

Analiza problemu decyzyjnego dla
produktu leczniczego Defitelio[®]
(defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci
choroby zarostowej żył wątroby
u pacjentów poddanych przeszczepowi
hematopoetycznych komórek
macierzystych

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	3
Indeks skrótów	4
Streszczenie	6
1. Cel i metodyka	9
2. Populacja	10
2.1. Wnioskowane wskazanie.....	10
2.2. Definicje.....	10
2.3. Etiologia i patogenez.....	10
2.4. Objawy i diagnostyka.....	12
2.5. Przebieg naturalny i rokowanie.....	14
2.6. Przegląd wskaźników epidemiologicznych.....	15
2.7. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego.....	20
3. Interwencja oceniana.....	22
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	22
3.2. Substancja czynna i mechanizm działania.....	22
3.3. Wskazanie do stosowania.....	23
3.4. Dawkowanie i sposób podania.....	23
3.5. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	23
3.6. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych.....	24
3.7. Status finansowania ocenianej interwencji.....	28
3.8. Defibrotyd a niezaspokojona potrzeba zdrowotna.....	28
4. Interwencja alternatywna.....	30
5. Wyniki zdrowotne.....	32
6. Typ badania.....	33
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S).....	34
8. Piśmiennictwo.....	35

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDACTED]	Analityk	<ul style="list-style-type: none"> Opis problemu zdrowotnego Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji Charakterystyka interwencji i komparatorów
[REDACTED]	Analityk	<ul style="list-style-type: none"> Koncepcja analizy Opis problemu zdrowotnego Przegląd badań epidemiologicznych Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji Charakterystyka interwencji i komparatorów Opracowanie schematu PICO(S) Opracowanie dokumentu
[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	Miejsce pracy/Stnowisko
[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

Zleceniodawca:

VP Valeant Sp. z o.o. Sp. j.
 ul. Przemysłowa 2
 35-959 Rzeszów

INDEKS SKRÓTÓW

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
BSBMT	<i>British Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CED	<i>Committee to Evaluate Drugs</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
COMP	Komitet ds. Leków Sieroczych Unii Europejskiej (ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMBT	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
ESH	<i>European School of Haematology</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HSCT	przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
MOF	niewydolność wielonarządowa (ang. <i>multi-organ failure</i>)
NHS	National Health Service
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PAI-1	inhibitor aktywatora plazminogenu (ang. <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>)
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOS	zespół niewydolności zatokowej wątroby (ang. <i>sinusoidal obstructive syndrome</i>)
sVOD	ciężka postać choroby zarostowej żył wątroby (ang. <i>severe veno-occlusive disease</i>)

TF	czynnik tkankowy (<i>ang. tissue factor</i>)
TNF α	czynnik martwicy guza (<i>ang. tumor necrosis factor</i>)
t-PA	tkankowy aktywator plazminogenu (<i>ang. tissue-type plasminogen activator</i>)
VOD	choroba zarostowa żył wątroby (<i>ang. veno-occlusive disease</i>), choroba wenookluzyjna

STRESZCZENIE

Celem niniejszego opracowania, w ramach problemu decyzyjnego, jest: 1) jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych dla interwencji terapeutycznej - defibrotyd (sierocy produkt leczniczy Defitelio®), stosowany w leczeniu ciężkich postaci choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) – dorosłych i populacji pediatrycznej 2) analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu wyżej wymienionej populacji pacjentów, a także 3) przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Defitelio®).

Populację docelową stanowią dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku powyżej jednego miesiąca życia, u których w wyniku przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych doszło do rozwinięcia ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątrobowych. Choroba ta należy do przewlekłych, polekowych uszkodzeń wątroby i występuje najczęściej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, które jest poprzedzone chemioterapią i/lub radioterapią, mającymi na celu przygotowanie biorcy do przyjęcia przeszczepu. W wyniku wymienionych powyżej intensywnych warunków kondycjonowania dochodzi do uszkodzenia śródbłonna drobnych naczyń żylnych i zatok wątroby w obrębie 3. strefy zrazików wątrobowych. Prowadzi to do zaburzeń procesów krzepnięcia i fibrylizacji, w efekcie czego dochodzi do zwężenia naczyń, a następnie do ich całkowitego zatkania, skutkującego zahamowaniem przepływu krwi.

Dane epidemiologiczne wskazują na bardzo rzadkie występowanie choroby (ok. 11 przypadków na 100 000 osób). Na podstawie danych epidemiologicznych szacuje się, że wystąpienie VOD odnotowuje się u ok. 14% pacjentów poddanych przeszczepowi macierzystych komórek krwiotwórczych, z czego u ok. 33% rozwija się ciężka postać tej choroby związana z pojawieniem się niewydolności wielonarządowej. Dla populacji polskiej nie są znane dane dotyczące zapadalności na ciężką postać choroby zarostowej żył wątroby. Szacuje się, że około 53 osoby kwalifikują się do leczenia defibrotylem. Natomiast dane udostępnione przez Wnioskodawcę wskazują, iż w Polsce w 2014 roku terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Defitelio® stosowano u 11 pacjentów.

Poprawność przeprowadzonych oszacowań wielkości populacji pacjentów z sVOD po HSCT, wyboru komparatora, punktów końcowych służących do oceny efektywności klinicznej oraz opisu programu lekowego „Leczenie defibrotylem 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: [REDAKTOWANE]. Konsultacje eksperckie przeprowadzono drogą bezpośrednią.

Objawy kliniczne VOD pojawiają się najczęściej między 20. a 40. dniem po przeszczepie HSCT i zalicza się do nich przyrost masy ciała spowodowany retencją płynów ustrojowych, przerost wątroby oraz dolegliwości bólowe w prawym górnym kwadrancie brzucha, gromadzenie się wolnego płynu w jamie brzusznej oraz żółtaczkę spowodowaną podniesieniem poziomu bilirubiny w osoczu.

Diagnoza VOD przeprowadzana jest w oparciu o kryteria Seattle i Baltimore. Zmodyfikowane kryteria Seattle wymagają zaobserwowania co najmniej dwóch z wyżej wymienionych objawów z czego przyrost masy ciała powinien wynosić $\geq 2\%$, natomiast poziom bilirubiny w osoczu ≥ 2 mg/dl (34 $\mu\text{mol/l}$). Kryteria Baltimore wymagają potwierdzenia poziomu bilirubiny w osoczu ≥ 2 mg/dl (34 $\mu\text{mol/l}$) oraz zaobserwowania dwóch z następujących objawów: powiększenie wątroby, podbrzusze, wzrost masy ciała o co najmniej 5% w stosunku do masy wyjściowej. W celu potwierdzenia diagnozy zalecane jest przeprowadzenie badania ultrasonograficznego, a w niektórych przypadkach biopsja wątroby.

Progresję nieleczzonej VOD ocenia się w oparciu o typowe objawy dysfunkcji nerek, układu oddechowego oraz układu sercowo-naczyniowego. Choroba zarostowa żył wątrobowych może przyjmować przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki, co najczęściej jest związane z intensywnością warunków kondycjonowania i właściwymi dla pacjenta czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsze dysfunkcje wątroby czy stosowanie leków hepatotoksycznych. W postaci łagodnej nie dochodzi do zaburzeń ogólnoustrojowych a objawy w krótkim czasie samoistnie ustępują. W postaci umiarkowanej zaburzenia pracy wątroby są zauważalne, przez co pacjenci wymagają podstawowej terapii lekami przeciwbólowymi, diuretykami. Ciężka postać VOD jest związana z wystąpieniem niewydolności wielonarządowej, która w 80-90% przypadków prowadzi do zgonu.

Według najnowszych wytycznych klinicznych z 2013, opracowanych przez towarzystwa naukowe: *British Committee for Standards in Haematology (BCSH)* oraz *British Society for Bone Marrow Transplantation (BSBMT)* w leczeniu VOD u dorosłych i w populacji pediatrycznej zalecane jest stosowanie defibrotynu, w pierwszej linii leczenia, 25 mg/kg/d w dawkach podzielonych, w postaci infuzji.

W niniejszym analizie interwencję ocenianą stanowi preparat Defitelio® (defibrotyd) wskazany w leczeniu ciężkich postaci choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych. Produkt leczniczy Defitelio® stosuje się u osób dorosłych, a także młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej jednego miesiąca życia. 29 lipca 2004 r Komisja Europejska przyznała produktowi Defitelio® status leku sierociego, ze względu na ciężkość leczonego stanu zdrowotnego, brak innych satysfakcjonujących metod leczenia oraz niewielką docelową liczbę pacjentów – poniżej progu określonego na poziomie 5 chorych na 10 tys. osób (decyzja Komitetu ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej nr EU/3/07/501).

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątrobowych odnaleziono na stronach: HAS (Francja), SMC (Szkocja), NHS (Anglia) oraz AWMSG (Walia). Zgodnie z dostępnymi informacjami defibrotyd jest obecnie objęty pełną refundacją w Holandii. W Polsce defibrotyd aktualnie finansowany jest wyłącznie przez świadczeniodawców, a zatem Narodowy Fundusz Zdrowia nie ponosi kosztów leku (dane dostarczone przez Wnioskodawcę; opinia ekspertów medycznych).

Wybór komparatora w odniesieniu do terapii z użyciem defibrotynu będącego lekiem sierocym jest problematyczny, ponieważ według obowiązujących wytycznych oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu. Uważane wcześniej za potencjalną alternatywę stosowanie tkankowego aktywatora plazminogenu zostało odrzucone ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych, a postulowane korzystne działanie N-acetylocysteiny nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Natomiast, jako istotny element postępowania klinicznego wymienia się leczenie wspomagające BSC (ang. *best supportive care*), którego celem jest zredukowanie objawów choroby oraz zminimalizowanie czynników przyspieszających progresję choroby. Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania klinicznego, brak w warunkach polskich innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych oraz opinie ekspertów medycznych uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest BSC.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe takie jak: całkowita odpowiedź na leczenie, wskaźnik przeżycia, bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, zgony).

Dla specyficznej grupy chorych, jaką są źle rokujący pacjenci z ciężką postacią VOD po przeszczepie, leczenie defibrotynem, stanowi niewątpliwie terapię o charakterze ratunkowym, wpisuje się w ustanowione priorytety zdrowotne zmniejszania przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych i powikłań związanych z samą istotą choroby ale także zastosowanego leczenia (szczególnie istotne w przypadku chorób rzadkich).

Defibrotyd jak podkreślano już wcześniej stanowi w analizowanej grupie pacjentów jedyną opcję terapeutyczną. Brak jest obecnie jakichkolwiek innych form terapii rekomendowanych przez aktualnie obowiązujące wytyczne kliniczne, w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby zarostowej żył wątroby poddanych przeszczepowi

hematopoetycznych komórek macierzystych, co potwierdzone zostało opiniami ekspertów medycznych. Defibrotyd powinien być podawany jako leczenie pierwszej linii w tej grupie pacjentów, stanowiąc unikalną opcję umożliwiającą zwiększenie szans na wyleczenie i uratowanie życia. Zastosowanie w takiej sytuacji skutecznego leczenia powikłań (takich jak sVOD) nabiera zatem kluczowego znaczenia dla przeżycia pacjentów po przeszczepach. Biorąc bowiem 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).

Podkreślić w tym miejscu należy, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (takimi jak efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach naukowych, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów). Konieczne jest ukierunkowanie podejścia terapeutycznego mającego na celu dobro każdego pacjenta, poprzez udostępnienie wszystkich możliwych metod leczenia a tym samym poprawę stanu. 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.

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 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”.

I. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Defitelio® w ramach programu lekowego „Leczenie defibrotydem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10 K76.5)” [1].

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi HTA [2], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych odnośnie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [3, 4] tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej opisujących standardy leczenia w docelowej grupie chorych, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w wnioskowanej populacji pacjentów.

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

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Defitelio® lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego we wskazaniu rejestracyjnym, tj. 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). Produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.

2.2. Definicje

Choroba zarostowa żył wątrobowych należy do przewlekłych, polekowych uszkodzeń wątroby. Występuje najczęściej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (głównie allogenicznym), które jest poprzedzone intensywną chemioterapią i radioterapią przygotowującą biorcę do przeszczepu (tzw. kondycjonowanie mieloablacyjne). VOD pojawia się najczęściej w ciągu 20-40 dni po HSCT i dotyczy wielu pacjentów po transplantacji [5, 38]. Choroba zarostowa żył wątrobowych związana jest z wystąpieniem objawów klinicznych takich jak wodobrzusze, bolesne powiększenie wątroby, wzrost stężenia bilirubiny we krwi, wzrost masy ciała. U części pacjentów prowadzi do śmierci na skutek zespołu wątrobowo-nerkowego i niewydolności wielonarządowej [6, 38].

2.3. Etiologia i patogenezą

Sekwencja zdarzeń prowadząca do powstania VOD jest wciąż niejasna, jednakże za najważniejszy czynnik uznaje się uszkodzenie śródbłonna drobnych naczyń żylnych i zatok wątroby w obrębie 3. strefy zrazików wątrobowych, prowadzące do zaburzeń procesów krzepnięcia i fibrylizy. Uszkodzenie śródbłonna najczęściej jest obserwowane jako skutek intensywnych warunków kondycjonowania mieloablacyjnego. W aktywowanych komórkach śródbłonna dochodzi do ekspresji cytokin prozapalnych i czynników adhezyjnych ICAM-1, VCAM-1 a także enzymu heparynazy, powodującej zmniejszenie integralności macierzy zewnątrzkomórkowej, co prowadzi do zwiększenia przerw pomiędzy komórkami śródbłonna. Skutkuje to napływem erytrocytów, leukocytów i szczątków komórek do przestrzeni oddzielającej śródbłonek od hepatocytów (przeźrenie Dissa), co powoduje jej znaczne poszerzenie i w efekcie zwężenie światła żył zatokowych [7, 8]. W późniejszych etapach narasta intensywność procesów prokoagulacyjnych spowodowana wzmożonym wydzielaniem czynnika tkankowego (TF) i aktywatora tkankowego plazminogenu, co prowadzi do gromadzenia fibryny i formowania skrzepu. W efekcie dochodzi do spadku ciśnienia krwi w naczyniach zatokowych, spowolnienia, a nawet całkowitego zablokowania przepływu krwi i nekrozy hepatocytów. W miarę upływu czasu zwłóknienie wątroby narasta, powodując jej niewydolność [9, 10]. U pacjentów poddanych przeszczepowi HSCT obserwuje się również wzmożone wydzielanie cytokin takich jak interleukina-1, interleukina-2, TNF α , będące odpowiedzią na uszkodzenia tkanek wywołane intensywną chemioterapią i radioterapią. Ich destrukcyjne działanie na komórki śródbłonna naczyń zatokowych nasila procesy związane z patofizjologią VOD [12, 14].

Czynniki ryzyka wpływające na rozwój VOD są związane z wcześniej występującymi chorobami wątroby, typem wykonywanego przeszczepu, rodzajem leczenia przygotowawczego oraz specyficznymi cechami pacjenta i jego historią choroby. Na wystąpienie VOD szczególnie są narażeni pacjenci, którzy w chwili przeszczepu HSCT posiadają już istniejące dysfunkcje wątroby takie jak: marskość wątroby, zwłóknienie wątroby, obecność przerzutów nowotworowych, podwyższony stosunek transaminaz asparaginowej i alaninowej AST/ALT. Inne

czynniki ryzyka wiążą się z wcześniejszym leczeniem, wykorzystującym napromieniowanie wątroby, leki hepatotoksyczne oraz wankomycynę i acyklowir w przypadku zwalczania infekcji, które pojawiły się w okresie poprzedzającym przeszczep [15, 37]. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C nie jest czynnikiem znacząco wpływającym na rozwój VOD, chyba że spowodowało ono w wątrobie aktywację procesów zapalnych [10].

Wśród czynników związanych z przeprowadzeniem przeszczepu znaczącą rolę odgrywa rodzaj warunków kondycjonowania. W szczególności stosowanie w dużych dawkach cyklofosfamidu po TBI oraz busulfanu po cyklofosfamidzie sprzyja wystąpieniu VOD. Badania *in vitro* wykazały, że busulfan w dużych dawkach powoduje wyczerpanie glutationu wątrobowego odpowiedzialnego za metabolizm toksycznych związków, a także aktywuje mechanizmy stresu oksydacyjnego [13, 37, 38]. Natomiast metabolity cyklofosfamidu wykazują toksyczne działanie na komórki śródbłonka naczyń zatokowych [10, 13].

Również stosowanie gemtuzumabu ozogamicyny, przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD33, jest skorelowane z ryzykiem wystąpienia VOD. Jest to związane z obecnością w obrębie zatok wątroby komórek posiadających antygen CD33, do których przyłączają się przeciwciała, powodując ich zniszczenie i aktywacją gwiaździstych komórek zatokowych wątroby [12].

Kolejnym znaczącym czynnikiem ryzyka jest przeszczep allogeniczny, zwłaszcza kolejny, po którym znacznie częściej rozwija się VOD w stosunku do przeszczepu autologicznego, co potwierdziły badania prowadzone przez *European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Nie stwierdzono natomiast zwiększonego ryzyka wystąpienia VOD po przeszczepie od dawców niespokrewnionych w porównaniu z dawcami rodzinnymi [8, 38].

Tabela 1. Czynniki ryzyka związane z rozwojem choroby wenookluzyjnej wątroby – podsumowanie [37, 38, 67]

Czynniki ryzyka	
Zależne od przeszczepu	Związane z pacjentem
Przeszczep allogeniczny	Zaawansowany wiek pacjenta
Niespokrewniony dawca komórek do przeszczepu	Płeć żeńska
Stopień kompatybilności → duże niedopasowanie	Wskaźnik Karnofskiego <90
Limfocyty T niewyeliminowane	Niektóre zmiany nowotworowe: limfohistiocytoza hemofagocytarna, adrenoleuodystrofia, osteopetroza
Kolejny przeszczep HSCT	Istniejące dysfunkcje wątroby
Warunki kondycjonowania:	Wcześniejsze napromieniowanie wątroby
<ul style="list-style-type: none"> intensywność stosowanie busulfanu (doustnie) TBI (<i>ang. total body irradiation</i>) 	Stosowanie leków hepatotoksycznych
	Wcześniejsze stosowanie gemtuzumabu ozogamicyny
	Poprzedzające przeszczep infekcje leczone wankomycyną, acyklowirem

2.4. Objawy i diagnostyka

Do wczesnych klinicznych objawów VOD (tj. występujących najczęściej do 21 dnia po przeszczepie) należy przyrost masy ciała spowodowany retencją płynów ustrojowych następnie przerost wątroby oraz dolegliwości bólowe w prawym górnym kwadrancie brzucha, gromadzenie się wolnego płynu w jamie brzusznej a w kolejnym etapie żółtaczka [6, 37, 38]. Rozpoznanie VOD opiera się na kryteriach klinicznych opracowanych przez 2 niezależne grupy badawcze: z Baltimore i z Seattle. Początkowo kryteria Seattle szacowały 30 dni po przeszczepie jako okres, w którym mogą pojawić się symptomy VOD, jednakże ostatecznie został on zmieniony na 20 dni poszerzając dodatkowo kryteria diagnostyczne o obowiązkowe badanie poziomu bilirubiny [14]. Oryginalne i zmodyfikowane kryteria z Seattle oraz kryteria z Baltimore przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Kryteria rozpoznania choroby wenookluzyjnej wątroby

Kryteria Seattle (oryginalne) [15]	Kryteria Seattle (zmodyfikowane) [14]
<p>Stwierdzenie co najmniej dwóch z wymienionych objawów, do 30 dni po przeszczepie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żółtaczka • Powiększenie wątroby lub ból w prawym górnym kwadrancie brzucha • Wodobrzusze i/lub niewyjaśniony wzrost masy ciała 	<p>Stwierdzenie co najmniej dwóch z wymienionych objawów, do 20 dni po przeszczepie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperbilirubinemia ≥ 2 mg/dl (34 μmol/l) • Powiększenie wątroby lub ból w prawym górnym kwadrancie brzucha • Wodobrzusze i/lub wzrost masy ciała o co najmniej 2% w stosunku do masy wyjściowej
<p>Kryteria Baltimore [15]</p> <p>Hiperbilirubinemia ≥ 2 mg/dl (34 μmol/l) oraz stwierdzenie co najmniej dwóch z wymienionych objawów, przed 21 dniem po przeszczepie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Powiększenie wątroby • Wodobrzusze • Wzrost masy ciała o co najmniej 5% w stosunku do masy wyjściowej 	

W dostępnej literaturze opisuje się także, tzw. późną postać VOD, występującą po upływie 30 doby od przeszczepienia komórek hematopoetycznych, czyli w większości przypadków po wypisaniu pacjenta ze szpitala. Niektórzy autorzy podają, iż u około 30% chorych VOD występuje w postaci dwufazowej. Do tej pory nie odnaleziono jednoznacznych przyczyn, dlatego w niektórych przypadkach, objawy charakterystyczne dla VOD pojawiają się z istotnym, z punktu widzenia podejścia terapeutycznego, opóźnieniem po zakończeniu wysokodawkowanej terapii, w stosunku do wcześniej opisywanych form. Sugeruje się, że wynika to z coraz powszechniejszego stosowania profilaktyki VOD w okresie wysokodawkowanej terapii, która to jednak nie zapobiega całkowicie pojawieniu tego powikłania, a jedynie powoduje odroczenie w czasie jego wystąpienia lub zmniejszenie intensywności objawów [67, 76]. Choroba VOD charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem i może przyjmować postać łagodną, umiarkowaną lub ostrą.

W 2002 r. Richardson et al. [16] zaproponowali kryteria oceny VOD, w których postać ciężka tej choroby jest skorelowana z wystąpieniem niewydolności wielonarządowej – MOF (ang. *multi-organ failure*). MOF jest definiowane jako konieczność podawania tlenu (saturacja $< 90\%$ podczas oddychania powietrzem atmosferycznym) i /lub zależność od respiratora, niewydolność nerek i/lub zaburzenia pracy ośrodkowego układu nerwowego objawiające się splątaniem, sennością, delirium lub encefalopatią.

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację stopnia nasilenia choroby wenookluzyjnej wątroby w oparciu o kryteria *McDonalda* [15] i *Richardsona* [16].

Tabela 3. Klasyfikacja choroby wenookluzyjnej wątroby pod względem nasilenia

Retrospektywne kryteria oceny McDonalda	
Postać łagodna	<ul style="list-style-type: none"> • Brak ogólnoustrojowych zaburzeń wynikających z uszkodzenia wątroby • Nie ma konieczności leczenia • W krótkim czasie dochodzi do całkowitego cofnięcia się objawów
Postać umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> • Obserwowane są ogólnoustrojowe zaburzenia wynikające z uszkodzenia wątroby • Chorzy wymagają leczenia (np. leki moczopędne, przeciwbólowe)
Postać ciężka	<ul style="list-style-type: none"> • Objawy nie cofają się przed 100. dobą po przeszczepie • VOD prowadzi do śmierci pacjenta
Kryteria oceny Richardsona	
Postać łagodna	<ul style="list-style-type: none"> • Cofnięcie objawów choroby • Zmniejszenie poziomu całkowitej bilirubiny osocza <2 mg/dl
Postać umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> • Postępowanie objawów choroby, zwłaszcza wodobrzusze i/lub obecność płynu w jamie opłucnej • Brak MOF
Postać ciężka	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność MOF

Kryteria Baltimore i kryteria Seattle wykazują swoistość na poziomie 90% natomiast ich czułość jest dużo niższa i wynosi 56% [17]. Przedstawione objawy kliniczne VOD mogą być również spowodowane innymi zaburzeniami, dlatego bardzo ważna jest znajomość diagnozy różnicowej VOD. Objawy charakterystyczne dla VOD mogą być również obserwowane w zaburzeniach takich jak:

- ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GVHD);
- niewydolność nerek;
- hepatotoksyczność indukowana cyklosporyną, polekowe uszkodzenia wątroby;
- hemoliza;
- grzybicze zakażenie wątroby;
- wirusowe zapalenie wątroby;
- prawokomorowa niewydolność serca;
- zaciskające zapalenie osierdzia;
- utrzymujące się zajęcie wątroby przez chorobę nowotworową [9, 10, 67].

Celem potwierdzenia diagnozy VOD zalecane jest przeprowadzenie badań obrazowych [37, 38]. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej pozwala zaobserwować objawy związane z VOD takie jak powiększenie wątroby, wodobrzusze, poszerzenie naczyń żylnych oraz umożliwia wykluczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Natomiast ultrasonografia z efektem Dopplera ujawnia również spowolnienie oraz odwrócenie kierunku przepływu krwi w naczyniach żylnych, które jest obserwowane w późniejszych stadiach VOD [18, 19].

W przypadkach wątpliwych wskazane jest również przeprowadzenie badania histologicznego [37, 38]. Wykonanie biopsji można przeprowadzić metodą laparoskopową albo przez żyłę szyjną z jednoczesnym pomiarem gradientu ciśnienia żylnego przezwątrobowego, którego wartość patologiczna dla VOD jest większa

niż 10 mm słupa rtęci [9]. Należy mieć jednak na uwadze, że biopsja jest działaniem inwazyjnym i we wczesnym okresie po przeszczepie allogenicznym może prowadzić do powikłań krwotocznych [10].

W ramach badań laboratoryjnych, wg doniesień zagranicznych, zalecane jest zbadanie poziomu inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-I) [37, 38]. Jego podwyższone stężenie jest uważane za marker odróżniający VOD od innych dysfunkcji wątroby związanych z transplantacją szpiku [20]. W warunkach polskich badanie to według opinii ekspertów nie znajduje uzasadnienia w praktyce. Inne parametry charakterystyczne dla VOD to: spadek stężenia antytrombiny III, wzrost stężenia prokolagenu III i jego N-końcowego peptydu oraz niskie stężenie białka C. Należy również określić parametry związane z choleostazą (poziom alkalicznej fosfatazy, gamma-glutamylotransferazy) wskazujące na inne procesy zapalne w wątrobie [9]. Polscy eksperci kliniczni wskazują ponadto, iż istotnymi badaniami kwalifikującymi chorych do leczenia defibrotydem są:

- badania biochemiczne surowicy krwi (bilirubina bezpośrednia i pośrednia, mocznik, kreatynina, AsAT, AlAT, sód, potas, białko, albuminy);
- morfologia krwi i płytki krwi;
- ocena funkcjonowania układu krzepnięcia: czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny (PTT), fibrynogen, D-dimery.

Zalecany sposób postępowania diagnostycznego w praktyce klinicznej został wyznaczony przez zespół ekspertów *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) i *British Society for Blood and Marrow Transplantation* (BSBMT). Wytyczne utrzymują dotychczas przyjęte kryteria diagnostyczne Seattle (zmodyfikowane) lub Baltimore (zalecenie silne). Do podstawowych badań diagnostycznych zaliczają ultrasonografię wątroby, a biopsję zalecają jedynie w przypadku niejasnego obrazu klinicznego. Stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu I (PAI-I) jest skorelowane z VOD ale nie należy obecnie do rutynowych badań diagnostycznych w VOD [37].

2.5. Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba wenookluzyjna wątroby u pacjentów po przeszczepie HSCT występuje częściej niż u chorych nie poddanych zabiegowi transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych, jednocześnie charakteryzując się wyższym stopniem nasilenia i niebezpiecznymi dla życia objawami [68].

Choroba zarostowa żył wątrobowych może przyjmować przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki, co najczęściej jest związane z intensywnością warunków kondycjonowania i właściwymi dla pacjenta czynnikami ryzyka [5]. W postaci łagodnej nie dochodzi do zaburzeń ogólnoustrojowych a objawy w krótkim czasie samoistnie ustępują. W postaci umiarkowanej widoczne są zaburzenia ogólnoustrojowe wynikające z zaburzenia pracy wątroby, przez co pacjenci wymagają leczenia (np. lekami przeciwbólowymi, moczopędnymi) [5, 65]. Progresję nieleczonej VOD ocenia się w oparciu o typowe objawy dysfunkcji nerek, układu oddechowego oraz układu sercowo-naczyniowego. Ciężka postać VOD jest związana z wystąpieniem niewydolności wielonarządowej, która z reguły pojawia się w kilka dni po zaobserwowaniu hepatomegalii i retencji płynów u pacjentów nieleczonych [68]. W tym przypadku rokowania pacjenta są bardzo złe i najczęściej wymagana jest zaawansowana opieka medyczna i aparatura podtrzymująca funkcje życiowe. Śmiertelność wśród tej grupy utrzymuje się na poziomie 80%-90% [5, 65]. Najczęstszymi przyczynami zgonu są w chorobie wenookluzyjnej wątroby zaawansowana niewydolność wielonarządowa, niewydolność nerek spowodowana zespołem wątrobowo-nerkowym, niewydolność płucna, krwawienia wewnątrz jelitowe i wewnątrzplucne a także często towarzyszące chorobie bakteremie [5, 10]. W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z badania kohortowego 355 pacjentów, obrazujące udział i nasilenie poszczególnych objawów w rozwoju VOD oraz odsetek przypadków śmiertelnych z uwzględnieniem stopnia nasilenia choroby [11].

Tabela 4. Stopień nasilenia choroby wenookluzyjnej wątroby i związana z nim śmiertelność

Postać VOD	Przyrost wagi ciała (% wzrostu)	Całkowita bilirubina w osoczu do dnia 20 (ug/dl)	Pacjenci z obrzękiem ciała (%)	Pacjenci z wodobrzuszem (%)	Śmiertelność (do 100 dnia po przeszczepie) (%)
Łagodna	7.0 (±3.5)	4.73 (±2.9)	23	5	3
Umiarkowana	10.1 (±5.3)	7.95 (±6.6)	70	16	20
Ciężka	15.5 (±9.2)	26.15 (±15.3)	85	48	98

Do czynników prognostycznych, które pomagają przewidzieć rozwój ciężkiej postaci VOD należy wzrost poziomu całkowitej bilirubiny w osoczu oraz przyrost wagi w okresie 1-2 tygodni po przeszczepie. Bearman i wsp. na podstawie przeprowadzonych badań kohortowych zaproponowali model regresji bazujący na tych parametrach, natomiast nie został on odpowiednio zwalidowany i jest traktowany jedynie pomocniczo [22].

2.6. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Przeprowadzony w ostatnich latach przegląd systematyczny 135 badań wykonanych między rokiem 1979 a 2007, podaje średni wskaźnik występowania VOD u pacjentów poddanych przeszczepowi macierzystych komórek krwiotwórczych jako 13,7% ± 0,04%. Odsetek zapadalności na VOD dla poszczególnych badań wahał się pomiędzy 0%-62,3%, co wynika z istnienia niejednorodnych kryteriów diagnostycznych, typu przeszczepu i warunków kondycjonowania. Dla ostrzejszych kryteriów Baltimore średnia zapadalność była dużo niższa (9,6%) w stosunku do kryteriów Seattle (17,3%). VOD występowało rzadziej u pacjentów poddanych przeszczepowi autologicznemu (8,7%) niż allogenicznemu (12,9%). Szczegółowe dane uwzględniające zapadalność na VOD przedstawia poniższa tabela [5].

Tabela 5. Średnia zapadalność na VOD u populacji pacjentów poddanej HSCT [5]

Grupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z VOD	Średnia zapadalność %
Wszyscy pacjenci	135	24 980	3425	13,7
Kryteria Baltimore	33	5261	503	9,6
Kryteria Seattle	78	14 798	2565	17,3
Auto-HSCT	19	3967	344	8,7
Allo-HSCT	67	11 285	1453	12,9
przed-1994	50	10 943	1260	11,5
po-1994	74	12 234	1805	14,6

W populacji pediatrycznej częstość występowania VOD jest zróżnicowana i w zależności od badania wynosi od 11% do 60% [23], natomiast średnią zapadalność szacuje się na ok. 25%. Szczegółowe dane dotyczące wyników uzyskanych przez różne grupy badawcze przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Rozpowszechnienie VOD w populacji pediatrycznej

Badanie (rok)	n	kraj	Kryteria diagnozy	Średni wiek w latach (przedział wiekowy) lub SD	Liczba przypadków VOD, n (%)
Horn 2002 [24]	83	USA	Seattle	7 (0-22)	20 (24)
Barker 2003 [25]	132	Kanada	Seattle	8,6 ±5,0	26 (18)
Cesaro 2005 [26]	220	Włochy	Baltimore	6,7 (0,3-18)	26 (11)
Corbacioglu 2006 [27]	20	Niemcy	Seattle	0,4. (0,08-1,75)	8 (64)
Cheuk 2007 [28]	138	Chiny	Baltimore	6,9 (0,2-18)	19 (13)
Lee 2010 [30]	467	Korea południowa	Seattle	Nie podano	72 (15)

W dużym badaniu retrospektywnym oceniającym częstość występowania VOD i uwzględniającym nasilenie objawów choroby, poddano analizie 845 przypadków po allogenicznym HSCT w okresie 24 lat [34]. Na podstawie kryteriów Seattle u 13,8% pacjentów wystąpiło VOD z czego u 67,5% choroba miała postać łagodną do umiarkowanej, natomiast u 33% rozwinęła się postać ciężka VOD. Dla kryteriów Baltimore wartości te wynoszą odpowiednio: 8,8 %, 52% i 48%.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi na stronach Orphanet, chorobowość VOD wynosi 11 przypadków/100 000 osób [65].

Średni współczynnik śmiertelności wśród pacjentów cierpiących na ostrą postać VOD, wynosi natomiast 84,3%-95% (n = 198/235, CI, 79,6%-88,9%) [5].

Częstości występowania choroby wenookluzyjnej w podziale na stopnie nasilenia zestawiono w tabeli poniżej.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

Tabela 7. Częstość występowania VOD w postaci łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej

Badanie	Liczba wykonanych przeszczepów (n)	Częstość wystąpienia VOD, n (%)	Łagodna postać VOD, n (%)	Umiarkowana postać VOD, n (%)	Ciężka postać VOD, n (%)	Komentarz
Carreras 1998 [29]	1652 631 allogeniczne 1010 autologiczne	87 (5,3)	7 (8,0)	56 (64,4)	24 (27,6)	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, wykonane w latach 1995-1996 w Europie
Lee 2010 [30]	467 - wszystkie 217 - autologiczne 250 - allogeniczne	72 (15,4) (Seattle)	13 (18)	49 (68)	10 (13,8)	Populacja pediatryczna, badanie prospektywne, wieloośrodkowe, Korea południowa, badanie w latach: 2005-2007
Carreras 2011 [31]	845 (allogeniczne)	117 (13,8) (Seattle) 73 (8,8) (Baltimore)		79 (67,5)* 38 (52)*	38 (33) 35 (48)	Pacjenci w przedziale wiekowym 4-67 lat, badanie retrospektywne przeprowadzone w latach 1985-2008,
Maxinova 2014 [32]	200 (allogeniczne)	34 (17) (Seattle)	4 (12)	4 (12)	26 (76)	Populacja pediatryczna, badanie w pojedynczym ośrodku, badanie retrospektywne w latach 1995-2013, Włochy
Zaucha 2008 [64]	164 pacjentów (wszyscy po przeszczepie autologicznym lub syngenicznym)	28 (17)	bd	bd	8 (5)	Populacja ogólna w wieku 3-72 lat (mediana: 52 lata); 83 kobiety i 81 mężczyzn objętych badaniem w latach 1997-2005, USA

*postać łagodna do umiarkowana

Dane na temat wskaźników epidemiologicznych w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby wenookluzyjnej wątroby w Polsce nie zostały dotychczas opublikowane.

W celu wyznaczenia liczebności populacji pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby (sVOD) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych w pierwszej kolejności wyznaczono prognozowaną liczbę autologicznych i allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych (auto-HSCT i allo-HSCT) w Polsce. W tym celu posłużono się danymi Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” na temat liczby auto-HSCT i allo-HSCT wykonanych w Polsce w latach 2012-2014 [77, 78, 79, ■].

Tabela 8. Liczba autologicznych i allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych w Polsce w latach 2012-2014

Rok	Liczba auto-HSCT	Liczba allo-HSCT	Źródła danych
2012	797	449	[77]
2013	847	493	[78]
2014	■	■	[79, ■]

W oparciu o dane z lat 2012-2014 dokonano prognozy liczby autologicznych i allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych w Polsce na rok 2015, celem przedstawienia stanu aktualnego. Szczegółowe obliczenia dla lat 2016-2018 przedstawiono w „Analizie wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych” [80].

Tabela 9. Prognozowana liczba autologicznych i allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych w Polsce w 2015 roku

Rok	Prognozowana liczba auto-HSCT	Prognozowana liczba allo-HSCT
2015	915	640

Liczba auto- i allo-HSCT w Polsce została potwierdzona przez ekspertów medycznych.

W celu wyznaczenia liczby autologicznych i allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych wykonanych w populacji pediatrycznej i populacji osób dorosłych w Polsce w 2015 roku skalkulowano uśredniony procentowy udział auto-HSCT i allo-HSCT we wspomnianych populacjach w oparciu o dane z lat 2012-2014. Szczegółowe szacunki przedstawiono w „Analizie wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych” [80].

W oparciu o tak obliczone dane dokonano kalkulacji liczby allogenicznych i autologicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych wykonywanych w Polsce w populacji pediatrycznej i populacji osób dorosłych w 2015r.

Tabela 10. Prognozowana liczba autologicznych i allogenicznych przeszczepień macierzystych komórek krwiotwórczych w Polsce w populacji pediatrycznej i populacji osób dorosłych w 2015r

Rok	Liczba auto-HSCT		Liczba allo-HSCT	
	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
2015	39	876	150	489

Z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono opublikowanych polskich danych epidemiologicznych na temat zapadalności na VOD wśród pacjentów po HSCT, w kalkulacjach przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

posłużono się danymi zawartymi we ww. przeglądzie systematycznym Coppel 2010 [5]. W poniższej tabeli przedstawiono omawiane wskaźniki epidemiologiczne.

Tabela 11. Zapadalność na VOD w populacji pacjentów po auto- i allo-HSCT [5]

Grupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z VOD	Średnia zapadalność
Auto-HSCT	19	3 967	344	8,67%
Allo-HSCT	67	11 285	1 453	12,88%

W oparciu o powyższe kalkulacje oraz dane z retrospektywnego badania Carreras 2011 [31] częstość występowania ciężkiej postaci VOD wśród chorych z VOD wynoszącą 32,48% dokonano oszacowania populacji dzieci i dorosłych z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT i allo-HSCT).

Tabela 12. Oszacowanie populacji dzieci i dorosłych z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującej po auto- i allo-HSCT w Polsce w 2015 r.

Parametr	Auto-HSCT		Allo-HSCT	
	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
Prognozowana liczba HSCT w Polsce	39	876	150	489
Średnia zapadalność na VOD	8,67%		12,88%	
Liczba chorych dotkniętych VOD	3	76	19	63
Częstość ciężkiej postaci VOD wśród chorych z VOD	32,48%			
Liczba chorych dotkniętych ciężką postacią VOD	1	25	6	20

W tabeli poniżej zestawiono wielkość populacji pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych w 2015r.

Tabela 13. Wielkość populacji pacjentów z sVOD po HSCT w Polsce w 2015r.

Populacja	N*
Dzieci	7
Dorośli	45
Suma	53

*przedstawiono wartości całkowite, w kalkulacjach nie dokonywano zaokrągleń

Przedstawione w niniejszym rozdziale oszacowanie populacji pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych zostało zweryfikowane przez ekspertów medycznych w dziedzinie transplantologii w ramach konsultacji przeprowadzonych na potrzeby analiz. Ekspertki potwierdziły, iż uzyskane liczebności pacjentów z sVOD (zarówno w populacji pediatrycznej jak i populacji osób dorosłych) są prawidłowe.

Populacja, w której produkt leczniczy Defitelio® jest obecnie stosowany

W związku z tym, iż niniejsza analiza została ukończona w połowie 2015 roku, Wnioskodawca nie dysponował danymi na temat odnoszącej się do stanu aktualnego (tj. 2015 r.) rocznej liczebności populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, zdecydowano się zaprezentować najbardziej aktualne dane dotyczące liczebności populacji, w której produkt leczniczy Defitelio® był zastosowany w Polsce w 2014 roku. Danych na temat rocznej liczebności populacji, w której produkt leczniczy Defitelio® jest stosowany w Polsce (stan na rok 2014) dostarczył Zleceniodawca (VP Valeant Sp. z o.o. Sp. J.).

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

Tabela 14. Wielkość populacji pacjentów, w której produkt leczniczy Defitelio® jest stosowany w Polsce

Populacja		
Dzieci	■	■
Dorośli	■	■
Suma	■	■

2.7. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego

Towarzystwa naukowe **British Committee for Standards in Haematology (BCSH)** oraz **British Society for Bone Marrow Transplantation (BSBMT)** w 2013 r. opublikowały wytyczne dotyczące diagnostyki oraz postępowania w przypadku ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątrobowych powstałej na skutek przeszczepu macierzystych komórek hematopoetycznych u dorosłych oraz w populacji pediatrycznej [37].

W przypadku tej jednostki chorobowej szczególnie istotne jest prawidłowe rozpoznanie, które pozwala wykluczyć inne objawy występujące po transplantacji szpiku kostnego, a zbliżone do VOD. Szczegółowe postępowanie diagnostyczne zostało opisane w rozdziale Objawy i diagnostyka.

Wyróżnia się kilka czynników ryzyka, które zdiagnozowane u pacjentów, wskazują na szczególnie wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia VOD. Czynniki ryzyka to:

- rozpoznana choroba wątroby;
- drugie przeszczepienie z przygotowaniem mieloablacyjnym;
- przeszczepienie u chorego z co najmniej 3. nawrotem białaczki;
- użycie w leczeniu kondycjonującym busulfanu,
- wcześniejsze leczenie gemtuzumabem i ozogamycyną;
- rozpoznanie pierwotnej limfohistiocytozy hemocytofagowej, adrenoleukodystrofii lub osteopetrozy.

Jako profilaktykę dorosłych chorych i u dzieci zalecane jest stosowanie defibrotydu (25 mg/kg/d). Sugeruje się również wykorzystanie kwasu ursodeoksycholowego, natomiast jego skuteczność jest słabiej udokumentowana. Eksperci nie rekomendują natomiast stosowania prostaglandyny E1 i heparyny ze względu na ich podwyższone ryzyko toksyczności, a także pentoksyfiliny i antytrombiny jako leków nieskutecznych w kontekście profilaktyki VOD.

W leczeniu ciężkiej postaci VOD u dorosłych chorych oraz populacji pediatrycznej zalecane jest stosowanie w pierwszej linii leczenia, defibrotydu w 25 mg/kg/d w dawkach podzielonych w postaci infuzji. Użycie metyloprednizolonu może być również rozważone ale należy pamiętać o ryzyku wystąpienia lub nasilenia powikłań infekcyjnych.

Nie należy stosować tkankowego aktywatora plazminogenu z powodu podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Natomiast działanie N-acetylocysteiny nie wykazuje skuteczności, więc również nie jest ona zalecana w leczeniu pacjentów z rozpoznaną chorobą wenookluzyjną wątroby.

Leczenie wspomagające a w szczególności utrzymywanie prawidłowego bilansu płynów ma również duże znaczenie w terapii VOD. W niektórych przypadkach może być wskazane wykonanie śródwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego lub przeszczep wątroby.

European School of Haematology (ESH) i **European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)** w rekomendacjach wydanych w 2012 r, jako terapię pierwszego rzutu VOD rekomenduje się leczenie objawowe przez ograniczenie przyjmowania wody i sodu oraz ewentualne zastosowanie diuretyków. Zaleca się

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

również użycie albuminy, przetoczenie osocza celem utrzymania prawidłowych objętości wewnątrznaczyniowych i perfuzji nerek. Natomiast w ciężkiej postaci VOD z niewydolnością wielonarządową (MOF, ang. *multiple organ failure*) leczeniem pierwszego rzutu, stanowiącym zarazem jedyną skuteczną opcję leczenia jest podawanie defibrotydu w dawce 6,25mg/kg masy ciała, co 6 godzin, przez okres 14 dni [38].

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) w wytycznych z 2009 r. dotyczących postępowania w leczeniu VOD zaleca kontrolę nad ilością płynów w organizmie przez stosowanie diuretyków, hemofiltrację, hemodializę i w razie potrzeby także paracentezę. Stosowanie defibrotydu nie zostało zalecane ze względu na brak danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, które potwierdzałyby jego skuteczność. U części pacjentów może zostać rozważony przeszczep wątroby, natomiast użycie tkankowego aktywatora plazminogenu i wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego nie jest rekomendowane [39].

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W dniu 18 października 2013 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu Defitelio® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Podstawowe informacje dotyczące rejestracji przedstawiono w tabeli poniżej [33].

Tabela 15. Podstawowe informacje rejestracyjne [34]

Informacje	Dane
Nazwa	Defitelio®, 80 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	defibrotyd
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) Roztwór jest przezroczystym płynem barwy jasnożółtej do brązowej. Nie zawiera cząsteczek stałych ani zmeńnięć
Skład jakościowy i ilościowy	Jeden mililitr zawiera 80 mg defibrotynu, co odpowiada 200 mg w fiolce 2,5 ml i stężeniu roztworu po rozcieńczeniu mieszczącym się w zakresie od 4 mg/ml do 20 mg/ml
Rodzaj i wielkość opakowania	Fiolki o pojemności 2,5 ml wykonane z przezroczystego szkła (typu I) zamknięte korkiem z gumy chlorobutyłowej z uszczelką (alumiiniową) Wielkość opakowania: 10 fiolek
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/01/13/878/001
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	18 październik 2013r.
Kod ATC	ATC: B01AX01

Ponadto 29 lipca 2004 r Komisja Europejska przyznała produktowi Defitelio® status leku sierocego, który został przyznany ze względu na ciężkość leczonego stanu zdrowotnego, brak innych satysfakcjonujących metod leczenia oraz niewielką docelową liczbę pacjentów – poniżej progu określonego na poziomie 5 chorych na 10 tys. osób [36].

3.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Ocenianą interwencją jest defibrotyd (produkt leczniczy Defitelio) należący do grupy farmakoterapeutycznej – inne leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01AX01 [35].

Defibrotyd jest jednoniciowym polideoksyrybonukleotydem wyizolowanym z błony śluzowej jelita wieprzowego.

Decydujące znaczenie w patofizjologii tej choroby mają takie czynniki, jak uszkodzenie komórek śródbłonna na skutek chemioterapii mieloablacyjnej oraz wzmożona aktywność prozakrzepowa z jednoczesnym zmniejszeniem aktywności fibrynolitycznej. Mechanizm działania defibrotynu nie został w pełni wyjaśniony,

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

jednak dane z badań *in vitro* potwierdzają ochronne działanie defibrotynu względem komórek śródbłonka naczyń krwionośnych wątroby oraz jego aktywność fibrynolityczną [34].

W warunkach *in vitro* wykazano, że defibrotyd wiąże się z różnymi miejscami wiązania na śródbłonku naczyń krwionośnych, co inicjuje procesy ochronne względem tych komórek. Wykazano także, że defibrotyd zapobiega apoptozie komórek śródbłonka indukowanej przez fludarabinę, ale jednocześnie nie wpływa na przeciwbiałaczkowe działanie tego leku. Defibrotyd działa również hamująco na powstawanie heparanazy, co polepsza integralność macierzy pozakomórkowej i pozytywnie wpływa na homeostazę tkanek [34].

Wykazano, że w warunkach *in vitro* defibrotyd nasila czynność tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. *tissue-type plasminogen activator*, t-PA) i zmniejsza aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu I (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1), w wyniku czego dochodzi do osłabienia aktywności prokoagulantu oraz zwiększenia potencjału fibrynolitycznego komórek śródbłonka. Dowiedziono również, że defibrotyd wykazuje się słabą aktywność profibrynolityczną *in vitro* [34].

3.3. Wskazanie do stosowania

Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu w Unii Europejskiej wnioskowany produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkich postaci choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych. Produkt leczniczy Defitelio® stosuje się u osób dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej jednego miesiąca życia [34].

3.4. Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka produktu Defitelio dla dorosłych i dzieci w wieku 1 miesiąca do 18 lat wynosi 6,25 mg/kg masy ciała podawana cztery razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 25 mg/kg masy ciała. Nie zaleca się przekraczania maksymalnej dawki dobowej gdyż nie ma wystarczających danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo takiego podawania leku [34].

Zgodnie z ChPL leczenie powinno trwać przynajmniej 3 tygodnie i być kontynuowane do momentu ustąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych ciężkiej zarostowej choroby żył [34]. Zgodnie z zaleceniami *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EMBT)* z 2012 roku oraz danymi z najnowszych opracowań (*Carreras 2014*) w sytuacji szybkiego ustąpienia lub złagodzenia objawów oraz braku MOF (łagodne lub umiarkowany stopień nasilenia SOS) terapia 14-dniowa defibrotynem jest wystarczająca [38, 67].

Produkt leczniczy Defitelio podaje się w infuzji dożyłnej przez 2 godziny. Przed podaniem należy go rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do infuzji lub 0,9 % roztworem chlorku sodu do infuzji. Całkowitą objętość roztworu należy ustalić na podstawie masy ciała pacjenta, natomiast końcowe stężenie produktu Defitelio powinno mieścić się z zakresie od 4 mg/ml do 20 mg/ml.

Leczenie produktem Defitelio powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz specjalista mający doświadczenie w diagnostyce i terapii powikłań u pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych [34].

3.5. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Przeciwwskazaniami do zastosowania produktu leczniczego Defitelio są [34]:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- jednoczesne stosowanie z lekami trombolitycznymi.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) ocenianej interwencji [34]:

- Nie zaleca się stosowania substancji powodujących zwiększenie ryzyka krwotoku w ciągu 24 godzin po podaniu produktu Defitelio;
- Należy rozważyć zaprzestanie leczenia podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych poza rutynowymi procedurami utrzymania lub przywrócenia drożności centralnego wkłucia dożylnego;
- Należy zaprzestać podawania leku Defitelio w przypadku pacjentów, u których występuje znaczące klinicznie ostre krwawienie wymagające przetoczenia krwi oraz u pacjentów, u których przeprowadzany jest zabieg chirurgiczny lub procedura inwazyjna zagrożona istotnym ryzykiem dużego krwawienia;
- Produkty lecznicze zaburzające agregację płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne), w trakcie podawania produktu Defitelio powinny być stosowane ostrożnie i pod ścisłym nadzorem medycznym;
- Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Defitelio u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie;
- Nie powinno stosować się Defitelio u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca gdyż dotychczas nie określono w tej grupie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego;
- Podanie produktu leczniczego Defitelio w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), może wywołać uderzenie gorąca, czyli „rozlane uczucie gorąca”;
- W jednej dawce tego produktu leczniczego znajduje się mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), co oznacza, że zasadniczo produkt nie zawiera sodu;
- Możliwe jest wystąpienie interakcji z innymi lekami dotyczą rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz leków przeciwzakrzepowych i fibrynolitycznych;
- Defitelio nie hamuje ani nie indukuje aktywności enzymów systemu CYP450;
- Produktu leczniczego Defitelio nie należy stosować w czasie ciąży chyba, że jest to konieczne ze względu na stan kliniczny pacjentki;
- Pacjenci/pacjentki, a także ich partnerzy, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas przyjmowania produktu leczniczego Defitelio i przez tydzień po zaprzestaniu jego stosowania;
- Produkt leczniczy Defitelio może być stosowany podczas karmienia piersi;
- Nie jest znany wpływ stosowania produktu Defitelio na płodność;
- Można przewidywać, że produkt leczniczy Defitelio nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn [34].

3.6. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych

Przeprowadzono przegląd rekomendacji europejskich i światowych dotyczących finansowania defibrotydu w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątrobowych. W przeszukiwaniu wzięto pod uwagę nazwę substancji czynnej, jak i nazwy handlowe preparatu.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [40], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [40], *Pharmacology and Therapeutics*

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

Advisory Committee (PTAC) [41], The Scottish Medicines Consortium (SMC) [43], Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [43], Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) [45], Haute Autorité de Santé (HAS) [45], All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [46, 48], Committee to Evaluate Drugs (CED) [49], College voor zorgverzekeringen (CVZ) [50] i Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) [51].

Rekomendacje refundacyjne dla defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątrobowych odnaleziono na stronach: HAS (Francja), SMC (Szkocja), NHS (Anglia) oraz AWMSG (Walia). Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne. Podsumowanie danych dotyczących rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

Tabela 16. Rekomendacje refundacyjne dla defibrotynu w leczeniu ciężkich postaci choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów poddanych przeszczepowi

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Rekomendacje zagraniczne					
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja/ lipiec 2014	Defitelio 80 mg / ml roztwór do infuzji koncentrat - Fiolki 2,5 ml	Ciężka postać choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) w związku z przeszczepem komórek macierzystych hematopoetycznych (HSCT)	Pozytywna	Ciężki przebieg choroby i brak alternatywnych możliwości leczenia. Defibrotyd jest lekiem pierwszego rzutu w przypadku zdiagnozowania ciężkiej postaci VOD u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt powyżej jednego miesiąca życia. Rzeczywista korzyść z ocenianego leczenia jest umiarkowana. W ciągu trzech lat komisja dokona ponownej oceny wskazanej technologii w celu zebrania dodatkowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja/ czerwiec 2014	defibrotyd (Defitelio®) 80 mg / ml koncentrat roztworu do infuzji	Stosowanie defibrotynu jest akceptowalne przez SMC w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) występującej po przeszczepie komórek macierzystych hematopoetycznych (HSCT)	Pozytywna	Wyniki badań klinicznych wykazały efektywność terapii z użyciem defibrotynu w analizowanej populacji (poprawa przeżycia oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie, dobry profil bezpieczeństwa). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania klinicznego popartymi opiniami ekspertów medycznych, defibrotyd stanowi jedyną efektywną opcję terapeutyczną u pacjentów z ciężką postacią VOD. W związku z wysokimi kosztami leczenia defibrotynem w przeliczeniu na pacjenta, SMC opiniuje o przydatności wnioskowanej terapii w ramach <i>Patient Access Scheme (PAS)</i> , którego wprowadzenie (dla defibrotynu) umożliwiłoby uzyskania wskaźników opłacalności kosztowej analizowanej technologii na akceptowalnym poziomie. SMC zwraca także uwagę na konieczność dostosowania wskaźników opłacalności w kontekście rozpowszechnienia sVOD (choroba rzadka).

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitello® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

National Health Service (NHS)	Anglia/ styczeń 2015	defibrotyd	Ciężka postać choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) w związku z przeszczepem komórek macierzystych hematopoetycznych (HSCT)	Pozytywna	Ciężka postać VOD charakteryzuje się ostrym przebiegiem i dużym współczynnikiem śmiertelności. Dane z III fazy randomizowanych badań klinicznych sugerują efektywność defibrotynu w leczeniu VOD. Lek ten jest również dobrze tolerowany u pacjentów i wykazuje toksyczność na minimalnym poziomie. Z tych powodów defibrotyd jest rutynowo zalecany w leczeniu ciężkiej postaci VOD poprzedzonej przeszczepem komórek macierzystych hematopoetycznych (HSCT).
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Walia/ maj 2015	defibrotyd	Ciężka postać choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) w związku z przeszczepem komórek macierzystych hematopoetycznych (HSCT)	Pozytywna	Stosowanie defibrotynu jest rekomendowane w ramach <i>Patient Access Scheme</i> . <i>New Medicines Group</i> jako organ AWMSG, zaleca stosowanie defibrotynu w ciężkiej postaci VOD po HSCT. Grupa ekspertów w dokumencie <i>Clinical Expert Summary</i> rekomenduje objęcie ocenianej interwencji finansowaniem przez walijskie NHS.

3.7. Status finansowania ocenianej interwencji

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [52], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [40], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [53], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [54], Szwedzkiego TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [55], *Danish Medicines Agency* (Dania) [56], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [57], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [58], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [59], *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique* (Belgia) [60], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [61], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [62] oraz kanadyjskiej *Health Canada* [63].

W oparciu o dane odnalezione na ww. stronach internetowych ustalono, iż produkt leczniczy Defitelio® objęty jest pełną refundacją w Holandii (100%) [57].

3.8. Defibrotyd a niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Dla specyficznej grupy chorych, jaką są źle rokujący pacjenci z ciężką postacią VOD po przeszczepie, defibrotyd, jako lek o charakterze terapii ratunkowej, wpisuje się w ustanowione priorytety zdrowotne zmniejszania przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych i powikłań związanych z samą istotą choroby ale także zastosowanego leczenia (szczególnie w przypadku chorób rzadkich), stanowiąc zarazem dla takich pacjentów jedyną opcję terapeutyczną. 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 stanowi unikalną opcję umożliwiającą zwiększenie szans na pełne wyleczenie i uratowanie życia. Natomiast terapia VOD z jego użyciem 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. 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 chorego oraz wykluczenie z życia społecznego [36].

Podkreślić także należy, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (takimi jak efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów). Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [72], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych [73]. 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 [73].

Podsumowując, osoby z ciężką postacią VOD po przeszczepie, nie mają obecnie, poza defibrotidem, 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

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

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” [73, 74, 75].

4. INTERWENCJA ALTERNATYWNA

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 [4].

Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z trudnością w wykazaniu aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu. Problem stanowi również brak badań porównawczych oraz niewielka ilość doniesień naukowych, wynikające z trudności w przeprowadzeniu miarodajnych badań naukowych w małych populacjach.

W celu odnalezienia alternatywnych sposobów leczenia VOD przeanalizowano wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w latach 2009 – 2013 przez:

- *British Committee for Standards in Haematology (BCSH)* oraz *British Society for Bone Marrow Transplantation (BSBMT)* [37];
- *European School of Haematology (ESH)* i *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EMBT)* [38];
- *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* [39].

Zgodnie aktualnymi wytycznymi postępowania [37, 38], informacjami zawartymi w submisji walijskiej (*All Wales Medicines Strategy Group - Submission*) [69] oraz opracowaniu NHSC 2011 [70] nie ma obecnie zarejestrowanych (w USA i Unii Europejskiej) innych niż defibrotyd opcji leczenia sVOD. Autorzy niniejszej analizy również nie odnaleźli alternatywnych metod leczenia VOD, których skuteczność była by potwierdzona odpowiednimi badaniami i rekomendowana w praktyce klinicznej. Uważane wcześniej za potencjalną alternatywę stosowanie tkankowego aktywatora plazminogenu zostało odrzucone ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych [37, 67, 70]. Postulowane również korzystne działanie N-acetylocysteiny nie zostało potwierdzone w badaniach [67, 71]. Natomiast, jako istotny element postępowania klinicznego wymienia się najlepsze możliwe leczenie objawowe BSC (ang. *best supportive care*), którego celem jest zredukowanie objawów choroby oraz zminimalizowanie czynników przyspieszających progresję choroby. W ramach terapii wspomagającej u pacjentów z VOD zalicza się:

- szczegółowy monitoring funkcji wątroby, nerek i układu oddechowego;
- utrzymywanie prawidłowego bilansu płynów przez ograniczenie przyjmowania wody i sodu;
- właściwe odżywianie;
- stosowanie diuretyków w celu zmniejszenia retencji płynów;
- użycie albuminy, przetoczenie osocza celem utrzymania prawidłowych objętości wewnątrznaczyniowych i perfuzji nerek;
- hemofiltracja, hemodializa i/lb paracenteza w razie potrzeby;
- stosowanie środków usmierzających ból;
- unikanie ekspozycji na substancje hepatotoksyczne i nefrotoksyczne;

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

- wentylacja mechaniczna płuc w razie potrzeby [37, 38, 39, 68].

W procesie wyboru interwencji alternatywnej należy mieć na względzie fakt, iż defibrotyd należy do leków sierocych. W ich przypadku wykazanie aktywnego komparatora jest bardzo często niemożliwe, gdyż oceniany lek ma charakter innowacyjny i stanowi zwykle jedyną rekomendowaną terapię w danym wskazaniu.

Ponadto główną konkluzją z przeglądu literatury opracowanego przez *Hopps i wsp.* w 2015 roku [81] jest potwierdzenie, iż defibrotyd stanowi jedyną opcję leczenia, która zastępuje BSC w leczeniu VOD, a w szczególności ciężkiej postaci tej choroby zarówno u dorosłych pacjentów jak i w populacji pediatrycznej.

Mając zatem na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania klinicznego oraz brak w warunkach polskich innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji, jest BSC. Powyższy wybór został potwierdzony przez ekspertów medycznych w ramach przeprowadzonych konsultacji.

Z uwagi na ciężki przebieg sVOD, jej leczenie odbywa się w warunkach szpitalnych (opinia ekspertów medycznych). Omawiana jednostka chorobowa pojawia się po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, które również wiąże się z hospitalizacją pacjenta. W celu wyznaczenia kosztów leczenia wyłącznie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (bez kosztów związanych z przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych) dokonano, na potrzeby analiz, kalkulacji kosztów dodatkowego czasu hospitalizacji pacjenta po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych związanej z leczeniem sVOD. Powyższe koszty stanowią ponoszone przez płatnika publicznego wydatki na najlepsze możliwe leczenie objawowe. Szczegółowe szacunki kosztów terapii BSC u pacjentów z sVOD uwzględniające podział na populację pediatryczną i pacjentów dorosłych oraz wczesną i późną postać VOD przedstawiono w dokumencie „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych”, dołączonym do niniejszego wniosku.

5. WYNIKI ZDROWOTNE

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W celu identyfikacji punktów końcowych spełniających powyższe wymogi w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej defibrotydu, przeanalizowano narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w populacji pacjentów cierpiących na ciężką postać zarostowej choroby żył wątroby. Na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych rekomendowanych przez *European School of Haematology (ESH)* i *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EMBT)* [38], dostępności danych odnośnie poszczególnych efektów zdrowotnych we włączonych badaniach oraz opinii ekspertów medycznych w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź na leczenie;
- wskaźnik przeżycia;
- bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, zgony.

Całkowita odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie poziomu bilirubiny całkowitej w surowicy na poziomie < 2 mg/dl z ustąpieniem niewydolności wielonarządowej związanej z VOD.

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zostaną włączone badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). Ze względu na rzadkość leczonego stanu klinicznego (lek sierocy) do analizy zostaną włączone również badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne, typu *single-arm* i inne.

Do analizy klinicznej zostaną również włączone badania wtórne - opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

W przypadku odnalezienia badań oceniających bezpieczeństwo ocenianej interwencji, nie spełniających kryteriów włączenia do analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych), badania takie zostaną przedstawione w ramach odrębnych analiz: poszerzonej analizy bezpieczeństwa oraz skuteczności praktycznej.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa zostaną ponadto uwzględnione dane z dodatkowych źródeł, wskazanych w Rozporządzeniu i/lub Wytycznych HTA: profil bezpieczeństwa wg ChPL, PSUR oraz informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Europejskiej Agencji Leków i amerykańskiej *Food and Drug Administration*.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny badań pierwotnych) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Defitelio®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Pacjenci po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych, u których rozpoznano ciężką postać choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) – dorośli, a także młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku powyżej jednego miesiąca życia.
Interwencja	Leczenie defibrotydem podawanym w infuzji dożylniej w dawce 25 mg/kg masy ciała/dobę w dawkach podzielonych.
Komparator	Najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)*
Wyniki	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź na leczenie; • wskaźnik przeżycia; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane; • utrata pacjentów z badania.
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.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opisane w językach: polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim; • Publikacje oraz doniesienia konferencyjne/inne źródła.
Kryteria wykluczenia	

- Niewłaściwa populacja, w tym pacjenci, u których VOD rozwinęła się mimo nieprzeprowadzonego przeszczepu, łagodna lub umiarkowana postać VOD;
- Niewłaściwa interwencja, mieszana interwencja (brak możliwości wyodrębnienia wyników, uzyskanych w wyniku zastosowania ocenianej interwencji), inna niż dożylna droga podania defibrotydu;
- Komparator inny niż BSC;
- Niewłaściwe punkty końcowe: oceniające wyłącznie farmakokinetykę i farmakodynamikę leku;
- Niewłaściwa metodyka badania: opis przypadku, opracowania wtórne (o ile dostępne są opracowania stanowiące pierwotne raporty z badań);
- 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.

Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, a mogące zawierać dodatkowe informacje, istotne z punktu widzenia oceny bezpieczeństwa defibrotydu, zostaną uwzględnione w odrębnych analizach (poszerzona analiza bezpieczeństwa).

8. 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. Wytoczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
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 (Dz.U. 2012 poz. 388).
5. 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.
6. W: Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
7. 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 Jun;33(4):373-88.
8. 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 Jan;12(1):123-36.
9. Hellmann A, Hałaburda K. Choroba wenookluzyjna wątroby. *Acta Haematol Pol.* 2002; 33; 2.
10. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc.* 2003 May;78(5):589-98.
11. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993; 118:255-267.
12. Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Arai S, Mineishi S, Cutler C, Antin JH, Stavitzski 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 Aug; 3(4): 253–265.
13. DeLeve, L.D. and Wang, X. (2000) Role of oxidative stress and glutathione in busulfan toxicity in cultured murine hepatocytes. *Pharmacology* 60: 143–154.
14. Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2000 May;64(5):281-91.
15. <http://bloodref.com/transplant/other/vodsos-diagnosis-severity>.
16. Richardson PG, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood* 2002; 100: 4337-43.
17. Carreras E, Granena A, Navasa M, et al. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol.* Feb 1993;66(2):77-80.
18. Lassau N, Leclere J, Auperin A, et al. Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow transplantation: value of gray-scale and Doppler US in 100 patients. *Radiology.* 1997;204:545-552.
19. Brown BP, Abu-Yousef M, Farnier R I wsp. Doppler sonography: a non-invasive method for evaluation of hepatic veno-occlusive disease. *AJR* 1990: 154: 721-729.
20. Salat C, Holler E, Kolb HJ, et al. Plasminogen activator inhibitor-I confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. *Blood.* 1997;89:2184-2188.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

21. Han Y, Zhu L, Sun A, Lu X, Hu L, Zhou L, Ren Y, Hu X, Wu X, Wang Z, Ruan Ch, Wu D. Alterations of hemostatic parameters in the early development of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-related complications, *Ann Hematol* (2011) 90:1201–1208.
22. Bearman SI, Anderson GL, Mori M, Hinds MS, Shulman HM, McDonald GB. Venooclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1993;11:1729-1736. – dostęp do abstraktu
23. Corbacioglu S et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Apr 7;379 (9823):1301-9.
24. Horn B, Reiss U, Matthay K, McMillan A, Cowan M. Veno-occlusive disease of the liver in children with solid tumors undergoing autologous hematopoietic progenitor cell transplantation: a high incidence in patients with neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant*. 29(5), 409-415 (2002).
25. Barker CC, Butzner JD, Anderson RA, Brant R, Sauve RS. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 32(1), 79-87 (2003).
26. Cesaro S, Pillon M, Talenti E et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 90(10), 1396-1404 (2005).
27. Corbacioglu S, Hönig M, Lahr G et al. 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*. 38(8), 547-553 (2006).
28. Cheuk DK, Wang P, Lee TL et al. Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 40(10), 935-944 (2007).
29. Carreras E et al. *Incidence and Outcome of Hepatic Veno-Occlusive Disease After Blood or Marrow Transplantation: A Prospective Cohort Study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation* *Blood* 1998; 92:3599–3604.
30. Lee SH, Yoo KH, Sung KW et al. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Bone Marrow Transplant*. 45(8), 1287-1293 (2010).
31. Carreras, E., Diaz-Beya, M., Rosinol, L., Martinez, C., Fernandez-Aviles, F. and Rovira, M. (2011) The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 1713–1720.
32. 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. *nt J Hematol*. 2014 Jun;99(6):766-72.
33. 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=W0C0b01ac058001d124 [Dostęp w dniu 27.02.2015].
34. Charakterystyka produktu leczniczego Defitelio 80 mg/ml koncentrat roztworu do infuzji (materiały otrzymane od Zlecciodawcy).
35. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
36. European Medicines Agency (EMA). Orphan designation EU/3/07/501 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000035.jsp&mid=W0C0b01ac058001d12b [Dostęp w dniu 30.06.2015].
37. 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.
38. 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.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

39. Laurie D. DeLeve, Dominique-Charles Valla and Guadalupe Garcia-Tsao. Vascular disorders of the liver- AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2009; 49; 5; 1729–1764.
40. <http://www.aotm.gov.pl>
41. <http://www.nice.org.uk>
42. <https://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac/>
43. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
44. <http://www.health.gov.au>
45. <http://www.cadth.ca>
46. <http://www.has-sante.fr>
47. <http://www.wales.nhs.uk>
48. <http://www.awmsg.org>
49. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/how_drugs_approv/funding_ced.aspx
50. <https://www.cvz.nl>
51. <http://www.icf.uab.es/ca/index.html>
52. <http://www.bil.aptek.pl>
53. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
54. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
55. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
56. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
57. <http://www.medicijnkosten.nl/>
58. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
59. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
60. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
61. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
62. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
63. http://recherche-search.gc.ca/rGs/s_r?st=s&st|rt=0&num=10&cdn=canada&langs=fra
64. Zaucha RE, Czynniki ryzyka wczesnych i późnych powikłań po transplantacji autologicznych komórek krwiotwórczych u chorych na zaawansowane nowotwory – Rozprawa habilitacyjna, Akademia Medyczna w Gdańsku, 2008, str. 67.
65. www.orpha.net,
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
66. www.poltransplant.pl, http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf,
http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/Biuletyn_2013.pdf
67. Carreras E: How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2014;168:481-491.
68. 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.
69. All Wales Medicines Strategy Group – Form B: Detailed Appraisal Submission, 2013 – Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
70. National Horizon Scanning Centre, Defibrotide (Defitelio) for hepatic veno-occlusive disease in haematopoietic stem cell transplantation – first line, August 2011.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych

71. 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.
72. 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.].
73. 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.
74. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005; 331; pp: 1016-1019.
75. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych.
76. Goździk J, Krasowska-Kwiecień A, Wędrychowicz A, Zespół niedrożności zatok wątrobowych (SOS), dawniej określany jako choroba okluzyjna żylnych naczyń wątrobowych (VOD) nadal poważnym powikłaniem przeszczepiania komórek krwiotwórczych. *Przegląd Lekarski* 2008/65/4.
77. Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne Do Spraw Transplantacji "Poltransplant". Nr 1 (21), marzec 2013.
78. Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne Do Spraw Transplantacji "Poltransplant". Nr 1 (22), maj 2014.
79. Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne Do Spraw Transplantacji "Poltransplant". Nr 1 (23), maj 2015.
80. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, Instytut Arcana. Kraków 2015, praca niepublikowana.
81. 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.
82. ██████████.