kliniczna **Richardson 2009**.

Leczenie defibrotydem w populacji mieszanej (populacja pediatryczna i dorośli) prowadziło do uzyskania istotnie częściej (wg oszacowań autorów badania) niż w grupie BSC całkowitej odpowiedzi na leczenie (d+100) (odpowiednio 23,5 vs 9,4%) oraz wskaźnika przeżycia powyżej 100 dnia (odpowiednio 38,2 vs 25%).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych odsetek ich wystąpienia był większy w grupie leczonej BSC. Największe różnice na korzyść ocenianej interwencji (DEF) zanotowano w przypadku: gorączki, tachykardii, niepokoju, obrzęku uogólnionego, wybroczyn oraz pęcherzy. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonych defibrotidem były: krwawienia (ponad 60%), niedociśnienie (~40%), biegunka (25%), wymioty (21%), nudności (15%) oraz gorączka (15%). Natomiast najczęściej raportowanymi AEs związanymi z leczeniem DEF w dawce 25 mg/kg/d były: krwawienie z nosa i niedociśnienie (po 7%) oraz krwawienia żołądkowo-jelitowe, krwawienia w miejscu wprowadzenia cewnika i w obrębie płuc (po 6%).

Wyniki dla ramienia DEF 25 mg/kg/d, które zaczerpnięto z badania **Richardson 2010**, wskazują, iż leczenie defibrotidem prowadzi do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie u prawie połowy pacjentów, przy czym w populacji pediatrycznej odsetek ten wynosi 70%, a wśród dorosłych 39%. Dodatkowo autorzy badania **Richardson 2010** podają wyniki w stratyfikacji na grupy pacjentów względem metody kondycjonowania zastosowanej przed przeszczepem. Najwyższy odsetek CR uzyskano w grupie chorych leczonych wcześniej gemtuzumabem ozogamicyny (63%). Wskaźnik przeżycia ogółem po upływie 100 dni wyniósł 44%. Populacja pediatryczna leczona defibrotidem uzyskała ponad dwukrotnie wyższe wyniki niż dorośli (70 vs 33%). Najwyższy odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie w podziale na schematy kondycjonowania zanotowano w grupie chorych leczonych gemtuzumabem (56%).

Najcięższe zdarzenia niepożądane (w stopniu 5.) raportowano u 16% pacjentów. Najczęściej występującymi AEs w stopniu 3-5 były: niedociśnienie (27%) oraz niewydolność nerek (25%). Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosił 7%, przy czym większość miała charakter łagodny lub umiarkowany. Istotne jest, iż nie odnotowano w czasie terapii defibrotidem krwawień związanych z zastosowanym leczeniem.

Najczęstszymi przyczynami utraty pacjentów z badania były: rozwój i progresja VOD, zgon (obie przyczyny wynikały z postępu choroby), wycofanie z opieki oraz rezygnacja pacjenta. Niezmiernie ważne jest, iż zdarzenia niepożądane związane z leczeniem defibrotidem prowadziły do utraty z badania jedynie w przypadku 3% pacjentów.

W badaniu **Richardson 2002** prowadzonym w ramach *Investigational New Drug Study* (IND) 36% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie (d+100), a 35% chorych przeżyło ponad 100 dni po przeszczepie.

Podczas okresu obserwacji nie odnotowano nasilenia krwawień oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. związanych z podawaniem defibrotidu. Raportowano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1-2), w postaci: nudności, przemijającego niedociśnienia skurczowego, gorączki, skurczy brzucha, objawów naczynioruchowych (np. uderzenia gorąca). Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 niezwiązanych z leczeniem autorzy badania **Richardson 2002** wymienili: bakteremie, ostra niewydolność nerek, obrzęki płucne). Nie odnotowano zgonów z powodu VOD lub toksyczności związanej z leczeniem w ciągu 134 dni. Przyczyną zgonów, które wystąpiły po 134 dniu po przeszczepie był najczęściej nawrót choroby.

Dane z IND raportowano także w ramach badań **Richardson 2013** (ocena skuteczności) i **Richardson 2014** (ocena bezpieczeństwa). U 29% pacjentów z populacji ogólnej odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, w populacji pediatrycznej odsetek ten wyniósł 41%, a u dorosłych 27%. Warto podkreślić, iż częstość CR u chorych, którzy rozpoczęli leczenie DEF w ciągu ≤ 2 dni od rozpoznania VOD jest wyższy aniżeli w grupie pacjentów, u których terapię defibrotylem zapoczątkowano po upływie 2 dni od diagnozy VOD (odpowiednio 39% i 25%). Według danych (dla 212 pacjentów z sVOD) zamieszczonych w **ChPL dla Defitelio**, odsetek pacjentów z CR wyniósł 24%.

Wskaźnik przeżycia co najmniej 100 dni wynosił dla populacji ogólnej 48-52%, a dla populacji pediatrycznej 58-60%. Zdecydowanie częściej pacjenci przeżywali co najmniej 100 dni po przeszczepie, jeśli leczenie DEF rozpoczęto w ciągu ≤ 2 dni od rozpoznania VOD (61%), w porównaniu do grupy chorych, u których defibrotylem podawano nie wcześniej niż od 3 dnia po postawieniu diagnozy (38%). Dane z ChPL dla Defitelio (dla 212 pacjentów z sVOD) wskazują, iż u 37% chorych przeżyło ponad 100 dni. W populacji z sVOD po HSCT wg danych z najnowszych opublikowanych doniesień naukowych (**Richardson 2015** - IND) wskaźnik przeżycia d+100 wynosił 49% dla populacji ogółem (dorośli i dzieci) oraz 50% w populacji pediatrycznej.

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u ponad 70% pacjentów, natomiast jedynie u co piątego pacjenta odnotowane AE wiązano z zastosowanym leczeniem (lub indukcją leczeniem była traktowana jako prawdopodobna). Poważne AEs odnotowano u 60% chorych, a u 13% pacjentów miały one prawdopodobny lub pewny związek z leczeniem defibrotylem. 30% chorych utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zgonu (a ich związek z leczeniem był pewny lub prawdopodobny) raportowano u 2,8% pacjentów. Najczęściej notowanymi AEs niezwiązanymi z leczeniem były: niedociśnienie (14%), zaburzenia oddychania (10%), niewydolność nerek, krwawienie w obrębie płuc, gorączka oraz biegunka (~8%). AEs związanymi z leczeniem DEF, które występowały najczęściej to: krwawienie w obrębie płuc, krwawienia żołądkowo-jelitowe oraz z nosa (<5%). Najczęściej raportowanymi poważnymi zdarzeniami niepożadanymi były: zaburzenia oddychania (8%), krwawienia z obrębie płuc (6%), niedociśnienie (6%) i niewydolność nerek (5%). Zanotowano 1 przypadek zgonu.

Analiza efektywności praktycznej defibrotylem w porównaniu z BSC w populacji pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych oparta została o wyniki nieopublikowanego badania rejestracyjnego (w USA) **CIBMTR**. Przedstawiono także wyniki 4 badań prowadzonych w ramach programu **CUP** (*Corbacioglu 2014*, *Carreras 2007*, wyniki dla CUP zaczerpnięte z *EMA_Assessment report 2013* oraz *Chopra 2000*).

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 51 vs 29 % pacjentów w ramionach DEF vs BSC. Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Większy odsetek przeżyć (dzień+100) zanotowano wśród pacjentów leczonych defibrotylem aniżeli BSC (39 vs 31%). Obliczenia statystyczne nie wykazały istotności różnic pomiędzy grupami.

Wyniki uzyskane w programie CUP wskazują, iż co najmniej 100 dni po przeszczepie przeżywało 58% pacjentów objętych terapią DEF w dawce 25 mg/kg/d (*Corbacioglu 2014*), 50% chorych (*Chopra 2000*) lub 34-40% pacjentów (*Carreras 2007*, *EMA_Assessment report*).

Całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano u: 27% pacjentów ogółem (*EMA_Assessment report 2013*) (36% w populacji pediatrycznej oraz 21% wśród dorosłych) lub 43% (*Chopra 2000*). Częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 12% chorych ogółem (*EMA_Assessment report*) (podobne odsetki uzyskano zarówno w populacji pediatrycznej jak i u dorosłych) lub 25% pacjentów (*Chopra 2000*).

Zdarzenia niepożądane ogółem zanotowano u ponad 47% pacjentów, poważne AEs u 45% oraz krwawienia u 11% (*Corbacioglu 2014*). Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na posterze *Corbacioglu 2014* utracono z badania 28% pacjentów (z powodu: AEs 9%, poprawy stanu klinicznego/ustąpienia objawów choroby 4%). W badaniu *Chopra 2000* autorzy podali, iż u 61% pacjentów nastąpił zgon. Najczęstszą przyczyną zgonów były: zapalenie płuc, MOF oraz VOD, zatem nie związane z zastosowanym leczeniem lecz progresją choroby.

Podsumowując wyniki programu CUP, stosowanie defibrotynu prowadzi do poprawy stanu u części chorych, stanowiąc w tej grupie pacjentów terapię przedłużającą życie. Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, iż w ocenianej populacji pacjentów, leczenie defibrotynem wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Należy mieć jednak na uwadze, że u pacjentów w ciężkim stanie jakim jest niewątpliwie sVOD po przeszczepie i schemacie kondycjonowania, u których pierwotną diagnozą są nowotwory, odnotowane poważne zdarzenia niepożądane notuje się u istotnego odsetka chorych. Podkreślić w tym miejscu należy, iż większość z AEs nie jest związana z zastosowanym leczeniem, a wynika z ciężkiego stanu klinicznego chorego, zatem profil bezpieczeństwa należy uznać za akceptowalny.

Na podstawie uwzględnionych dodatkowo badań retrospektywnych wynika, iż całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskiwano 50% (Corbacioglu 2004, Sucak 2007) oraz 75% (Ipek 2014). Wskaźnik przeżycia d+100 wyniósł: 36% (Corbacioglu 2004), 50% (Sucak 2007) oraz 57% (Svec 2014). W jednym badaniu analizowano przypadki zgonów u co czwartego pacjenta (Carreras 2011). Zdarzenia niepożądane raportowane w ramach badania Sucak 2007 nie były związane z zastosowanym leczeniem.

Dokonując porównania efektywności defibrotynu z najlepszym możliwym leczeniem objawowym oraz demonstrując różnice w odsetkach wystąpienia głównych punktów końcowych należy pamiętać, iż czynnikiem, która może wpłynąć na interpretację zestawionych wyników są różnice metodologiczne pomiędzy badaniami oraz zróżnicowany stan kliniczny populacji pacjentów w analizowanych próbach klinicznych.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla defibrotynu (Defitelio®) w leczeniu pacjentów z sVOD po HSCT jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego w ocenie pierwszorzędowych punktów końcowych. Kryteria PICOS w zakresie populacji docelowej są zgodne także z projektem programu lekowego dla defibrotynu.

Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany, zaakceptowany przez ekspertów medycznych i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (BSC). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji, co potwierdziły konsultacje z ekspertami medycznymi. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Dla specyficznej grupy chorych, jaką są źle rokujący pacjenci z ciężką postacią VOD po przeszczepie, defibrotyd, jako lek o charakterze terapii ratunkowej, wpisuje się zatem w ustanowione priorytety zdrowotne zmniejszenia przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych i powikłań związanych z samą istotą choroby ale także zastosowanego leczenia (szczególnie chorób rzadkich), stanowiąc dla takich pacjentów jedyną opcję terapeutyczną.

Mimo iż do wyników powyższej analizy należy podejść z ostrożnością z uwagi na nienajwyższą wiarygodność włączonych badań oraz ograniczenia dotyczące sposobu prezentacji wyników przez autorów włączonych badań to należy wziąć pod uwagę, iż problem zdrowotny, którego dotyczy analiza jest chorobą ultrarazadką (charakteryzującą się dużą śmiertelnością w krótkim czasie) i przeprowadzenie dużych badań klinicznych, szczególnie w schemacie RCT, jest utrudnione czy wręcz niemożliwe, także ze względu na aspekty etyczne. Brak bowiem aktywnego leczenia w grupie chorych zakwalifikowanych do udziału w randomizowanej próbie klinicznej kontrolowanej placebo pozbawia pacjentów szans na przedłużenie życia i poprawę stanu zdrowia. Zatem wnioskowanie na podstawie wyników dostępnych badań wydaje się uzasadnione.

Defibrotyd stanowi pierwszą i zarazem jedyną zarejestrowaną w Polsce, Europie i USA skuteczną opcję leczenia pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby, która jest chorobą zagrażającą życiu. Co więcej, brak jest obecnie jakichkolwiek innych form terapii rekomendowanych przez aktualnie obowiązujące wytyczne kliniczne, w analizowanej populacji pacjentów.

Defibrotyd powinien być podawany jako leczenie pierwszej linii w tej grupie pacjentów. Pacjenci z VOD i rozpoznaną niewydolnością wielonarządową, nieobjęci leczeniem opartym o defibrotyd mają

bardzo wysaki współczynnik śmiertelności. Defibrotyd jest unikalną opcją umożliwiającą zwiększenie szans na pełne wyleczenie i uratowanie życia. Natomiast terapia VOD powinna być traktowana jako jeden z etapów złożonego leczenia hematologicznego. Stosowanie defibrotynu w sposób istotny zwiększa pacjentom możliwość doświadczenia wszystkich korzyści z przeprowadzenia HSCT, prowadząc tym samym do wydłużenia życia. Jest to szczególnie istotne ze względu na to, iż dużą część chorych na sVOD stanowią dzieci i młodzież po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych przeprowadzanym celem ratowania życia. Zastosowanie w takiej sytuacji skutecznego leczenia powikłań (takich jak sVOD) nabiera kluczowego, dla przeżycia tych pacjentów, znaczenia, dając realną nadzieję na powrót do normalnego życia i umożliwiając uniknięcie częstego zjawiska pojawiającego się w przypadku niezaspokajonej potrzeby zdrowotnej (związanej z brakiem dostępu do skutecznych metod leczenia), jakim jest pogorszenie jakości życia oraz wykluczenie z aktywności społecznych. Biorąc pod uwagę fakt, iż defibrotyd stanowi terapię ratującą życie chorych z sVOD po HSCT, brak jego refundacji we wnioskowanym wskazaniu oznacza zaprzepaszczenie wysiłków organizacyjnych oraz kosztów poniesionych na przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (szukanie dawcy, pobranie materiału, przygotowanie biorcy, procedura przeszczepienia).

Podsumowując, osoby z ciężką postacią VOD po przeszczepie, nie mają obecnie, poza defibrotynem, dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie, stanowiącej terapię ratunkową przedłużającą życie. W związku z powyższym, metoda leczenia, dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów ze źle rokującą postacią VOD, powinna stanowić terapię refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach wnioskowanego programu lekowego. Powyższe stwierdzenie znajduje zatem pełne uzasadnienie w ustawodawstwie unijnym, w ramach którego niejednokrotnie podkreśla się stwierdzenie, iż „Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci”.

5.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż podawanie defibrotynu w postaci infuzji dożylniej (produkt leczniczy Defitelio®) pacjentom z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych należy uznać za terapię umiarkowanie bezpieczną oraz u znacznej części chorych dobrze tolerowaną.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Defitelio® nie odnotowuje się zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często tj. $\geq 1/10$. Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi często (tj. $\geq 1/100$ do $<1/10$) są: koagulopatia, niedociśnienie, krwotoki wewnętrzne, krwawienie z nosa, krwimocz, krwawienie w miejscu wkłucia cewnika oraz wymioty.

W związku z mechanizmem działania defibrotynu mającym kluczowe znaczenie w analizowanej jednostce chorobowej, zdarzenia niepożądane o charakterze zaburzeń krzepnięcia krwi są wliczone w ryzyko stosowania leku stanowiącego jedyną opcję terapii pacjentów w ciężkim stanie, terapii ratującej życie.

Na stronach internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania leków (URPL, EMA, FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa defibrotynu u pacjentów z sVOD po przeszczepie.

W oparciu o przedstawiony raport (PSUR) można stwierdzić, że w analizowanym okresie sprawozdawczym (tj. od kwietnia do października 2014 r.) liczby pacjentów, u których zanotowano ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie terapii defibrotynem są niewielkie. Dane dotyczące efektywności praktycznej uzyskane od momentu dopuszczenia produktu leczniczego Defitelio® do obrotu (w tym, w czasie 6 miesięcy obejmujących okres, którego dotyczy analizowany PSUR), wykazały, iż stosunek skuteczności do bezpieczeństwa defibrotynu pozostają bez zmian i w związku z tym, ocena ryzyka pozostaje korzystna. Wnioskować zatem należy, iż stosowanie defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci VOD po HSCT, mając jednocześnie na uwadze poważny stan tych pacjentów, jest umiarkowanie bezpieczne. Nie ma potrzeby zmiany informacji z tego zakresu

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

zawartych m.in. w ChPL, ponieważ jak opisano powyżej, dane uzyskane w bieżącym okresie raportu PSUR wskazują, iż profil ryzyka/korzyści pozostaje niezmienny.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, produkt leczniczy Defitelio® stosowany w populacji pediatrycznej oraz u dorosłych pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych traktować należy jako interwencję medyczną umiarkowanie bezpieczną oraz w większości przypadków dobrze tolerowaną terapię.

6. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego populację docelową dla defibrotynu stanowią pacjenci z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby (sVOD), występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT).

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań dla defibrotynu odnaleziono 1 badanie porównujące efektywność kliniczną ocenianej interwencji z najlepszą możliwą terapią wspomagającą, tj. BSC – Richardson 2009. Defibrotyd podawano w dawce 25 mg/kg/d, który dołączano do stosowanej wcześniej w badanej grupie pacjentów BSC. Dane dla ramienia BSC zebrano w historycznej grupie kontrolnej.

Warto w tym miejscu podkreślić fakt, iż początkowo zakładana liczba pacjentów miała wynosić po 80 w każdym z ramion (DEF vs BSC). Pierwotnie, autorzy badania włączyli 86 chorych do grupy objętej leczeniem objawowym (BSC), ostatecznie zmniejszono liczbę pacjentów uwzględnionych w analizowanej próbie klinicznej do 32. W związku z tym, iż wyniki dla historycznej grupy kontrolnej pochodzą sprzed kilkunastu lat, należy mieć na uwadze zmianę metod postępowania klinicznego w populacji z sVOD po przeszczepie na przestrzeni kilkunastu lat (jednakże w tym czasie nie wprowadzono poza defibrotynem innej podobnie skutecznej terapii). Dodatkowo warto wspomnieć o braku pewności co do słuszności wykluczenia 54 pacjentów z pierwotnie zakwalifikowanej do badania grupy objętej terapią BSC. 51 z 54 tak wykluczonych pacjentów z historycznej grupy kontrolnej, mimo iż spełniało kryteria włączenia do leczenia defibrotynem, nie zostało zakwalifikowanych do terapii z zastosowaniem ocenianego leku. Dostępne źródła [EMA_Assessment Report 2013] wskazują, iż przyczyną wykluczenia sporej liczby chorych z ramienia BSC było ustalenie bardziej rygorystycznych kryteriów kwalifikacyjnych (których przyjęcie w grupie DEF prowadziło do wykluczenia tylko 4 pacjentów).

Mimo iż zmiana liczby pacjentów niesie za sobą ryzyko wykluczenia pacjentów o lepszym stanie zdrowia (niż w grupie pacjentów z ramienia DEF), co skutkuje prawdopodobnym zaburzeniem wnioskowania w oparciu o tak uzyskane dane porównywane z grupą leczoną defibrotynem, należy zauważyć, iż **autorzy kluczowego badania podjęli wszelkie możliwe kroki, mające na celu zmniejszenie wystąpienia potencjalnych błędów wynikających ze zmiany liczby pacjentów** (86 vs 32 pacjentów). Dane były zbierane w sposób znormalizowany, opatrzone je odpowiednimi opisami dla każdego pacjenta. Porównując dane z poszczególnych ośrodków dotyczące procesu kwalifikowania pacjentów do udziału w badaniu (pierwotna grupa kontrolna vs grupa kontrolna z pomniejszoną liczbą pacjentów) nie znaleziono różnic w kryteriach włączenia, które mogłyby prowadzić do wystąpienia błędów kwalifikacji. Metody rozpoznania sVOD na przestrzeni lat nie uległy znaczącej zmianie, diagnozę przeprowadzano w oparciu o podobne kryteria. Zastosowane leczenie objawowe (BSC) w obu grupach było zbliżone (brak różnic istotnych w punkcie widzenia klinicznego). Jak pokazują analizy zamieszczone w dostępnych materiałach ogólny profil bezpieczeństwa w obu grupach chorych, tj. pierwotnie zakwalifikowanych do grupy HC i grupie z pomniejszoną liczbą pacjentów, jest zbliżony. Brak uwzględnienia klasyfikacji stopnia zaawansowania AEs nie podważa wiarygodności porównania wyników uzyskanych w historycznej grupie kontrolnej z tymi, które raportowano w grupie leczonej DEF. Definicje punktów końcowych były takie same w obu grupach.

Innym ograniczeniem kluczowego badania uwzględnionego w niniejszej analizie był brak przesłanek metodologicznych (nierandomizowane badanie kliniczne z historyczną grupą kontrolną i związane z tym zakłócenia w procesie kwalifikacji pacjentów opisane powyżej) do klasycznych obliczeń ilorazu szans oraz innych parametrów EBM (NNT) w sytuacji wystąpienia istotności statystycznej w wynikach ocenianych punktów końcowych dla porównania DEF+BSC vs BSC.

Wyniki (wartości p) przedstawione w analizie to oszacowania autorów badania zweryfikowane przez twórców [REDAKTOR]. Uzyskano je przy użyciu *Propensity Score Analysis* (PSA) którą stosuje się w przypadku badań nierandomizowanych aby zniwelować efekt wpływu nielosowego doboru do grupy eksperymentalnej i kontrolnej (w tym przypadku BSC jako historyczna grupa kontrolna). Metoda ta zakłada wykorzystanie dodatkowych zmiennych towarzyszących (w przypadku badania *Richardson 2009* były to: konieczność przeprowadzania mechanicznej wentylacji płuc i/lub dializ na początku badania, \leq lub $>$ 16 lat w momencie przeprowadzenia przeszczepu HSCT, przeszczep allogeniczny, wcześniej przeprowadzone przeszczepie SCT) w celu wyrównania różnic pomiędzy grupami. Obliczono wskaźnik skłonności (*propensity score*) przy użyciu standardowych metod regresji logistycznej. Obliczenia wykonano w oparciu o szczegółowe dane dla każdego pacjenta w obu grupach uwzględniając 4 zmienne wyjściowe.

Dane z submisji walijskiej nie zawierały kalkulacji NNT dla wyżej opisanej metody obliczeniowej. Niemniej jednak na posterze: *Richardson 2014* takie oszacowania dla obu punktów końcowych (całkowita odpowiedź na leczenie oraz wskaźnik przeżycia d+100) widnieją i zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Jednak ze względu na brak dostępu do przedziałów ufności dla tego parametru nie możliwa była interpretacja dotycząca istotności klinicznej ocenianego współczynnika „a jedynie interpretacja zgodna z definicją (tj. określenie liczby pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy punkt końcowy), co stanowiło analogicznie podejście do zaprezentowanego przez twórców ww. posteru.

Jak wspomniano powyżej podjęto decyzję o zamieszczeniu wyników obliczeń zaczerpniętych z dostępnych źródeł, w tym szacunków wykonanych przez autorów badań [REDAKTOR, poster *Richardson 2014*], które są zbieżne z wynikami zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (a które stanowiły podstawę rejestracji ocenianej interwencji) i oparciu o nie wniosowania. **W związku z charakterem problemu zdrowotnego, którego dotyczy niniejsza analiza (choroba rzadka) i wynikających z tego faktu problemów natury metodologicznej występujących podczas konstruowania i przeprowadzania prób klinicznych w populacji pacjentów z chorobą rzadką, badanie rejestracyjne należy uznać za wiarygodne i pozwalające ekstrapolować wyniki na populację ogólną osób chorych cierpiących na sVOD.**

Niemniej ważne jest podkreślenie faktu, iż wyniki i wnioski z kluczowego badania *Richardson 2009* posłużyły jako podstawa do rejestracji produktu leczniczego Defitelio®, co w znacznej mierze rekompensuje ograniczenia metodologiczne tego badania, traktując dostępne dowody naukowe jako niezmiernie istotne i możliwie, dla danej jednostki chorobowej, wiarygodne, rzutując tym samym pozytywnie na proces podejmowania decyzji refundacyjnych w poszczególnych krajach.

Wynikiem systematycznego wyszukiwania doniesień naukowych na temat ocenianej interwencji były również badania kliniczne: *Richardson 2010* (RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dwu awiek DEF 25 vs 40 mg/kg/d; mając na uwadze cel niniejszej analizy oraz kryteria PICO, wykluczające zamieszczenie zestawień z innym niż BSC komparatorem, uwzględniono jedynie wyniki ocenianych punktów końcowych z ramienia DEF 25 mg/kg/d); wyniki programu IND (*Richardson 2002, Richardson 2013 z analizą skuteczności oraz Richardson 2014 z oceną bezpieczeństwa na większej grupie pacjentów, Richardson 2015*). Ze względu na niewielką liczbą badań w sVOD jako chorobie rzadkiej, poszerzono schemat PICOS o wyniki badań bez adekwatnego komparatora, w celu pełniejszego przedstawienia skuteczności stosowania defibrotynu w ocenianej populacji pacjentów. Ograniczeniem badania *Richardson 2013/2014* jest fakt, iż nie wszyscy zakwalifikowani do udziału w leczeniu choroby mieli ciężką postać (~70%). W abstrakcie *Richardson 2015* przedstawiono natomiast wyniki dla podgrupy należącej do populacji docelowej, tj. sVOD po HSCT.

Ponadto czas leczenia był krótszy niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla Defitelio® (tj. 21 dni). W badaniu *Richardson 2010*, mediana terapii defibrotynem wynosiła 19 dni a w badaniu *Richardson 2002* 15 dni. Dodatkowo w badaniu *Richardson 2002*, dawka początkowa wyniosła 10 mg/kg/d, a co 2-4 dni zwiększano ją do maksymalnej (60mg/kg/d). W publikacji brak jest informacji na temat średniej wartości dawki defibrotynu. Zachowano natomiast schemat podawania leku zgodny z ChPL, tj. 4 razy na dobę.

Ograniczeniem dla wysnuwania uogólnionych wniosków na podstawie badań przeprowadzonych w ramach IND oraz badania randomizowanego *Richardson 2010* są niewątpliwie różnice pomiędzy populacjami zakwalifikowanymi do udziału w tych próbach klinicznych, np. mediana wieku pacjentów w badaniach wynosiła: 32 lata (*Richardson 2010*), 35 lat (*Richardson 2002*), 12 i 15 lat dla grupa chorych z badań *Richardson 2013* i *Richardson 2014*, odmienność schematów kondycjonowania zastosowanych przed przeszczepieniem, pierwotna diagnoza (nowotwory hematologiczne/nowotwory niehematologiczne/inne), proporcje pacjentów, którzy przeszczep allogeniczny/autologiczny oraz różnice w metodach rozpoznania VOD, w oparciu o kryteria Baltimore (*Richardson 2010, Richardson 2013/Richardson 2014/Richardson 2015*) lub Seattle (*Richardson 2002*), co może rzutować na uzyskane wyniki.

Ograniczeniem analizy efektywności praktycznej jest fakt, iż jedynie 1 badanie (██████) dotyczyło porównania DEF vs BSC, pozostałe stanowiły część programu CUP – wyniki tylko dla defibrotydu (*Corbacioglu 2014, Carreras 2007*, wyniki dla CUP z *EMA_Assessment report 2013* oraz *Chopra 2000*). Istotne jest, iż w dostępnych materiałach zestawiających wyniki ██████ nie zamieszczono charakterystyki interwencji. Podjęto zatem decyzję o przyjęciu założenia, iż w związku z tym, iż było to badanie rejestracyjne (przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych) dawka DEF powinna być zgodna z ChPL, tj. 25 mg/kg/d. Dane na temat charakterystyki pacjentów objętych leczeniem w ramach ██████ są również bardzo ograniczone (brak informacji o wieku pacjentów, pierwotnej diagnozie, schemacie kondycjonowania i innych kluczowych parametrach dotyczących stanu klinicznego). Równie skrótove informacje przedstawiono w opracowaniu *EMA_Assessment report* dla CUP. Mediana czasu leczenia defibrotydem w badaniach przeprowadzonych w ramach programu CUP była niższa niż zalecane 21 dni, tj. 15 dni (*Corbacioglu 2014*), 14 dni (wartość średnia, *Carreras 2011*) oraz 18 dni (*Chopra 2000*). Ze względu na niewielką liczbę doniesień naukowych dla defibrotydu w ocenianej populacji przedstawiono przedstawienie danych z ww. badań jest uzasadnione.

Autorzy niniejszego przeglądu uwzględnili także publikacje dostępne jedynie w postaci posterów konferencyjnych oraz abstraktów celem pełniejszego przedstawienia wyników skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji pacjentów z sVOD po przeszczepie HSCT.

Wnioskowanie z tego typu doniesień naukowych należy przeprowadzać z rozmysłem, natomiast wyciąganie bezpośrednich wniosków należy traktować z dużą dozą ostrożności.

Ważnymi kryteriami wykluczenia z przeglądu były natomiast: (1) niewłaściwa populacja, w tym pacjenci, u których VOD rozwinęła się mimo nieprzeprowadzonego przeszczepu, łagodna lub umiarkowana postać VOD, (2) niewłaściwa interwencja, mieszana interwencja (brak możliwości wyodrębnienia wyników, uzyskanych w wyniku zastosowania ocenianej interwencji), inna niż dożylna droga podania defibrotydu, (3) komparator inny niż BSC, (4) niewłaściwe punkty końcowe: oceniające wyłącznie farmakokinetykę i farmakodynamikę leku, (5) niewłaściwa metodyka badania: opis przypadku, opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi (o ile dostępne są opracowania stanowiące pierwotne raporty z badań).

Próby kliniczne włączone do niniejszego przeglądu charakteryzowały się średnią bądź niską wiarygodnością. Były to eksperymenty: bez randomizacji (kluczowe badanie *Richardson 2009, Richardson 2002, Richardson 2013/Richardson 2014/Richardson 2015*), otwarte, bez zaślepienia z randomizacją (*Richardson 2010*). W związku z powyższym wyniki uzyskane w badaniach mogą być obciążone błędem.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Badania nie spełniające kryteriów włączenia do przeglądu badań z defibrotydem, ale dostarczające istotnych informacji dotyczących efektywności klinicznej leku lub innej dawce zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.

7. DYSKUSJA

7.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji do przeglądu badań z zastosowaniem defibrotytu zastosowano limity dotyczące jednostki chorobowej. Nie zastosowano natomiast ograniczeń co do interwencji alternatywnej, poszukiwanych punktów końcowych, rodzaju badań oraz ograniczeń językowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy przeanalizowano także piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). W przypadku badań z użyciem defibrotytu przeszukano również rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu oraz www.who.int/ictrp/en/.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono 1 pierwotne badanie kliniczne oceniające efektywność defibrotytu w porównaniu do najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) (Richardson 2009), 1 randomizowane badanie kliniczne (Richardson 2010) porównujące dwie dawki defibrotytu (25 mg/kg/d vs 40 mg/kg/d) w analizowanej populacji. Autorzy niniejszego przeglądu, mając na cel analizy, podjęli decyzję o uwzględnieniu wyników dotyczących defibrotytu w dawce zgodnej z ChPL (tj. 25 mg/kg/d), (badanie to włączono w oparciu o poszerzone kryteria PICOS) oraz 2 próby kliniczne oceniające efektywność podawania defibrotytu w ramach programu leczenia indywidualnego (IND, ang. *Treatment Investigational New Drug*), tj. Richardson 2002 (prospektywne) oraz Richardson 2013/Richardson 2014 (prospektywne), włączone także w oparciu o poszerzone kryteria PICOS i Richardson 2015 (analiza przeżycia dla podgrupy sVOD zpo HSCT) stanowiąca uzupełnienie danych zamieszczonych w abstrakcie Richardson 2013 i posterze Richardson 2014.

Ponadto zidentyfikowano następujące dodatkowe badania celem zamieszczenia ich wyników w analizie efektywności praktycznej: 1 nieopublikowane otwarte badanie rejestracyjne (bez randomizacji) przeprowadzonego na terenie Stanów Zjednoczonych (rejestr ██████████), porównujące efektywność leczenia defibrotydem wobec BSC w analizowanej populacji pacjentów [dane o tym badaniu zostały zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego Defitelio®, które zgodne są z informacjami zamieszczonymi ██████████] oraz 4 badania przeprowadzane w ramach programu indywidualnego podawania leku (CUP, ang. *International Compassionate-use Program*), tj. Corbacioglu 2014, Carreras 2007, wyniki dla CUP z EMA_Assessment report 2013 oraz Chopra 2000.

W rozdziałach Dodatkowa analiza bezpieczeństwa oraz Dodatkowe dane dotyczące skuteczności przedstawiono także wyniki badań retrospektywnych, odpowiednio: Carreras 2011 oraz Carreras 2004, Sucak 2007, Ipek 2014 i Svec 2014 oraz badania prospektywnego Triplett 2015, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej.

W ramach niniejszej analizy wykorzystano również dodatkowe źródła udostępnione przez Zleceniodawcę, tj. postery konferencyjne (Richardson 2014_2469, Corbacioglu 2014_1138 oraz Richardson 2014_2470), ██████████ (szeroko opisują wyniki kluczowego badania dla DEF vs BSC).

7.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [2, 3].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu. Jest to zagadnienie trudne także z uwagi na częsty brak badań porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Jednocześnie podkreślić należy, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [4]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [4], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych [5].

Osoby z ciężką postacią VOD po przeszczepie nie mają obecnie, poza defibrotydem, dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie, stanowiącej terapię ratunkową, przedłużającą życie chorych. W związku z powyższym, metoda leczenia, dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów ze źle rokującą postacią VOD, powinna stanowić terapię refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach wnioskowanego programu lekowego. Powyższe stwierdzenie znajduje uzasadnienie w ustawodawstwie unijnym: „Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci” [5, 6, 7]. Biorąc pod uwagę częsty brak alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku sierociego powinna przede wszystkim zależeć od stopnia ciężkości choroby, obecności zagrożenia życia oraz korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania takiej terapii [5].

Zgodnie aktualnymi wytycznymi postępowania [11, 13], informacjami zawartymi w submisji walijskiej ([redacted]) [14] oraz opracowaniu NHSC 2011 [15] nie ma obecnie zarejestrowanych (w USA i Unii Europejskiej) innych niż defibrotyd opcji leczenia VOD. Uważane wcześniej za potencjalną alternatywę stosowanie tkankowego aktywatora plazminogenu zostało odrzucone ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych [11, 15, 16]. Postulowane również korzystne działanie

N-acetylocysteiny nie zostało potwierdzone w badaniach [16, 17]. Natomiast, jako istotny element postępowania klinicznego wymienia się najlepsze możliwe leczenie objawowe BSC, którego celem jest zredukowanie objawów choroby oraz zminimalizowanie czynników przyspieszających progresję choroby.

Mając na uwadze opinie ekspertów medycznych, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również wytyczne postępowania klinicznego w analizowanej populacji uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji, jest najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC).

7.3. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Badania kliniczne, zwłaszcza nad skutecznością interwencji terapeutycznych są często prowadzone w bardzo wyselekcjonowanych grupach pacjentów i w ściśle określonych warunkach, co może ograniczać możliwość odniesienia ich wyników do codziennej praktyki. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci (dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku powyżej 1 miesiąca) z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby, występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Analizowana populacja, jest zgodna z populacją, określona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Defitelio® oraz jest zgodna z charakterystyką populacji pacjentów kwalifikujących się do projektu programu lekowego: „Leczenie defibrotylem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10 K76.5)”. W związku z faktem, iż sVOD po HSCT jest chorobą rzadką ilość dostępnych doniesień na temat efektywności jej leczenia jest niewielka, a co za tym idzie wyciąganie wniosków z badań włączonych do niniejszego przeglądu, opartych jest o małą liczbę dowodów naukowych.

Przyjęty w kilku badaniach (Richardson 2010, badania w ramach IND) czas leczenia był krótszy niż rekomendowany, zgodny z danymi rejestracyjnymi (tj. 21 dni). W związku z niewielką liczbą badań kwalifikujących się do włączenia do przeglądu podjęto decyzję o uwzględnieniu także ww. badań.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z próby klinicznej odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. We wszystkich włączonych badaniach ocenianymi punktami końcowymi były efekty zdrowotne istotne klinicznie takie jak: całkowita odpowiedź na leczenie oraz analiza przeżycia oparta o wskaźnik przeżycia 100 dni po przeszczepie (d+100).

W przypadku badania Richardson 2009, w związku z charakterem problemu zdrowotnego, którego dotyczy niniejsza analiza (choroba rzadka) i wynikających z tego faktu problemów natury metodologicznej występujących podczas konstruowania i przeprowadzania prób klinicznych, badanie rejestracyjne należy uznać za wiarygodne i pozwalające ekstrapolować wyniki na populację ogólną osób chorych cierpiących na sVOD.

Warto podkreślić fakt, iż wyniki i wnioski z kluczowego badania Richardson 2009 posłużyły za podstawę do rejestracji produktu leczniczego Defitelio®, co w znacznej mierze rekompensuje ograniczenia metodologiczne tego badania, traktując dostępne dowody naukowe jako niezmiennie istotne i możliwie dla danej jednostki chorobowej wiarygodne, rzutując tym samym pozytywnie na proces podejmowania decyzji refundacyjnych w poszczególnych krajach.

Biorąc pod uwagę liczbę nowych zachorowań rocznie na sVOD po HSCT oraz liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia defibrotylem (patrz rozdział: Analiza problemu decyzyjnego) należy zauważyć, iż jest ona mniejsza od liczby pacjentów odpowiadających populacji docelowej, uwzględnionej w analizowanych badaniach z użyciem defibrotylem. Zasadne jest zatem, wnioskowanie o dużym odniesieniu uzyskanych wyników do populacji docelowej. Co więcej badania oceniające efektywność praktyczną (CIBMTR, badania w ramach CUP) w znacznej mierze potwierdzają wyniki uzyskane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzonej w oparciu o próby kliniczne. Zatem uogólnienie wniosków z badań zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu do populacji w warunkach rutynowej praktyki klinicznej jest uzasadnione.

7.4. Wiarygodność wewnętrzna

Próby kliniczne włączone do systematycznego przeglądu badań z zastosowaniem defibrotynu są, z wyjątkiem eksperymentu *Richardson 2010* (badanie randomizowane, II fazy, podtyp IIA), z którego zaczerpnięto dane dla jednego ramienia (DEF 25 mg/kg/d), badaniami nierandomizowanymi, typu *open-label*. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, zostały one sklasyfikowane jako badania IIC (kluczowe badanie *Richardson 2009*), IVC (*Richardson 2002, Richardson 2013/Richardson 2014/Richardson 2015*).

Zostały one zaprojektowane w metodyce umożliwiającej ocenę efektywności klinicznej defibrotynu podawanego na drodze infuzji dożyłnej pacjentom z ciężką postacią VOD po przeszczepie.

Sposób przedstawienia wyników dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa defibrotynu, umożliwiał ekstrakcję danych na potrzeby niniejszej analizy.

Nieliczna populacja pacjentów uczestniczących w ocenianych badaniach klinicznych, mogła doprowadzić do obniżenia jakości uzyskanych wyników oraz do przeszacowania efektów zdrowotnych. Jednakże mając na uwadze fakt, że defibrotyd jest lekiem sierocym (stosowanym w leczeniu rzadkich schorzeń, dodatkowo charakteryzujących się wysoką śmiertelnością w krótkim czasie) zaprojektowanie badań z dużą populacją oraz w schemacie badania RCT byłyby utrudnione lub wręcz niemożliwe do wykonania.

Ze względu na fakt, iż kwestionariusz NOS, służący do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych kohortowe i kliniczno-kontrolne jest nieadekwatny do oceny badań włączonych do niniejszego przeglądu ocena jakości danych pochodzących z włączonych do przeglądu badań została przedstawiona jedynie w sposób opisowy.

Badaniu randomizowanemu (*Richardson 2010*) włączonemu do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Oceniana próba kliniczna otrzymała 2 punkty na 5 możliwych, charakteryzując się w ten sposób niską wiarygodnością. Było to badanie bez zaślepienia (*open-label*) z randomizacją ze stratyfikacją na grupy w zależności od: wieku pacjentów (dorośli ≥ 18 lat, dzieci < 18 lat) i wykorzystania cyklofosfamidu w kondycjonowaniu przed przeszczepem.

7.5. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

W ramach dodatkowej oceny skuteczności uwzględniono 4 badania retrospektywne: *Corbacioglu 2004*, *Sucak 2007*, *Ipek 2014* i *Svec 2014* oraz 1 badanie prospektywne *Triplett 2015* nie spełniające PICOS niniejszej analizy ze względu na, odpowiednio: typ badania i jego niską wiarygodność oraz nieadekwatny schemat dawkowania ocenianej interwencji.

7.5.1. Corbacioglu 2004

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Carabacioglu 2004*.

Tabela 96. Charakterystyka badania

Badanie	Corbacioglu 2004 (IVC)	
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (12), Europa	
Metodyka	typ badania	Retrospektywne
	randomizacja	brak
	zaślepienie	brak
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy. Badanie miało na celu ocenę działania defibrotynu w leczeniu VOD wśród populacji pediatrycznej. Badacze zwracają również uwagę na istotność wczesnego podania defibrotynu u pacjentów, którzy wykazują wysokie ryzyko rozwinięcia ciężkiej postaci VOD.
Oceniane punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź na leczenie (CR) definiowana jako spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl i ustąpienie objawów MOF; wskaźnik przeżycia ponad 100 dni po przeszczepie (d+100); 	
Utrata z badania	Brak informacji o utracie pacjentów w populacji sVOD.	
Źródła finansowania	Nie podano	
Publikacje do badania	<i>Corbacioglu 2004</i>	
Komentarz	Badanie przeprowadzono w USA w latach 1998 - 2002	

7.5.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia oraz charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu.

Tabela 97. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Corbacioglu 2004 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci i młodzież < 20 lat, po przeszczepie HSCT (autologicznym lub allogenicznym) ze zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami Baltimore chorobą VOD, leczone defibrotynem; Ciężką postacią VOD (wśród pacjentów włączonych do badania) rozpoznano w sytuacji wystąpienia MOF (dysfunkcja co najmniej dwóch narządów lub układów narządów);
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano

Tabela 98. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania

Cecha populacji		Corbacioglu 2004 (IVC)
Liczba pacjentów, N		45
Wiek, mediana w latach (zakres)		8,2 (0,2-20)
Płeć męska, n (%)*		26 (58)
Płeć żeńska, n (%)*		19 (42)
Pierwotna przyczyna choroby, n (%)*	Choroby nowotworowe ogółem	34 (76)
	Inne choroby ogółem	11 (24)
	Ostra białaczka limfoblastyczna	6 (13)*
	Ostra białaczka szpikowa	10 (22)*
	Przewlekła białaczka szpikowa	1 (2)*
	Syndrom mielodysplastyczny	10 (22)*
	Chłoniaki nieziarnicze (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)	1 (2)*
	Talasemia	2 (4)*
	Ciężkie niedobory odporności	4 (9)*
	leukodystrofia metachromatyczna	1 (2)*
	osteoporoza	3 (7)*
	Guzy lite	6 (13)*
	Napadowa nocna hemoglobinuria	1 (2)*
	Busulfan jako podstawowy składnik kondycjonowania, n* (%)	38* (84)
Cyklofosfamid jako podstawowy składnik kondycjonowania, n* (%)	33* (73)	
Melfalan jako podstawowy składnik kondycjonowania, n* (%)	20* (44)	
Fludarabina jako podstawowy składnik kondycjonowania, n* (%)	4* (9)	
Radioterapia - TBI (ang. <i>total body irradiation</i>), n* (%)	2 (4)*	
Typ przeszczepu, n (%)^	autologiczny	8* (18)
	allogeniczny, MRD (ang. <i>matched related donor</i>)	13* (29)
	allogeniczny, MUD (ang. <i>matched unrelated donor</i>)	13* (29)
	allogeniczny, MMRD (ang. <i>mismatched related donor</i>)	6* (13)
	allogeniczny, MMUD (ang. <i>mismatched unrelated donor</i>)	4* (9)
Mediana czasu do wystąpienia objawów VOD, dni (zakres)	12 (0-58)	
VOD o przebiegu łagodnym, n (%)	10 (22)	
VOD o przebiegu umiarkowanym, n (%)	13 (29)	
Ciężka postać VOD z MOF, n(%)	22 (49)	

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

^odestki wszystkich typów przeszczepów nie sumują się do 100 a liczba pacjentów oszacowania na ich podstawie nie daje łącznej liczby pacjentów zakwalifikowanych do badania, prawdopodobnie ze względu na zaokrąglenia %, jakie zostały przyjęte przez autorów badania.

7.5.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu *Corbacioglu 2004*.

Tabela 99. Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
<i>Corbacioglu 2004 (IVC)</i>	defibrotyd	Mediana 40 mg/kg/day (w przedziale 10–110 mg/kg/d). Dzienna dawka podzielona na 4 i podawana co 2-4 h. Dzienna dawka była dobierana indywidualnie i w trakcie leczenia była zwiększana stopniowo w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji pacjenta na lek.	Infuzja dożylna; defibrotyd w roztworze soli fizjologicznej.	Mediana czasu leczenia wynosi 17 dni (przedział 1-83 dni)

Pięcioro pacjentów równoległe z defibrotylem otrzymywało jeden lub więcej z następujących leków: AT III, heparyna o niskiej masie cząsteczkowej, prostaglandyna E2, t-PA, koncentrat białka C lub inhibitor esterazy CI.

7.5.1.3. Skuteczność kliniczna

W analizowanym programie podawania defibrotyledu w ramach badania retrospektywnego, dla którego dane o skuteczności przedstawiono w badaniu *Corbacioglu 2004*, wyniki oparto o poniższe punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR);
- współczynnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie (d+100).

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 100. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (*Corbacioglu 2004*)

Punkt końcowy	<i>Corbacioglu 2004 (IVC)</i>	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie		
Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia: zanotowano spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl, oraz ustąpienie MOF.	n (%)
Analiza przeżycia		
Współczynnik przeżycia	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 100 dni (d+100).	n (%)

7.5.1.3.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 101. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (*Corbacioglu 2004*)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)*
<i>Corbacioglu 2004 (IVC)</i>	DEF	22	11 (50)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

7.5.1.3.2. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 102. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Corbacioglu 2004)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)*
Corbacioglu 2004 (IVC)	DEF	22	8 (36)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

7.5.2. Sucak 2007

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania Sucak 2007.

Tabela 103. Charakterystyka badania

Badanie	Sucak 2007 (IVC)	
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)	
Liczba ośrodków	Badanie jednoośrodkowe	
Metodyka	typ badania	Retrospektywne
	randomizacja	brak
	zaślepienie	brak
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź na leczenie (CR) definiowana jako spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl, oraz zmniejszenie objawów związanych z VOD (hepatomegalia, zmniejszenie bólu RUQ); wskaźnik przeżycia powyżej dnia 100 po przeszczepie (d+100); 	
	Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. 	
Utrata z badania	Brak informacji	
Źródła finansowania	Brak informacji	
Publikacje do badania	Sucak 2007	
Komentarz	Do analizy zostało wybranych 14 pacjentów z VOD leczonych defibrotydem, spośród grupy 80 pacjentów poddanych 89 przeszczepom HSCT pomiędzy październikiem 2003 a kwietniem 2006.	

7.5.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 104. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Sucak 2007 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci po przeszczepie HSCT (autologicznym lub allogenicznym) ze zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami Seattle chorobą VOD, leczone defibrotydem; Ciężką postacią VOD (wśród pacjentów włączonych do badania) rozpoznano w sytuacji wystąpienia MOF (dysfunkcja co najmniej dwóch narządów lub układów narządów);

Badanie	Sucak 2007 (IVC)
Kryteria wykluczenia	• Nie podano

Do badania Sucak 2007 włączono 80 pacjentów, u których przeprowadzono 89 przeszczepień HSCT. SOS zdiagnozowano u 16 pacjentów, a u 6 z nich ciężką postać VOD (z MOF).

Tabela 105. Charakterystyka pacjentów z sVOD włączonych do analizowanego badania

Cechy populacji	Sucak 2007 (IVC)	
Liczba pacjentów, N	14	
Mediana wieku, lata (zakres)	40,5 (16-46)	
Mężczyźni, n (%)	8 (57)	
Kobiety, n (%)	6 (43)	
Pierwotna przyczyna choroby, n (%)	Ostra białaczka szpikowa	5 (36)
	Ostra białaczka limfoblastyczna	4 (29)
	Ciężka niedokrwistość aplastyczna	1 (7)
	Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphoma)	1 (7)
	Chłoniak Hodgkina	3 (21)
Typ przeszczepu, n (%)	allogeniczny, n	13 (93)
	autologiczny, n	1 (7)
Więcej niż jeden HSCT, n (%)	1 (7)	
Warunki kondycjonowania, n (%)	BU/CY	5 (36)
	BU/CY/Flu	4 (29)
	CY	1 (7)
	TBI/CY	3 (21)
	BEAM	1 (7)
Pacjenci z MOF (svOD), n (%)	6 (43)	
Pacjenci z VOD o łagodnym nasileniu, n (%)	4 (29)	
Pacjenci z VOD o umiarkowanym nasileniu, n (%)	4 (29)	

W czasie trwania terapii u pacjentów codziennie monitorowano: poziom bilirubiny i kreatyniny w osoczu, masę ciała, odczuwanie bólu w prawym kwadrancie, wystąpienie krwawienia oraz ilość elementów morfotycznych krwi. Poziom fibrynogenu, czas protrombinowy i czas częściowej tromboplastyny monitorowano natomiast jeden raz w tygodniu.

7.5.2.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu *Sucak 2007*.

Tabela 106. Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
<i>Sucak 2007 (IVC)</i>	defibrotyd	Dawka początkowa: 10 mg/kg/d, podzielona na 4 dawki. W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji na lek, zwiększano dawkę dobową do docelowej, tj. 25 mg/kg/d.	W infuzji dożylniej (defibrotyd rozpuszczony w soli fizjologicznej), trwającej ponad 2 godziny	Mediana: 21,5 dni (zakres: 4-39 dni)

Przetoczenie koncentratu czerwonych krwinek przeprowadzono jeśli hematokryt spadał do wartości <20% lub hemoglobina do <8 g/dl. Jeśli liczba płytek krwi zmniejszała się do poziomu < 20 000/ μ l, przetaczono koncentrat płytek krwi. W czasie leczenia defibrotylem pacjenci z umiarkowaną lub ciężką VOD podlegali leczeniu diuretykami, natomiast kobietom podawano etynyloestradiol/desogestrol w celu zahamowania menstruacji.

7.5.2.3. Skuteczność kliniczna

W badaniu retrospektywnym, *Sucak 2007*, wyniki oparto o poniższe punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR);
- współczynnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie (d+100).

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 107. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (*Sucak 2007*)

Punkt końcowy	<i>Sucak 2007 (IVC)</i>	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie		
Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia: zannotowano spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl, oraz kliniczna poprawa w postaci zmniejszenia nasilenia objawów: retencji płynów, hepatomegalii i/lub bólu w prawym kwadrancie brzucha.	n (%)
Analiza przeżycia		
Współczynnik przeżycia	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 100 dni (d+100).	n (%)

7.5.2.3.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 108. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (*Sucak 2007*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Sucak 2007 (IVC)</i>	DEF	6	3 (50)

7.5.2.3.2. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 109. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Sucak 2007)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)*
Sucak 2007 (IVC)	DEF	6	3 (50)

7.5.3. Ipek 2014

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania Ipek 2014.

Tabela 110. Charakterystyka badania

Badanie	Ipek 2014 (IVC)	
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)	
Liczba ośrodków	Jednośrodkowe, Turcja	
Metodyka	typ badania	Retrospektywne
	randomizacja	brak
	zaślepienie	brak
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy. Celem badania była ocena skuteczności defibrotynu profilaktyce VOD w grupie wysokiego ryzyka oraz w leczeniu pacjentów z VOD (w tym ciężką postacią VOD).
Oceniane punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź na leczenie (CR) definiowana jako spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl, oraz zmniejszenie objawów związanych z VOD i MOF. 	
Utrata z badania	Brak danych	
Źródła finansowania	Brak danych	
Publikacje do badania	Ipek 2014	
Komentarz	Badanie przeprowadzono w Turcji w latach 2005 - 2009	

7.5.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 111. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Ipek 2014 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z kliniczną diagnozą VOD po przeszczepie HSCT, którą opartą o zmodyfikowane kryteria Seattle; ciężką postacią VOD diagnozowano w sytuacji wystąpienia MOF
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie podano

Do badania Ipek 2014 zakwalifikowano 86 pacjentów, po przeszczepie HSCT. U 14 z nich rozwinęła się choroba wenookluzyjna. U 10 pacjentów VOD miała postać ciężką.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 112. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Ipek 2014 (IVC)

Cecha populacji		DEF
Liczba pacjentów, N		14
Mediana wieku, lata (zakres)		30 (18-45)
Płeć, n (%)	żeńską	4 (29)*
	męską	10 (71)*
Diagnoza (przyczyna przeszczepu), n (%)	Ostra białaczka limfoblastyczna	6 (43)*
	Ostra białaczka szpikowa	5 (36)*
	Zespół mielodysplastyczny	1 (7)*
	Przewlekła białaczka szpikowa	1 (7)*
	Ciężka talasemia	1 (7)*
Typ przeszczepu, n (%)	autologiczny	-
	allogeniczny, HLA-matched sibling	11 (79)*
	allogeniczny, HLA-matched unrelated donors	2 (14)*
	allogeniczny, one-antigen-mismatched related donor	1 (7)*
Stopień nasilenia VOD, n (%) [^]	łagodna	1 (7,2)
	umiarkowana	3 (21,4)
	ciężka	10 (71,4)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych;

U większości pacjentów (81% z całej populacji 86 chorych; brak danych dla podgrupy pacjentów z sVOD) schematem kondycjonowania był busulfan/cyklofosfamid.

7.5.3.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu Ipek 2014.

Tabela 113. Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
Ipek 2014 (IVC)	defibrotyd	Dawka początkowa: 10 mg/kg/d. U 5 pacjentów zwiększoną ją do 25 mg/kg/d w podzielonych dawkach na dobę. U 2 pacjentów dawka początkowa wynosiła 25 mg/kg/d i wzrosła do 40 mg/kg/d. 1 pacjent trzymał dawkę 10 mg/kg/d podczas całego badania*	W 2-godzinnej infuzji dożylniej*	Brak danych

*3 pacjentów otrzymywało defibrotyd doustnie w dawce 4x400 mg (nie uwzględniono ich w niniejszej analizie)

W czasie badania możliwe było przeprowadzanie transfuzji by utrzymać objętość osocza na poziomie $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ i hematokryt $\geq 30\%$, czas protrombinowy $\leq 15\ \text{s}$ i fibrynogen $\geq 150\ \text{mg/ml}$. Wystąpienie potencjalnych skutków ubocznych było na bieżąco monitorowane podczas podawania leku.

7.5.3.3. Skuteczność kliniczna

Brak wyszczególnionych wyników dla ciężkiej postaci VOD. Natomiast w związku z tym, iż odsetek pacjentów z sVOD w uwzględnionym badaniu był wysoki (ponad 70%), odjęto decyzję o zaprezentowaniu wyników dla pacjentów, u których ocenianą interwencję podawano zgodnie ChPL.

Ocenianym punktem końcowym była całkowita odpowiedź na leczenie, której definicję przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 114. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Ipek 2014)

Punkt końcowy	Ipek 2014 (IVC)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	Odpowiedź na leczenie	
Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia: zanotowano spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza < 2 mg/dl, oraz kliniczna poprawa w postaci zmniejszenia nasilenia objawów VOD i MOF (niewydolność oddechowa i nerek, encefalopatia)	n (%)

7.5.3.3.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 115. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (Ipek 2014)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Ipek 2014 (IVC)	DEF	8*	6 (75)

*grupa pacjentów z VOD, u których DEF podawano w postaci infuzji

7.5.4. Svec 2014

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania Svec 2014.

Tabela 116. Charakterystyka badania

Badanie	Svec 2014 (IVC)	
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy (badanie nierandomizowane)	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe	
Metodyka	typ badania	Retrospektywne
	randomizacja	brak
	zaślepienie	brak
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy. Celem badania była ocena zapotrzebowania na przetoczenia płytek krwi u pacjentów pediatrycznych z VOD po HSCT, w tym u pacjentów otrzymujących defibrotyd
Oceniane punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • czas od 1. do 3. przetoczenia płytek krwi (dane dla VOD ogółem); • przyrost liczby płytek krwi (dane dla VOD ogółem); • przeżycie (dane dla pacjentów z sVOD). 	

Badanie	Svec 2014 (IVC)
Utrata z badania	Brak danych
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje do badania	Svec 2014
Komentarz	Dane pochodzą z Hiszpanii z lat 1996 - 2011

7.5.4.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 117. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Badanie	Svec 2014 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z kliniczną diagnozą VOD po przeszczepie HSCT, którą oparto o zmodyfikowane kryteria Seattle; ciężką postać VOD diagnozowano w sytuacji wystąpienia MOF (dysfunkcja układów/narządów)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie podano

Do badania Svec 2014 zakwalifikowano 262 pacjentów pediatrycznych, po przeszczepie HSCT. U 10,3% (n=27) rozwinęła się choroba weno-okluzyjna. U 14 pacjentów VOD miała postać ciężką.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 118. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Svec 2014 (IVC)

Cecha populacji	DEF	
Liczba pacjentów, N	262	
Typ przeszczepu, n (%)	autologiczny	102 (39)*
	allogeniczny	157 (60)*
	inny	3* (1)*
VOD, n (%)	27 (10)	
Ciężka postać VOD, n (%)*	14 (5)	

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

7.5.4.2. Charakterystyka interwencji

W abstrakcie do badania Svec 2014 autorzy nie zamieścili opisu interwencji w postaci defibrotynu.

7.5.4.3. Skuteczność kliniczna

W badaniu retrospektywnym, Svec 2014 wyniki dotyczące skuteczności oparto punkt końcowy w postaci współczynnika przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie (d+100).

Definicje analizowanego w badaniu punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 119. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Svec 2014)

Punkt końcowy	Svec 2014 (IVC)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników

Punkt końcowy	Svec 2014 (IVC)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Analiza przeżycia		
Współczynnik przeżycia	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 100 dni (d+100).	n (%)

7.5.4.3.1. Wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (d+100)

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 120. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Svec 2014)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Svec 2014 (IVC)	DEF	14	8 (57)

7.5.5. Triplett 2015

Charakterystykę badania, charakterystykę wyjściową pacjentów oraz opis interwencji przedstawiono w rozdziale Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.

Ocenę skuteczności defibrotynu w analizowanej populacji pacjentów przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe: całkowita odpowiedź na leczenie oraz brak odpowiedzi na leczenie.

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 121. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Triplett 2015)

Punkt końcowy	Triplett 2015 (IVC)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia: zannotowano spadek stężenia całkowitej bilirubiny osocza do ≤ 2 mg/dl, oraz kliniczna poprawa w postaci całkowitego ustąpienia objawów VOD	n (%)
Brak odpowiedzi na leczenie	Nie zdefiniowano	n (%)

7.5.5.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowane punkty końcowe (całkowita odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 122. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie; DEF (Triplett 2015 (IVC))

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	N	n* (%)*
Corbacioglu 2004 (IVC)	DEF	Całkowita odpowiedź na leczenie	31	18 (58,1)
		Brak odpowiedzi na leczenie		13 (41,9)

*oszacowane na podstawie dostępnych danych

7.6. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Zgodnie z wytycznymi HTA należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące bazy:

- Medline przez Pubmed;
- Embase;
- Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*);
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

Systematyczne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono 17.11.2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

W niniejszym rozdziale uwzględniono przeglądy systematyczne przedstawiające wyniki badań dotyczących stosowania defibrotynu w leczeniu VOD u pacjentów będących po przeszczepie HSCT.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria PICO pod względem populacji i interwencji oraz formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym, zawierające istotne opublikowane badania kliniczne (uwzględnione w niniejszej analizie). W związku z tym, iż kluczowe badania kliniczne opublikowano w ostatnich latach, autorzy niniejszej analizy nie uwzględniali przeglądów sprzed 2010 roku.

Poniżej zestawiono uwzględnione w niniejszym rozdziale przeglądy systematyczne:

- Richardsan PG, Carbaciaglu S, Ha VT, Kernan NA, Lehmann L, Maguire C, Maglia M, Hayle M, Sardella M, Giralt S, Haller E, Carreras E, Niederwieser D, Saiffer R. Drug safety evaluation of defibratide. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 Jan;12(1):123-36.
- Keating GM. Defibratide: a review of its use in severe hepatic vena-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Drug Investig.* 2014 Dec;34(12):895-904.
- Rathschedl E, Nachtnebel A. Defibratide for the treatment and prophylaxis of hepatic vena-occlusive disease – systematic review. *Decision Support Document No. 84; 2015. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment.*

Tabela 123. Wnioski płynące z uwzględnionego przeglądu systematycznego.

Przeгляд systematyczny	Ogólne wnioski płynące z przeglądu
<p>Richardson 2013</p>	<p>Celem przeglądu było zebranie informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa defibrotynu stosowanego w profilaktyce i leczeniu VOD a także innych chorób (szpiczak mnogi, schorzenia sercowo-naczyniowe). Dodatkowo zestawiono wyniki skuteczności stosowania defibrotynu w analizowanej populacji w odnalezionych próbach klinicznych.</p> <p>W przeglądzie uwzględniono wszystkie dotyczące defibrotynu badania z bazy PubMed opublikowane do lutego 2012, w języku angielskim. Przegląd obejmował również doniesienia konferencyjne ASH oraz EBMT i opublikowane między rokiem 2009 i 2012.</p> <p>W wyniku wyszukiwania uzyskano 135 wyników dla słowa „defibrotide” a tylko 8 dla „defibrotide safety” z czego 4 rekordy było badaniami pierwotnymi a 4 pracami przeglądowymi. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny i umiarkowany. Najczęściej odnotowanymi AEs w przypadku pacjentów cierpiących na VOD były: krwotoki, niedociśnienie, nudności i wymioty, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej. Nasilenie zdarzeń niepożądanych mieściło się większości przypadków od 3. do 5. stopnia. Autorzy zwracają jednak uwagę, że nie jest możliwe jednoznaczne powiązanie występowania zdarzeń niepożądanych z zastosowaniem defibrotynu, gdyż często ich pojawienie się wynika z ciężkiego stanu pacjenta. W przypadku chorych, u których stosowano defibrotyd w leczeniu innych chorób, ilość odnotowanych AEs była niewielka.</p> <p>Punkty końcowe w postaci współczynnika odpowiedzi całkowitej na leczenie (CR) oraz przeżycia ponad 100 dni (d+100) wskazują na dobrą skuteczność defibrotynu zarówno u dorosłych pacjentów jak i w populacji pediatrycznej z chorobą wenoobkluzyjną po przeszczepie.</p> <p>Podsumowując defibrotyd jest dobrze tolerowanym przez pacjentów lekiem a korzyści z jego zastosowania znacznie przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Przygotowanie przeglądu było wspierane finansowo <i>Gentium SpA</i>.</p>
<p>Keating 2014</p>	<p>Celem przeglądu było podsumowanie informacji dotyczących właściwości defibrotynu oraz jego skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z ciężką postacią VOD występującą po przeszczepie HSCT.</p> <p>Przeгляд oparto o wyniki badań odnalezionych w bazach medycznych MEDLINE (od 1946) i EMBASE (od 1996) oraz rejestry badań klinicznych.</p> <p>W uwzględnionych w przeglądzie badaniach analizowano punktu końcowe takie jak: całkowita odpowiedź na leczenie w ciągu 100 po przeszczepie i wskaźnik śmiertelności powyżej dnia 100 oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych.</p> <p>U pacjentów z ciężką postacią VOD leczonych defibrotynem w postaci infuzji dożyłnej w dawce 6,25 mg/kg m.c. co 6 h uzyskano znacząco lepsze wartości punktów końcowych niż w historycznej grupie kontrolnej.</p> <p>Najczęściej odnotowane zdarzenia niepożądane miały 3-5 stopień nasilenia i obejmowały: dysfunkcję nerek, niedociśnienie, hipoksję, wymioty, nudności oraz krwotoki. Autorzy zwracają jednak uwagę, że pacjenci po przeszczepie HSCT są predysponowani do wystąpienia zdarzeń krwotocznych i ryzyko ich wystąpienia nie zwiększa się po zastosowaniu defibrotynu.</p> <p>Podsumowując, defibrotyd charakteryzuje się wysoką skutecznością, dobrym profilem bezpieczeństwa i zalecany jest do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci VOD po przeszczepie HSCT.</p> <p>Przygotowanie przeglądu nie było wspierane finansowo przez sponsorów zewnętrznych.</p>
<p>Rothschedl 2015</p>	<p>Celem przeglądu odpowiedź na pytania kliniczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Czy DEF w porównaniu z brakiem profilaktyki, placebo lub innym aktywnym komparatorem wykazuje lepszą skuteczność oraz bezpieczeństwo u pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych po HSCT w profilaktyce VOD? (2) Czy DEF w leczeniu ciężkiej postaci VOD po HSCT lub chemioterapii u dorosłych oraz dzieci, wykazuje lepszą skuteczność oraz bezpieczeństwo w porównaniu do braku leczenia, placebo lub aktywnego komparatora? <p>Systematyczne wyszukiwanie na potrzeby przeglądu przeprowadzono w grudniu 2014 w bazach: Medline via Ovid, Embase, Cochrane Library i CRD (DARE, NHS-EED, HTA). Zidentyfikowano 151 rekordów oraz 121 z dodatkowych źródeł (7 udostępnionych przez producenta leku, 114 w odnalezionych w wyniku <i>scopus search</i>).</p> <p>Kryteria włączenia do przeglądu spełniało 5 badań (2 RCT, 2 z historyczną grupą kontrolną, 1 seria przypadków), w tym 2 w leczeniu ciężkiej postaci VOD.</p> <p>W ocenie skuteczności klinicznej analizowanej interwencji uwzględniono następujące punkty końcowe: całkowita odpowiedź na leczenie, zgony, zgony związane z chorobą, progresja VOD, jakość życia, poważne zdarzenia niepożądane.</p> <p>Dane z obu odnalezionych badań wskazują, iż całkowita śmiertelność (<i>overall mortality</i>) w ocenianym okresie (+100 dni) wynosi 58-65%. Wskaźnik śmiertelności związanej z ocenianą jednostką chorobową wynosi 28-29%. Całkowitą odpowiedź na leczenie notowano u 36-46%</p>

pacjentów.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u znacznej części ocenianej populacji. AES związane z leczeniem notowano u 8% pacjentów, a u 3% w stopniu 3-4. Nie raportowano AE związanych z leczeniem w 5 stopniu nasilenia oraz zgonów związanych z leczeniem. Krwawienia w stopniach 3-4 związane z leczeniem raportowano u 1% pacjentów.

Nie zidentyfikowano dowodów naukowych na temat wpływu defibrotydu na jakość życia pacjentów z populacji docelowej.

W oparciu o powyższe wyniki badań, defibrotyd jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci VOD.

Raport został przeprowadzony na zlecenie Austriackiego Ministerstwa Zdrowia celem wsparcia procesu podejmowania decyzji dotyczącej refundacji defibrotydu.

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych pokrywają się z wnioskami niniejszej analizy.

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 124. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	defibrotide	8
2.	bovine lung polydeoxyribonucleotide	0
3.	dasovas	0
4.	defibrinotide	0
5.	defitelio	2
6.	fraction p	27
7.	noravid	0
8.	procyclide	0
9.	proclide	0
10.	procyclide	0
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	35

Data wyszukiwania: 17.11.2015r.

8.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 125. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	defibrotide	393
2.	bovine lung polydeoxyribonucleotide	1
3.	dasovas	0
4.	defibrinotide	393
5.	defitelio	1
6.	fraction p	1606
7.	noravid	0
8.	procyclide	2
9.	proclide	0
10.	procyclide	1
11.	"defibrotide" [Supplementary Concept]	331
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	2000
13.	hepatic veno-occlusive disease	1521
14.	Sinusoidal Obstruction Syndrome	1643
15.	Disease, Hepatic Veno-Occlusive	1521
16.	Syndrome, Sinusoidal Obstruction	1643

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
17.	Hepatic Venous Occlusive Disease	1521
18.	Veno-Occlusive Disease, Hepatic	1521
19.	Veno Occlusive Disease, Hepatic	1521
20.	obstruction, liver vein	1604
21.	liver venous obstruction	1591
22.	liver vein occlusion	1941
23.	hepatic vein occlusion	1617
24.	hepatic vein obstruction	4234
25.	'Hepatic Venous Occlusive Disease' [Mesh]	1113
26.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	8319
27.	#12 AND #26	92

Data wyszukiwania: 17.11.2015r.

Tabela 126. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	defibrotide:ti,ab,kw	122
2.	bovine lung polydeoxyribonucleotide:ti,ab,kw	0
3.	dasovas:ti,ab,kw	0
4.	defibrinotide:ti,ab,kw	0
5.	defitelio:ti,ab,kw	2
6.	fraction p:ti,ab,kw	202
7.	noravid:ti,ab,kw	0
8.	procyclide:ti,ab,kw	0
9.	proclide:ti,ab,kw	0
10.	proyclide:ti,ab,kw	1
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	324
12.	hepatic veno-occlusive disease:ti,ab,kw	57
13.	Sinusoidal Obstruction Syndrome:ti,ab,kw	6
14.	Disease, Hepatic Venous Occlusive:ti,ab,kw	57
15.	Syndrome, Sinusoidal Obstruction:ti,ab,kw	6
16.	Hepatic Venous Occlusive Disease:ti,ab,kw	57
17.	Veno-Occlusive Disease, Hepatic:ti,ab,kw	57
18.	Veno Occlusive Disease, Hepatic:ti,ab,kw	57
19.	obstruction, liver vein:ti,ab,kw	36
20.	liver venous obstruction:ti,ab,kw	12
21.	liver vein occlusion:ti,ab,kw	63
22.	hepatic vein occlusion:ti,ab,kw	48
23.	hepatic vein obstruction:ti,ab,kw	18

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
24.	Hepatic Veno-Occlusive Disease: Mesh	42
25.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	164
26.	#11 AND #25	7

Data wyszukiwania: 17.11.2015r.

Tabela 127. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'defibrotide'	1053
2.	'bovine lung polydeoxyribonucleotide'	0
3.	'dasovas'	2
4.	'defibrinotide'	2
5.	'defitelio'	3
6.	'fraction p'	2421
7.	'noravid'	19
8.	'procyclide'	37
9.	'proclide'	2
10.	'procyclide'	4
11.	'defibrotide'/exp	1035
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3469
13.	'liver vein obstruction'/exp	2864
14.	'hepatic vein obstruction'	102
15.	'hepatic vein occlusion'	113
16.	'hepatic veno-occlusive disease'	711
17.	'liver vein occlusion'	3
18.	'liver venous obstruction'	0
19.	'obstruction, liver vein'	0
20.	'sinusoidal obstruction syndrome'	482
21.	'veno occlusive disease, hepatic'	3
22.	'veno-occlusive disease hepatic'	3
23.	'hepatic veno occlusive disease'	711
24.	'syndrome, sinusoidal obstruction'	0
25.	'disease, hepatic veno-occlusive'	1
26.	'hepatic veno-occlusive disease'	711
27.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	3231
28.	#12 AND #27	259

Data wyszukiwania: 17.11.2015r.

Tabela 5.

Strategia wyszukiwania baz abstraktów konferencyjnych oraz stron z rejestrami nieopublikowanych badań klinicznych

Lp.	Strategia	Wyniki wyszukiwania	Data wyszukiwania
Czasopismo <i>Blood</i>*			
1.	“defibrotide” (w tytule lub abstrakcie)	31	17.11.2015
Rejestr <i>Clinicaltrials.Gov</i>**			
2.	“defibrotide”, „Defitelio”	8 [^]	17.11.2015
Rejestr <i>Clinicaltrialsregister.eu</i>***			
3	“defibrotide”, „Defitelio”	5 ^{^^}	17.11.2015
Rejestr <i>who.int/ictrp/en/#</i>			
4	“defibrotide”, „Defitelio”	15	18.11.2015

*<http://www.bloodjournal.org/search/>

**www.clinicaltrials.gov

***<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

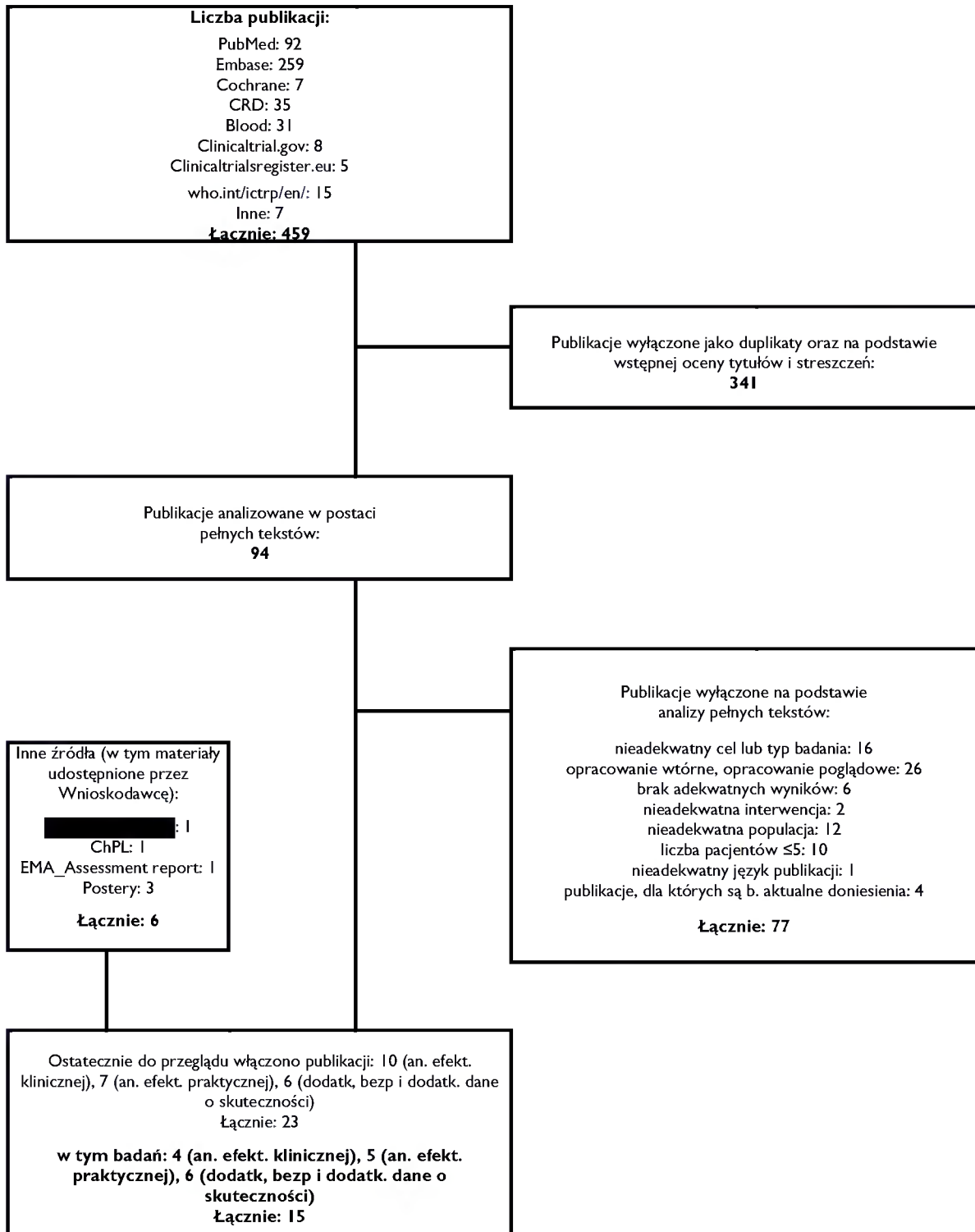
#<http://www.who.int/ictrp/en/>

[^]w tym 3 oznaczone jako zakończone (brak wyników)

^{^^}tylko 1 badanie dotyczy stosowania DEF w analizowanej populacji

8.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania (QUOROM)



8.4. Opis skali Jadad oraz ocena wiarygodności badań

Tabela 128. Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

Tabela 129. Ocena wiarygodności badania Richardson 2010

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
SUMA	2

8.5. Formularze ekstrakcji danych

8.5.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp w wytycznych HTA:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna

8.5.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

8.5.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

8.5.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

8.5.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

8.5.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

9. PIŚMIENNICTWO

1. Projekt opisu programu lekowego: „Leczenie defibrotidem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10 K76.5)”.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r.
6. European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu>
7. U.S. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/>
8. Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
9. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Defitelio® [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę].
10. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org).
11. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
12. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
14. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes BR, Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions, Ann Intern Med. 1997;126:376-380.
15. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Instytut Arcana. Kraków 2015, praca niepublikowana.
16. Stolk P, Willemen MJC, Leufkens HGM. “Rare essentials”: drugs for rare diseases as essential medicines. Bulletin of the World Health Organization 2006, 84(9); pp:745-751.

1.1. Publikacje włączone do analizy

Przegląd systematyczny badań pierwotnych – analiza efektywności klinicznej

Richardson 2009

1. Richardson PG, Tomblyn M, Kernan N, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen A, Arai S, Grupp SA, Guinan E, Martin PL, Corbacioglu S, Holler E, D'Agostino R, Massaro J, Hannah A, Iacobelli M, Soiffer RJ, Defibrotide (DF) in the Treatment of Severe Hepatic Venous-Occlusive Disease (VOD) with Multi-Organ Failure (MOF) Following Stem Cell Transplantation (SCT): Results of a Phase 3 Study Utilizing a Historical Control, Oral Session: Clinical Care - Transplantation Regimen Toxicities and Engraftment: Novel Approaches to Predict, Assess and Reduce Transplant Related Organ Toxicities, December 7, 2009, abstrakt 654.
2. Richardson PG, Kernan NA, Grupp SA, Martin PL, Soiffer RJ, Martin R, Hannah AL, Villa KF, Defibrotide for the Treatment of Severe Hepatic Venous-occlusive Disease: An Analysis of Clinical Benefit as Determined by Number Needed to Treat (NNT) to Achieve Complete Response and to Improve Survival, Presented at the 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition December 6–9, 2014, San Francisco, California, poster: 2469 [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę].
3. Richardson PG, Kernan NA, Grupp SA, Martin PL, Soiffer RJ, Martin R, Hannah A, Villa KF, Defibrotide for the Treatment of Severe Hepatic Venous-Occlusive Disease: An Analysis of Clinical Benefit As Determined By Number Needed to Treat (NNT) to Achieve Complete Response and to Improve Survival, BMT Tandem "Scientific" Meeting, February 12, 2015, abstrakt: 112.
4. [Redacted]

Richardson 2010

1. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Zhezhen Jin et al., Defibrotide for the treatment of severe hepatic venous-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010; 16 (7): 1005-1017.

Richardson 2002

1. Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, Wheeler C, Nath R, Hoppensteadt D, Kinchla NM, Neuberg D, Waller EK, Antin JH, Soiffer R, Vredenburgh J, Lill M, Woolfrey AE, Bearman SI, Iacobelli M, Fareed J, Guinan EC: Treatment of severe venous-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood* 1998;92:737-744.
2. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, Elias AD, Antin JH, Soiffer R, Spitzer T, Avigan D, Bearman SI, Martin PL, Kurtzberg J, Vredenburgh J, Chen AR, Arai S, Vogelsang G, McDonald GB, Guinan EC: Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe venous-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood* 2002;100:4337-4343.

Richardson 2013/Richardson 2014/Richardson 2015

1. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA et al., Result of the large prospective study on the use of defibrotide (DF) in the treatment of hepatic venous-occlusive disease (VOD) in hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Early intervention improves outcome – updates results of a treatment IND (T-IND) expanded access protocol, *American Society of Hematology*, 2013.
2. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA et al., Updated results from a large, ongoing, treatment IND study using defibrotide for patients with hepatic venous-occlusive disease, Presented at the 56th American Society of Hematology, Annual Meeting and Exposition, 2014, poster 2470 [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę].
3. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Antin JH, Lehmann L, Miloslavsky M, Hume R, Hannah AL, Nejadnik B, Soiffer RJ, Defibrotide for pediatric and adult patients with hepatic venous-occlusive disease: interim age subgroup survival analysis from an ongoing expanded access program in the US, EBMT 2015, 41st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, 0127.

Dane dotyczące efektywności praktycznej

CIBMTR

1. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Defitelio® [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę].

2.



CUP

1. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Pagliuca A, Ballabio M, Hume R, Bandiera V, Finetto G, Richardson P, Defibrotide for the Treatment of Hepatic Venocclusive Disease: An Update From the International Compassionate-Use Program in 710 Patients, *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (2015), abstrakt: 109.
2. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Pagliuca A, Ballabio M, Hume R, Bandiera V, Finetto G, Richardson P, Defibrotide for the Treatment of Hepatic Venocclusive Disease: An Update From the International Compassionate-Use Program in 710 Patients, Presented at the 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition December 6–9, 2014, San Francisco, California, poster: 1138 [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę].
3. Carreras E, Olavarria E, Neven B, Maertens J, Boelens JJ, Tescione F, Defibrotide for the treatment of veno-occlusive disease post SCT: preliminary results of EU compassionate use program in 332 patients confirm promising activity and manageable toxicity, *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110:613.
4. Wyniki dla CUP z European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Defitelio, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002393/human_med_001646.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Dostęp w dniu 27.02.2015].
5. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, Neumeister P, Finazzi G, Iacobelli M, Bowyer K, Prentice HG, Barbui T: Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol* 2000;111:1122-1129.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl).
3. European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu>
4. U.S. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/>
5. Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
6. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Defitelio® [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę].
7. PSUR-Okresowy raport o bezpieczeństwie udostępniony przez Zleceniodawcę
8. Carreras E, Diaz-Beya M, Rosinol L, Martinez C, Fernandez-Aviles F, Rovira M: The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1713-1720.
9. Triplett BM, Kuttub HI, Kang G, Leung W, Escalation to high-dose defibrotide in patients with hepatic veno-occlusive-disease, *Biol Blood Marrow Transplant* 21, 2015: 2148-2153.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

1. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, Wulfraat N, Laws HJ, Dilloo D, Straham B, Gross-Wieltsch U, Sykora KW, Ridolfi-Luthy A, Basu O, Gruhn B, Gungor T, Mihatsch W, Schulz AS: Defibrotide in the treatment of children

with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:189-195.

2. Sucak GT, Aki ZS, Yagci M, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Haznedar R: Treatment of sinusoidal obstruction syndrome with defibrotide: a single-center experience. *Transplant Proc* 2007;39:1558-1563.
3. Ipek Y, Hakkı KO, Sevgi KB, Deniz SF, Defibrotide for Prevention and Treatment of Veno-Occlusive Disease in Adults: Single-Center Experience, *J Bone Marrow Res*, 2014, 2:2.
4. Svec P, Suflirska S, Bodova I, Chocholova A, Fabri O, Cingel V, Horakova J: Platelet consumption and platelet transfusion refractoriness is a reliable early marker of veno-occlusive liver disease in a subgroup of paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:S259.
5. Triplett BM, Kuttub HI, Kang G, Leung W, Escalation to high-dose defibrotide in patients with hepatic veno-occlusive-disease, *Biol Blood Marrow Transplant* 21, 2015: 2148-2153.

Publikacje włączone do wniosków, dyskusji i ograniczeń

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization* 2006, 84(9); pp:745-751.
5. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007, 23(1); pp: 36-42.
6. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005; 331; pp: 1016-1019.
7. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych.
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
9. Richardson PG, Corbacioglu S, Ho VT, Kernan NA, Lehmann L, Maguire C, Maglio M, Hoyle M, Sardella M, Giralt S, Holler E, Carreras E, Niederwieser D, Soiffer R: Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:123-136.
10. Keating GM: Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Drug Investig* 2014;34:895-904.
11. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology* 2013;163:444-57.
12. Rothschedl E., Nachtnebel A. Defibrotide for the treatment and prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease – systematic review. *Decision Support Document No. 84; 2015*. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment.
13. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (editors). *The EMBT Handbook 2012 (6th edition) Haematopoietic Stem Cell Transplantation; European School of Haematology/ European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2012, rozdział 11 - Early complications after HSCT autorstwa Carreras E.*
14. [REDACTED]
15. National Horizon Scanning Centre. Defibrotide (Defitelio) for hepatic veno-occlusive disease in haematopoietic stem cell transplantation – first line, August 2011.
16. Carreras E: How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2014;168:481-491.

17. Barkholt L, Remberger M, Hassan Z, Fransson K, Omazic B, Svahn BM, Karlsson H, Brune M, Hassan M, Mattsson J, Ringdén O. (2008) A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 41, 785-90.

I.2. Publikacje wyłączone z analizy

Opracowania wtórne lub poglądowe, przeglądy sprzed 2012 roku

1. Wadleigh M, Paul G, Richardson, David Zahrieh, Stephanie J. Lee, Corey Cutler, Vincent Ho, Edwin P. Alyea, Joseph H. Antin, Richard M. Stone, Robert J. Soiffer, and Daniel J. DeAngelo. Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation, *Blood*. 2003;102:1578-1582.
2. Richardson PG, Steinbach G, Kernan N, Guinan EC, Chen AR, Martin PL, Krishnan A, Arai S, Brochstein JA, Grupp SA, Mineishi S, Termuhlen A, Tomblyn M, Antin JH, Revta C, Hume R, Massaro J, Hannah AL, Iacobelli M, Soiffer RJ: Meta-analysis of defibrotide (DF) in the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) with multi-organ failure (MOF) with comparison to a historical control (HC). *Blood* 2010;116.
3. Corbacioglu S, Carreras E, Niederwieser DW, Sardella M, Hoyle M, Hume R, Massaro J, Hannah AL, Iacobelli M, Richardson PG: Safety of defibrotide (DF) in stem cell transplant (SCT) patients (Pts). *Blood* 2010;116. abstract 3482.
4. Savani BN: Reducing hepatic veno-occlusive disease (VOD) related deaths after allogeneic stem cell transplantation. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2013;29:228-229.
5. Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, Fulgenzi A, Ferrero ME: Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug. *Vascul Pharmacol* 2013;59:1-10.
6. Ho VT, Revta C, Richardson PG: Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:229-237.
7. Gamble JR, Vadas MA: Insights into defibrotide as therapy for veno-occlusive disease. *Hepatology* 2009;49:689-690.
8. Ammann RA: Defibrotide for hepatic VOD in children: exact statistics can help! *Bone Marrow Transplant* 2004;34:277-278.
9. Guglielmelli T, Bringham S, Palumbo A: Update on the use of defibrotide. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:353-361.
10. Kornblum N, Ayyanar K, Benimetskaya L, Richardson P, Iacobelli M, Stein CA: Defibrotide, a polydisperse mixture of single-stranded phosphodiester oligonucleotides with lifesaving activity in severe hepatic veno-occlusive disease: clinical outcomes and potential mechanisms of action. *Oligonucleotides* 2006;16:105-114.
11. Pegram AA, Kennedy LD: Prevention and treatment of veno-occlusive disease. *Ann Pharmacother* 2001;35:935-942.
12. Vogelsang GB, Dalal J: Hepatic venoocclusive disease in blood and bone marrow transplantation in children: Incidence, risk factors, and outcome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:706-709.
13. Carreras E. Venous-occlusive disease of the liver after haematopoietic cell transplantation. *European Journal of Haematology* 2000; 64: 281-291.
14. Ho VT, Linden E, Revta C, Richardson PG: Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: review and update on the use of defibrotide. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:373-388.
15. Corbacioglu S, Kernan N, Lehmann L, Brochstein J, Revta C, Grupp S, Martin P, Richardson PG: Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* 2012;5:291-302.
16. Carreras E: How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2014;168:481-491.
17. Cefalo MG, Maurizi P, Arlotta A, Scalzone M, Attina G, Ruggiero A, Riccardi R: Hepatic veno-occlusive disease: a chemotherapy-related toxicity in children with malignancies. *Paediatr Drugs* 2010;12:277-284.
18. Richardson P, Linden E, Revta C, Ho V: Use of defibrotide in the treatment and prevention of veno-occlusive disease. *Expert Rev Hematol* 2009;2:365-376.

19. Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Arai S, Mineishi S, Cutler C, Antin JH, Stavitzki N, Niederwieser D, Holler E, Carreras E, Soiffer R: Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol* 2012;3:253-265.
20. Wingard JR, W. Garrett Nichols, and George B. McDonald, *Supportive Care, Hematology* 2004, 372-389.
21. Defibrotide (Defitelio) for hepatic veno-occlusive disease in haematopoietic stem cell transplantation - first line: *Health Technology Assessment Database* 2011.
22. Carreras E, Diaz-Ricart M: The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1495-1502.
23. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010;16:157-168.
24. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Final Appraisal Recommendation. Advice No: 0515 – March 2015, Defibrotide (Defitelio®) 80 mg/ml concentrate for solution for infusion Submission by Jazz Pharmaceuticals.
25. Hopps SA, Borders EB, Hagemann TM, Prophylaxis and treatment recommendations for sinusoidal obstruction syndrome in adult and pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplant: a review of the literature, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2015.

Nieadekwatna populacja

1. Bulley SR, Strahm B, Doyle J, Dupuis LL: Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:700-704.
2. Bagal B, Choughale A, Khattry NN: Low dose defibrotide for management of hepatic veno-occlusive disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:S190-S191.
3. Scully M, Vickie McDonald, Jamie Cavenagh, Beverley J. Hunt, Ian Longair, Hannah Cohen, Samuel J. Machin, Aphase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, *Blood*. 2011;118(7):1746-1753.
4. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, Boelens JJ, Hewitt A, Schrum J, Schulz AS, Muller I, Stein J, Wynn R, Greil J, Sykora KW, Matthes-Martin S, Fuhrer M, O'Meara A, Toporski J, Sedlacek P, Schlegel PG, Ehlert K, Fasth A, Winiarski J, Arvidson J, Mauz-Korholz C, Ozsahin H, Schrauder A, Bader P, Massaro J, D'Agostino R, Hoyle M, Iacobelli M, Debatin KM, Peters C, Dini G: Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1301-1309.
5. Cappelli B, Chiesa R, Evangelio C, Biffi A, Rocca T, Frugnoli I, Biral E, Noe A, Fossati M, Finizio V, Miniero R, Napolitano S, Ferrua F, Soliman C, Ciceri F, Roncarolo MG, Marktel S: Absence of VOD in paediatric thalassaemic HSCT recipients using defibrotide prophylaxis and intravenous Busulphan. *Br J Haematol* 2009;147:554-560.
6. Ben-Ari Z: Life-threatening veno-occlusive disease after living-related liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:1007.
7. Bairey O, Kirgner I, Yakobi M, Hamdan A, Ben-Ari Z, Shaklai M: Clinical severe hepatic venoocclusive disease during induction treatment of acute monoblastic leukemia managed with defibrotide. *Am J Hematol* 2002;69:281-284.
8. 46. Arbeitstagung für Pädiatrische Forschung: *Eur J Pediatr* 2010;169.
9. Corbacioglu S, Honig M, Lahr G, Stohr S, Berry G, Friedrich W, Schulz AS: Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:547-553.
10. Cesaro S, Spiller M, Sartori MT, Alaggio R, Peruzzo M, Saggiorato G, Bisogno G: Venocclusive disease in pediatric patients affected by Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:258-261.
11. Mor E, Pappo O, Bar-Nathan N, Shaharabani E, Shapira Z, Tur-Kaspa R, Ben-Ari Z: Defibrotide for the treatment of veno-occlusive disease after liver transplantation. *Transplantation* 2001;72:1237-1240.
12. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M et al. Defibrotide prevents hepatic VOD and reduces significantly VOD-associated complications in children at high risk: final results of a prospective phase II/III multicentre study. *Bone Marrow Transplantation*; 2010;45 (Supplement 2) S1. Abstract. (referencja z NHS-HTA Database 2011)

Nieadekwatna liczba pacjentów z sVOD po HSCT włączonych do badania (≤5)

1. Myers KC, Lawrence J, Marsh RA, Davies SM, Jodele S: High-dose methylprednisolone for veno-occlusive disease of the liver in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:500-503.
2. Cheuk DKL, Wang P, Lee TL, Chiang AKS, Ha SY, Lau YL, Chan GCF: Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:935-944.
3. Haussmann U, Fischer J, Eber S, Scherer F, Seger R, Gungor T: Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of pre-emptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/defibrotide therapy. *Haematologica* 2006;91:795-800.
4. Kato K, Miyamoto T, Takenaka K, Mori Y, Saito N, Takase K, Henzan H, Ito Y, Kamimura T, Iwasaki H, Ohno Y, Harada N, Eto T, Teshima T, Akashi K: A possible role of recombinant thrombomodulin for a treatment of sinusoidal obstruction syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:S179.
5. Ramasamy K, Lim ZY, Pagliuca A, Grundy R, Devereux S, Ho AYL, Mufti GJ: Incidence and management of hepatic venoocclusive disease in 237 patients undergoing reduced-intensity conditioning (RIC) haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2006;38:823-824.
6. Prakash YS, Kalra M, Sachdeva A, Dinand V, Parashar N, Kohli S, Choudhary DR, Aggarwal S: The experience of hematopoietic stem cell transplantation from an emerging centre in north India. *Blood* 2009;114.
7. Kalayoglu-Besik S, Yenerel MN, Caliskan Y, Ozturk S, Besik F, Sargin D: Time-related changes in the incidence, severity, and clinical outcome of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation patients during the past 10 years. *Transplant Proc* 2005;37:2285-2289.
8. Kaleelrahman M, Eaton JD, Leeming D, Bowyer K, Taberner D, Chang J, Scarffe JH, Chopra R: Role of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in the diagnosis of BMT-associated hepatic veno-occlusive disease and monitoring of subsequent therapy with defibrotide (DF). *Hematology* 2003;8:91-95.
9. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, Strugo L, Destro R, Gazzola MV, Varotto S, Errigo G, Carli M, Zanesco L, Messina C: A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005;90:1396-1404.
10. Antmen B, Sasmaz I, Kilicdag H, Karabacak B, Ariker S, Ozturk S, Ucar G, Aldirmaz AN, Ayberkin B, Kilinc I: Defibrotide for the prevention and treatment of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation; a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:S500.

Nieadekwatna interwencja

1. Reiss U, Cowan M, McMillan A, Horn B: Hepatic venoocclusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors, and outcome in a cohort of 241 patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:746-750.
2. John JM, Mathew N, Baldev V, Sharma K, Edward A: High dose N acetyl cysteine (NAC) as a treatment option for severe sinusoidal obstruction syndrome (SOS) in a patient with thalassaemia major undergoing allogeneic stem cell transplant: A case report. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010;26:159.

Nieadekwatny język publikacji

1. Carreras E: Prevention and treatment of hepatic veno-occlusive disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:635-640.

Brak wyników dla DEF lub ocenianej populacji

1. Durmus S, Erbey F, Dogruer K, Toksoy H, Ozturk G: Usage of continuous haemodiafiltration in hepatic veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:S391.
2. Maximova N, Ferrara G, Minute M, Pizzol A, Kiren V, Montico M, Gregori M, Tamaro P: Experience from a single paediatric transplant centre with identification of some protective and risk factors concerning the development of hepatic veno-occlusive disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Int J Hematol* 2014;99:766-772.

3. Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kwon YJ, Kwon MM, Park HJ, Park B-K, Kim YY, Park JA, Im HJ, Seo JJ, Kang HJ, Shin HY, Ahn HS: Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors, and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1287-1293.
4. Antmen B.A., Sasmaz I., Karagun B., Serbest M., Ucar G., Baysal T., Defibrotide for the prevention and treatment of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation; A single center experience, *Bone Marrow Transplantation* 2015 50 SUPPL. 1 (S580).
5. Richardson P.G., Smith A.R., Triplett B.M., Kernan N.A., Grupp S.A., Antin J.H., Lehmann L., Miloslavsky M., Hume R., Hannah A.L., Nejadnik B., Soiffer R.J., Defibrotide for hepatic veno-occlusive disease following allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant: Interim subgroup survival analysis from an ongoing US study, *Bone Marrow Transplantation* 2015 50 SUPPL. 1 (S34-S35).
6. Richardson P.G., Smith A.R., Triplett B.M., Kernan N.A., Grupp S.A., Arai S., Antin J.H., Lehmann L.E., Bandiera V., Hume R., Hannah A., Nejadnik B., Soiffer R.J., Updated results from the ongoing us treatment IND study using defibrotide for patients with hepatic veno-occlusive disease *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015 21:2 SUPPL. 1 (S109-S110).

Publikacje, dla których są bardziej aktualne doniesienia naukowe

1. Richardson P, Smith A, Arai S, Grupp SA, Kernan NA, Adams R, Martin PL, Abhyankar S, Gillio A, Grimley M, Lehmann LE, Haut P, Termuhlen A, Antin JH, Spitzer T, Avigan D, Massaro J, Hannah AL, Iacobelli M, Soiffer RJ: Defibrotide (DF) in the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) with multi-organ failure (MOF): Results of a treatment IND expanded access protocol. *Blood* 2010;116, abstract 906.
2. Richardson PG, Smith AR, Grupp SA, Kernan NA, Arai S, Haut PR, Triplett BM, Gillio AP, Symons HJ, Adams RH, Horn BN, Lucas K, Martin PL, Mineishi S, Ball ED, Boyer M, Fort J, Kirov II, Lehmann LE, Madigan C, Maglio ME, Massaro J, D'Agostino RB, Hannah AL, Tudone E, Hume R, Iacobelli M, Soiffer RJ, Group DS: Defibrotide (DF) in the treatment of hepatic Veno-Occlusive Disease (VOD) in Stem Cell Transplant (SCT) and Non-SCT Patients (Pts): Early intervention improves outcome-updated results of a treatment IND expanded access protocol. *Blood* 2011;487.
3. Richardson PG, Smith A, Kernan NA, Grupp SA, Arai S, Triplett BM, Haut PR, Chan K, Symons HJ, Horn BN, Gillio AP, Boyer M, Krishnan A, Lehmann LE, Martin PL, Mineishi S, Shore TB, Simms-Waldrip T, Antin JH, Hannah AL, Hume R, Tudone E, Heringa C, Soiffer RJ: Results of a large prospective study on the use of defibrotide (DF) in the treatment of hepatic Veno-Occlusive Disease (VOD) in Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT). Early intervention improves outcome-updated results of a Treatment IND (T-IND) expanded access protocol. *Blood* 2012;120:21. abstract 738.
4. Richardson P, Soiffer RJ, Antin JH, Jin Z, Kurtzberg J, Martin PL, Steinbach G, Murray KF, Vogelsang GB, Chen A, Krishnan A, Kernan NA, Avigan D, Spitzer TR, Warren D, Revta C, Wei LJ, Iacobelli M, McDonald GB, Guinan EC, Defibrotide (DF) for the Treatment of Severe VenO-Occlusive Disease (sVOD) and Multi-Organ Failure (MOF) Post SCT: Final Results of a Multi-Center, Randomized, Dose-Finding Trial, *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006 108: Abstract 43.

Nieadekwatny cel lub typ badania

1. Kalayoglu BS, Bahat OG, Caliskan Y, Sargin D: Complete resolution of transplantation-associated thrombotic microangiopathy and hepatic veno-occlusive disease by defibrotide and plasma exchange. *Turk J Gastroenterol* 2005;16:34-37.
2. Versluys B, Bhattacharaya R, Steward C, Cornish J, Oakhill A, Goulden N: Prophylaxis with defibrotide prevents veno-occlusive disease in stem cell transplantation after gemtuzumab ozogamicin exposure. *Blood* 2004;103:1968.
3. Saviola A, Luppi M, Potenza L, Morselli M, Ferrari A, Riva G, Torelli G: Late occurrence of hepatic veno-occlusive disease following gemtuzumab ozogamicin: successful treatment with defibrotide. *Br J Haematol* 2003;123:752-753.
4. Hansen DK, Milner CP, Elkins S, Buck T: The difficulties of allogeneic stem cell transplant: Differentiating hepatic veno-occlusive disease from acute graft versus host disease. *J Invest Med* 2014;62:431.
5. Gauthier M, Bozec L, Bedossa P: Diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome by positron emission tomography/computed tomography: report of two cases treated by defibrotide. *Hepatology* 2014;60:1789-1791.
6. Chao N, How I treat sinusoidal obstruction syndrome?, *Blood*, 2014, Vol. 123, nr 26, 4023-4026.

7. Behre G, Theurich S, Christopheit M, Weber T: Successful treatment of severe sinusoidal obstruction syndrome despite multiple organ failure with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:6164.
8. Abecasis MM, Conceicao Silva JP, Ferreira I, Guimaraes A, Machado A: Defibrotide as salvage therapy for refractory veno-occlusive disease of the liver complicating allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:843-846.
9. Yakushijin K, Matsui T, Okamura A, Yamamoto K, Ito M, Chihara K: Successful treatment with defibrotide for sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Kobe J Med Sci* 2005;51:55-65.
10. Cecinati V, Giordano P, De LF, Grassi M, Arcamone G, De MD, Santoro N: Hepatic veno-occlusive disease during chemotherapy for nephroblastoma: successful and safe treatment with defibrotide. Report of a clinical case. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2009;31:702-705.
11. Jenner MJ, Micallef IN, Rohatiner AZ, Kelsey SM, Newland AC, Cavenagh JD: Successful therapy of transplant-associated veno-occlusive disease with a combination of tissue plasminogen activator and defibrotide. *Med Oncol* 2000;17:333-336.
12. Lannoy D, Decaudin B, Grozieux de LA, Barrier F, Pignon JM, Wetterwald M, Odou P: Gemtuzumab ozogamicin-induced sinusoidal obstructive syndrome treated with defibrotide: a case report. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:389-392.
13. Labidi SI, Sebban C, Ghesquieres H, Nicolas EV, Biron P: Hepatic veno-occlusive disease after tandem autologous stem cell transplantation conditioned by melphalan. *Int J Hematol* 2008;88:291-293.
14. Sayer H, Will U, Schilling K, Vogt T, Wollina K, Hoffken K: Hepatic veno-occlusive disease (VOD) with complete occlusion of liver venules after tandem autologous stem cell transplantation - Successful treatment with high-dose methylprednisolone and defibrotide. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:148-152.
15. Palladino M, Miele L, Pompili M, Forgione A, Vellone V, Vecchio FM, Chiusolo P, Laurenti L, Gasbarrini G, Sica S, Grieco A: Severe veno-occlusive disease after autologous peripheral blood stem cell transplantation for high-grade non-Hodgkin lymphoma: report of a successfully managed case and a literature review of veno-occlusive disease. *Clin Transplant* 2008;22:837-841.
16. Shah MS, Jeevangi NK, Joshi A, Khattry N: Late-onset hepatic veno-occlusive disease post autologous peripheral stem cell transplantation successfully treated with oral defibrotide. *J Cancer Res Ther* 2009;5:312-314.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu	19
Tabela 2. Zestawienie odnalezionych, nieopublikowanych badań klinicznych oceniających defibrotyd w populacji pacjentów z sVOD po HSCT (data ostatniego wyszukiwania: 17-18.11.2015 r.).....	23
Tabela 3. Charakterystyka badania	27
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	28
Tabela 5. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (Richardson 2009, ██████████) ...	28
Tabela 6. Charakterystyka interwencji	31
Tabela 7. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF 25 mg/kg/d vs HC czyli BSC (Richardson 2009)	31
Tabela 8. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009).....	32
Tabela 9. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009).....	32
Tabela 10. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████)	33
Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 180 dni po przeszczepie; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████)	33
Tabela 12. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████)	34
Tabela 13. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████)	34
Tabela 14. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; DEF 25 mg/kg/d (Richardson 2009, ██████████)	34
Tabela 15. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4/5; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████)	35
Tabela 16. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzących do tymczasowego przerwania z leczenia; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████).....	35
Tabela 17. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████).....	36
Tabela 18. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████)	36
Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, Richardson 2014_poster 2469, ██████████)	36
Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; DEF 25 mg/kg/d (Richardson 2009, ██████████).....	37
Tabela 21. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania z powodu AEs oraz AEs związanych z leczeniem; DEF 25 mg/kg/d (Richardson 2009, ██████████).....	38
Tabela 22. Liczby i odsetki przypadków zgonów; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2009, ██████████).....	40
Tabela 23. Charakterystyka badania	41
Tabela 24. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	42
Tabela 25. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania.....	43
Tabela 26. Charakterystyka interwencji	44
Tabela 27. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF 25 mg/kg/d (Richardson 2010)	45
Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF 25 mg/kg/d (Richardson 2010).....	45

Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF 25 mg/kg/d (Richardson 2010)	46
Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; DEF 25 mg/kg/d (Richardson 2010)	47
Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania wraz z przyczyną utraty; DEF 25 mg/kg/d (Richardson 2010)	48
Tabela 32. Charakterystyka badania	48
Tabela 33. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	49
Tabela 34. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania Richardson 2002 (IVC).....	49
Tabela 35. Charakterystyka interwencji	51
Tabela 36. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Richardson 2002)	51
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (Richardson 2002)	52
Tabela 38. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Richardson 2002)	52
Tabela 39. Charakterystyka badania	53
Tabela 40. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	54
Tabela 41. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania.....	54
Tabela 42. Charakterystyka interwencji	56
Tabela 43. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Richardson 2013_obstrakt, Richardson 2015_obstrakt).....	56
Tabela 44. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (Richardson 2013_obstrakt).....	57
Tabela 45. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Richardson 2013_obstrakt, Richardson 2015_obstrakt).....	57
Tabela 46. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane w ramach oceny bezpieczeństwa punkty końcowe; DEF (Richardson 2014_poster 2470)	59
Tabela 47. Charakterystyka badania	61
Tabela 48. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania.....	62
Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF [REDACTED]	62
Tabela 50. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF ([REDACTED])	63
Tabela 51. Charakterystyka badania	63
Tabela 52. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	64
Tabela 53. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania.....	64
Tabela 54. Charakterystyka interwencji	66
Tabela 55. Dawkowanie DEF w podziale na grupy w badaniu Corbacioglu 2014_poster 1138.....	66
Tabela 56. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Corbacioglu 2014_poster 1138)	66
Tabela 57. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Corbacioglu 2014_poster 1138)	67
Tabela 58. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane w ramach oceny bezpieczeństwa punkty końcowe; DEF (Corbacioglu 2014_poster 1138).....	67
Tabela 59. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA; DEF (Corbacioglu 2014_poster 1138)	68
Tabela 60. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania; DEF (Corbacioglu 2014_poster 1138)	68

Tabela 61. Charakterystyka badania	69
Tabela 62. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	69
Tabela 63. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania.....	69
Tabela 64. Charakterystyka interwencji	70
Tabela 65. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Carreras 2007_abstrakt 613).....	71
Tabela 66. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Carreras 2007_abstrakt 613).....	71
Tabela 67. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania.....	71
Tabela 68. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (EMA_Assessment report 2013).....	72
Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (EMA_Assessment report 2013).....	72
Tabela 70. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie; DEF (EMA_Assessment report 2013).....	72
Tabela 71. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (EMA_Assessment report 2013)	73
Tabela 72. Charakterystyka badania	73
Tabela 73. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	74
Tabela 74. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania.....	74
Tabela 75. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Chopra 2000)	76
Tabela 76. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła/nie wystąpiła odpowiedź na leczenie; DEF (Chopra 2000).....	76
Tabela 77. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Chopra 2000).....	76
Tabela 78. Liczby i odsetki zgonów; DEF (Chopra 2000)	77
Tabela 79. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przerwali leczenie; DEF (Chopra 2000).....	77
Tabela 80. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu Defitelio® [9]	79
Tabela 81. Zdarzenia niepożądane w trakcie terapii defibrotydem w ramach Named Patient Programmes.....	80
Tabela 82. Zdarzenia niepożądane w trakcie terapii defibrotydem – dane postmarketingowe	81
Tabela 83. Charakterystyka badania	83
Tabela 84. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	83
Tabela 85. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Carreras 2011 (IVC).....	83
Tabela 86. Charakterystyka przypadków VOD w badaniu Carreras 2011 (IVC).....	84
Tabela 87. Charakterystyka interwencji	85
Tabela 88. Liczby i odsetki przypadków zgonów; DEF (Carreras 2011)	85
Tabela 89. Charakterystyka badania	85
Tabela 90. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	86
Tabela 91. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Triplett 2015 (IVC).....	86
Tabela 92. Charakterystyka interwencji	87
Tabela 93. Liczby i odsetki przypadków krwawień; DEF (Triplett 2015).....	87
Tabela 94. Liczby i odsetki przypadków utraty pacjentów z badania; DEF (Triplett 2015)	88
Tabela 95. Liczby i odsetki przypadków zgonów; DEF (Triplett 2015).....	88
Tabela 96. Charakterystyka badania	102

Tabela 97. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	102
Tabela 98. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania.....	103
Tabela 99. Charakterystyka interwencji	104
Tabela 100. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Corbacioglu 2004)	104
Tabela 101. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (Corbacioglu 2004)	104
Tabela 102. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Corbacioglu 2004)	105
Tabela 103. Charakterystyka badania	105
Tabela 104. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	105
Tabela 105. Charakterystyka pacjentów z sVOD włączonych do analizowanego badania.....	106
Tabela 106. Charakterystyka interwencji	107
Tabela 107. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Sucak 2007)	107
Tabela 108. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (Sucak 2007).....	107
Tabela 109. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Sucak 2007)	108
Tabela 110. Charakterystyka badania	108
Tabela 111. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	108
Tabela 112. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Ipek 2014 (IVC).....	109
Tabela 113. Charakterystyka interwencji	109
Tabela 114. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Ipek 2014)	110
Tabela 115. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF (Ipek 2014).....	110
Tabela 116. Charakterystyka badania	110
Tabela 117. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	111
Tabela 118. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Svec 2014 (IVC).....	111
Tabela 119. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Svec 2014)	111
Tabela 120. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli ponad 100 dni po przeszczepie; DEF (Svec 2014)..	112
Tabela 121. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; DEF (Triplett 2015)	112
Tabela 122. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie; DEF (Triplett 2015 (IVC)).....	112
Tabela 123. Wnioski płynące z uwzględnionego przeglądu systematycznego.	114
Tabela 124. Strategia wyszukiwania w bazie CRD	116
Tabela 125. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed.....	116
Tabela 126. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	117
Tabela 127. Strategia wyszukiwania w bazie Embase.....	118
Tabela 128. Opis skali Jadad.....	121
Tabela 129. Ocena wiarygodności badania Richardson 2010	121

II. SPIS WYKRESÓW

Wykres I. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania (QUOROM).....	120
---	-----