



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Defitelio (defibrotidum)
we wskazaniu:**

„Leczenie defibrotydem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10: K76.5)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.15.2016

Data ukończenia: 08.07.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gentium SpA).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Gentium SpA) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gentium SpA

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AR	analiza racjonalizacyjna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
auto-HSCT	autologiczny przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>autologic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCSH	British Committee for Standards in Haematology/
BSC	najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>)
BSMT	British Society for Blood and Marrow Transplantation
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CSR	raport z badania klinicznego (ang. <i>clinical study report</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUP	<i>compassionate use program</i>
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DEF	defibrotyd
DSMB	komitet monitorujący bezpieczeństwo i dane (Data and Safety Monitoring Board)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EMA/EMBT	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)/ European Group for Blood and Marrow Transplantation
ESH	European School of Haematology
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GGTP	gamma-glutamylotranspeptydazy
GVHD/aGVHD	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HSCT	przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MELD	skala punktowa, pozwalająca ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby. (ang. <i>Model of End-Stage Liver Disease</i>)
MOD/MOF	niewydolność wielonarządowa (ang. <i>multiple organ failure</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OAIIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PAI-1	inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (ang. <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PSUR	okresowy raport działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
S21	przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych

S22	przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA
S23	przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego
SF-36	Short Form (36)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (ang. <i>standardized mortality ratio</i>)
SOS	zespół niewydolności zatokowej wątroby (ang. <i>sinusoidal obstructive syndrome</i>)
sVOD	ciężka postać zarostowej choroby żył wątroby (ang. <i>severe venous-occlusive disease</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TISS-28	Terapeutyczna Skala Interwencji Medycznych
t-PA	tkankowy aktywator plazminogenu (ang. <i>tissue plasminogen activator</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VOD	zarostowa choroba żył wątroby (ang. <i>venous-occlusive disease</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne HTA	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

Spis treści

Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	11
2.1. Korespondencja w sprawie	11
2.2. Kompletność dokumentacji	11
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.1.1. Informacje podstawowe	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41

4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	46
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	46
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	72
6.4.	Komentarz Agencji	73
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	74
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	77
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	81
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	83
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	86
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	86
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	86
12.	Kluczowe informacje i wnioski	87

13. Źródła.....	92
14. Załączniki.....	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.04.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.67.2016.3.DJ

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
Defitelio (defibrotidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/ml, 10 fiol. po 2,5 ml, kod EAN 5909991185923.
- Wnioskowane wskazania:
Leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (ang. *Veno-occlusive disease*, VOD), nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. *Sinusoidal obstructive syndrome*, SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *Haematopoietic stem-cell transplantation*, HSCT), u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Defitelio (defibrotidum), 80 mg/ml, 10 fiol. po 2,5 ml – PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Gentium SpA
Piazza XX Settembre 2
Villa Guardia
22079 Włochy

ICN Polfa Rzeszów S.A.

ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów
Polska

Wnioskodawca:

Gentium SpA
Piazza XX Settembre 2
Villa Guardia
22079 Włochy

- Uzupełnienie Instytutu Arcana do raportu oceny technologii medycznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotidum) w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 17 maja 2016 r. znak PLR.4600.163.2016.2.KWA, Kraków, dnia 03.06.2016 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań w analizie ekonomicznej (§ 5 ust. 9 pkt 1). W analizie nie testowano przyjętego horyzontu czasowego, mimo że ocena punktów końcowych w badaniu klinicznym, na którym oparto modelowanie, odbywa się najpóźniej 180 dni po przeszczepie.	Tak	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla różnych horyzontów czasowych, jednocześnie uzasadniając, dlaczego horyzont dożywni jest najwłaściwszy dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego.
Analizy nie zawierają wskazania wszystkich wykorzystanych źródeł informacji w stopniu umożliwiającym ich jednoznaczną identyfikację (§ 5 pkt 1 i 2). Wnioskodawca powołuje się na opinie ekspertów klinicznych wymienionych jako osoby zaangażowane w przygotowywanie analizy, jednak nie przedstawia wyników przeprowadzonej wśród ekspertów ankiety i nie wskazuje odpowiedzi poszczególnych ekspertów.	Tak	Wnioskodawca przekazał wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.
Analizy nie zawierają wskazania wszystkich wykorzystanych źródeł informacji w stopniu umożliwiającym ich jednoznaczną identyfikację (§ 5 pkt 1 i 2). W modelu analizy ekonomicznej wnioskodawca wykorzystuje dane kliniczne nie pochodzące ze wskazanych publikacji dotyczących badania Richardson 2009. W szczególności dotyczy to wyników przeżycia pacjentów oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie w zależności od czasu (estymatory Kaplana-Meiera). Budzi to tym większe zastrzeżenia, że krzywa Kaplana-Meiera dla odpowiedzi na leczenie uwzględniona w modelu ekonomicznym różni się od przedstawionej w publikacji Richardson 2016, zawierającej ostateczne wyniki omawianego badania klinicznego.	?	Wnioskodawca przekazał Agencji nowy model ekonomiczny, w którym uwzględniono dane opublikowane w Richardson 2016 do 100. dnia po HSCT. Jednakże dla dni 101–150 w ramieniu defibrotynu pozostawiono dane niepublikowane dotyczące przeżycia, których pierwotnego źródła nie udostępniono Agencji. Nie wyjaśniono też rozbieżności między danymi nieopublikowanymi a opublikowanymi.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Defitelio (defibrotidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/ml, 10 fiol. po 2,5 ml, kod EAN 5909991185923
Kod ATC	B01AX01
Substancja czynna	def brotidum
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (ang. <i>Veno-occlusive disease</i> , VOD), nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. <i>Sinusoidal obstructive syndrome</i> , SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>Haematopoietic stem-cell transplantation</i> , HSCT), u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 6,25 mg/kg masy ciała podawane co 6 godzin (25 mg/kg mc. na dobę).* Produkt leczniczy Defitelio należy podawać najkrócej przez 21 dni i leczenie należy kontynuować do ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkiej zarostowej choroby żył.
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wykazano, że w warunkach <i>in vitro</i> defbrotyd wiąże się z różnymi miejscami wiązania na śródbłonku naczyń krwionośnych, które uczestniczą w procesach kontrolujących czynność komórek, i inicjuje reakcje sprzyjające ochronie aktywowanych komórek śródbłonka. Wykazano także, że defibrotid zapobiega apoptozie komórek śródbłonka indukowanej przez fludarabinę, ale jednocześnie nie wpływa na przeciwbiałaczkowe działanie tego leku. Defbrotyd hamuje ekspresję heparanazy, przyczyniając się do zachowania integralności macierzy pozakomórkowej, a tym samym również homeostazy tkanek. Zakłada się, że te działania mają na celu ochronę komórek śródbłonka. Wykazano też, że w warunkach <i>in vitro</i> defbrotyd nasila czynność tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. <i>tissue-type plasminogen activator</i> , t-PA) i zmniejsza aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (ang. <i>plasminogen activator inhibitor-1</i> , PAI-1), w wyniku czego dochodzi do osłabienia aktywności prokoagulantu oraz zwiększenia potencjału fibrynolitycznego komórek śródbłonka. Wykazano również, że defibrotid wykazuje się słabą aktywnością profibrynolityczną <i>in vitro</i> . Patofizjologia zarostowej choroby żył jest wieloczynnikowa i złożona. Decydujące znaczenie w patofizjologii tej choroby mają takie czynniki, jak uszkodzenie komórek śródbłonka oraz wzmożona aktywność prozakrzepowa z jednoczesnym zmniejszeniem aktywności fibrynolitycznej. Mechanizm działania defibrotidu nie został w pełni wyjaśniony, jednak dane z badań <i>in vitro</i> potwierdzają rolę defibrotidu w procesach ochrony komórek śródbłonka, jak i jego znaczenie dla przywrócenia równowagi między aktywnością zakrzepową i fibrynolityczną. Nie określono jednak farmakodynamicznego działania defibrotidu w warunkach <i>in vivo</i> .

Źródło: ChPL Defitelio (ostatnia aktualizacja 15.04.2016 r.)

* Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w dawkach większych niż dawka podana powyżej są ograniczone, w związku z tym nie zaleca się zwiększania dawki powyżej 25 mg/kg masy ciała na dobę.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	18.10.2013 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zarejestrowane wskazanie jest zgodne z wnioskiem refundacyjnym. Produkt leczniczy Defitelio jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył (ang. <i>Veno-occlusive disease</i> , VOD) wątroby, nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. <i>Sinusoidal obstruction syndrome</i> , SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>Haematopoietic stem-cell transplantation</i> , HSCT). Produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.
Status leku sierocego	tak (we wskazaniu rejestracyjnym)

<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy (populacja pediatryczna oraz dorośli pacjenci) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, u których zdiagnozowano ciężką postać zarostowej choroby żył wątroby zwaną także zespołem niewydolności zatokowej wątroby w oparciu o zmodyfikowane kryteria Seattle (u pacjentów dorosłych):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Stwierdzenie co najmniej dwóch z wymienionych objawów: <ol style="list-style-type: none"> a. hiperbilirubinemia ≥ 2 mg/dl (34 μmol/l); b. powiększenie wątroby (hepatomegalia) lub ból w prawym kwadrancie brzucha; c. wodobrzusze lub wzrost masy ciała o co najmniej 2% w stosunku do masy wyjściowej; <p>- które wystąpiły do 20 dnia po przeszczepie,</p> <p>Ponieważ znaczna część przypadków zarostowej choroby żył wątroby rozpoznawana jest po zakończeniu leczenia szpitalnego i wyjściu pacjenta do domu (tzw. późna zarostowa choroba żył wątroby), dlatego dopuszczalne jest rozpoznanie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby na podstawie wymienionych kryteriów w okresie po 20 dniu po przeszczepie.</p> <p>Lub zmodyfikowane kryteria pediatryczne (u pacjentów poniżej 18 r.ż.) polegające na stwierdzeniu co najmniej dwóch z wymienionych objawów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) hiperbilirubinemia ≥ 2 mg/dl (34 μmol/l); 2) powiększenie wątroby (hepatomegalia) lub ból w prawym kwadrancie brzucha; 3) wodobrzusze lub wzrost masy ciała o co najmniej 5% w stosunku do masy wyjściowej; <p>- które wystąpiły w ciągu 30 dni lub więcej po przeszczepie.</p> <p>Stopień ciężki zarostowej choroby żył wątroby określany jest na podstawie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienia niewydolności wielonarządowej definiowanej jako pojawienie się dysfunkcji w obrębie co najmniej 2 układów/narządów: <ol style="list-style-type: none"> a. nerek – poziom kreatyniny przekraczające normę ≥ 2 razy lub ≥ 2 razy mniejsze niż wartości referencyjne lub klirens kreatyniny lub współczynnik filtracji kłębuszkowej $\leq 50\%$ lub konieczność przeprowadzania dializ, b. płuc – natlenienie $\leq 90\%$ lub konieczność mechanicznej wentylacji płuc nie wynikająca z innych przyczyn, c. ośrodkowego układu nerwowego: splątanie, senność lub delirium występujące bez innej przyczyny.
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>Zalecany okres leczenia to 21 dni lub do momentu uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p><u>Kryteria wyłączenia pacjentów z udziału w programie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjent nie spełnia kryteriów rozpoznania ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby; 2) Marskość wątroby lub przeszczep narządu poprzedzający przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych; 3) Ciężka koagulopatia wymagająca terapii zastępczej jeżeli nie jest możliwe jej wyrównanie za pomocą terapii substytucyjnej; 4) Klinicznie istotne krwawienia; 5) Konieczność wspomaganie wentylacji płuc, która nie jest związana z ciężką postacią zarostowej choroby żył i niewydolnością wielonarządową; 6) Potrzeba zastosowania ≥ 2 leków w celu utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi; 7) Konieczność stosowania leków trombolitycznych lub antykoagulantów. <p><u>Kryteria wyłączenia pacjentów w trakcie terapii w ramach programu lekowego:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wystąpienie objawów nietolerancji na defibrotyd w postaci nawracających zdarzeń niepożądanych stopnia III lub IV, uniemożliwiających kontynuację leczenia, (zarostowa choroba żył wątroby istotnie pogarsza stan sprawności ogólnej); 2) Wystąpienie nadwrażliwości na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) Wystąpienie chorób współtowarzyszących uniemożliwiających kontynuację leczenia; 4) Istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy, bez szans na uzyskanie poprawy (wyłączenie pacjenta celem uniknięcia sytuacji stosowania defibrotidu jako terapii uporczywej); 5) Rezygnacja świadczeniobiorcy.
<p>Dawkowanie</p>	<p>Defibrotyd należy podawać w postaci infuzji dożylniej (przez 2 godziny) w dawce 6,25 mg/kg masy ciała, co 6 godzin (łącznie zalecana dawka dobową to 25 mg/kg mc.).</p>

Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) Masa ciała; 2) USG jamy brzusznej (w razie możliwości z oceną dopplerowską układu wrotnego); 3) Badania biochemiczne surowicy krwi (bilirubina bezpośrednia i pośrednia, mocznik, kreatynina, AsAT, AlAT, sód, potas, białko, albuminy); 4) Morfologia krwi i płytki krwi; 5) Układ krzepnięcia: czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny (PTT), fibrynogen, D-dimery AT III.
Monitorowanie leczenia	<p>Badanie krwi celem analizy poziomu bilirubiny – co najmniej 2 razy w tygodniu w czasie trwania leczenia oraz po zakończeniu terapii.</p> <p>USG jamy brzusznej (w razie możliwości z oceną dopplerowską układu wrotnego) – po 14 dniach od rozpoczęcia terapii, 1 raz w tygodniu w trakcie leczenia oraz jednorazowe badanie po jego zakończeniu.</p> <p>Monitorowanie masy ciała, wodobrzusza, obrzęków oraz wielkości wątroby codziennie podczas całego okresu leczenia.</p> <p>Całkowita odpowiedź na leczenie definiowana jako uzyskanie poziomu bilirubiny całkowitej w surowicy na poziomie < 2 mg/dl z ustąpieniem niewydolności wielonarządowej związanej z zarostową chorobą żył wątroby.</p>
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT)) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Defitelio będzie dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie defibrotidem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10: K76.5)”.

Lek miałby być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu leczniczego Defitelio zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji. Zdaniem analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego jest uzasadnione ze względu na brak w obrocie leku posiadającego tę samą lub inną nazwę międzynarodową, ale podobne działanie terapeutyczne i mechanizm działania.

Należy zauważyć, iż w uzgodnionym projekcie lekowym nie wskazano populacji w pełni odzwierciedlającej populację wskazaną we wniosku refundacyjnym tj.: dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku powyżej 1 miesiąca.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Choroba zarostowa żył wątroby (ang. *veno-occlusive disease*, VOD), nazywana także zespołem niedrożności zatokowej wątroby (ang. *sinusoidal obstruction syndrome*, SOS), to potencjalnie zagrażające życiu, rzadkie powikłanie występujące najczęściej po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Choroba ta ma związek przyczynowy ze stosowanymi lekami. VOD jest wynikiem bezpośredniego toksycznego uszkodzenia śródbłonka zatok wątrobowych, co powoduje powstanie nadciśnienia wrotnego, stanu miejscowej nadkrzepliwości i odkładania się fibryny. Czasami do rozwoju powikłania dochodzi już w trakcie postępowania przygotowawczego, jeszcze przed infuzją przeszczepu. Najczęściej rozpoznania dokonuje się w pierwszych 3. tygodniach od przeszczepienia (około 16. dnia po transplantacji), aczkolwiek w około 20–30% choroba rozwija się po > 3 tygodniach po przeszczepie.

Wydłużenie się czasu od przeszczepienia do wystąpienia objawów VOD może być spowodowane zmniejszoną intensywnością i toksycznością leczenia i możliwością dokonania przeszczepienia od dawcy alternatywnego.

[Źródła: Szczeklik 2013, Szczeklik 2015, Mohty 2016]

Epidemiologia

VOD jest chorobą rzadką. Odsetek jej zareportowanych przypadków według Coppell 2010 jest zbliżony do 0%. Niemniej jednak VOD rozwija się u około 10% pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych, jako powikłanie wczesne związane z toksycznością postępowania przygotowawczego. Obecnie VOD występuje częściej u pacjentów po allo-HSCT poprzedzonym mieloablacyjnym schematem kondycjonowania (przygotowanie pacjenta do przeszczepu za pomocą chemio- i radioterapii) (10–15%). Znacznie rzadziej dotyka ona pacjentów po allo-HSCT, u których przeprowadzono mniej intensywny schemat kondycjonowania, oraz u pacjentów po auto-HSCT (< 5%).

[Źródło: Coppell 2010, Szczeklik 2015]

Etiologia i patogenez

VOD spowodowana jest uszkodzeniem sinusoidalnych komórek śródbłonka drobnych naczyń i zatok wątroby w 3. strefie zrazików, w okolicy dużych naczyń. Zgodnie z hipotezą przedstawioną przez Mohty 2015 sinusoidalne komórki śródbłonka mogą być aktywowane i uszkodzone przez takie czynniki jak: chemioterapia, radioterapia, cytokiny wytwarzane przez uszkodzone tkanki, substancje wytwarzane przez mikroorganizmy, które ulegają translokacji w wyniku uszkodzenia barier śluzówki, leki stosowane podczas terapii i złożony proces przeszczepienia.

Do rozwoju VOD może dojść w każdym czasie w pierwszym miesiącu po HSCT.

Do czynników ryzyka rozwoju VOD należą: obecna przed transplantacją choroba wątroby (WZW, hemosyderoza), mieloablacyjny allo-HCT (w szczególności kolejny) i wcześniejsze zastosowanie gemtuzumabu z ozogamycyną lub postępowanie przygotowawcze zawierające busulfan. Do czynników ryzyka rozwoju choroby należy również wiek pacjenta – częściej na VOD zapadają dzieci.

[Źródła: Szczeklik 2015, Mohty 2015, Coppell 2010, BCSH/BSBMT 2013]

Obraz kliniczny

Do objawów klinicznych należą: bolesne powiększenie wątroby, zatrzymanie wody w ustroju z wodobrzuszem oraz żółtaczka. Żółtaczka zazwyczaj występuje w VOD u osób dorosłych. Może ona nie występować w przypadku VOD, które rozwija się późno po HSCT, a często nie stwierdza się jej także u dzieci.

[Źródło: Szczeklik 2015]

Przebieg naturalny i rokowanie

Uszkodzenie naczyń i hepatocytów prowadzi do martwicy komórek wątroby, zwłóknienia i zamknięcia światła naczyń, a ostatecznie prowadzi u części pacjentów do niewydolności wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego, niewydolności wielonarządowej i śmierci. Śmiertelność w VOD wynosi około 20% (VOD o ciężkim przebiegu wiąże się z wysoką śmiertelnością > 80%). Niemniej jednak u większości pacjentów choroba stopniowo ustępuje w okresie kilku tygodni. Według danych NFZ zgon w czasie trwania hospitalizacji wśród pacjentów po HSCT (hospitalizowanych w ramach grup S21, S22, S23) na przestrzeni 5 lat (2011 – 2015 r.) wystąpił u około 4,5% pacjentów.

[Źródła: Szczeklik 2015, Coppell 2010, Mohty 2016]

Diagnostyka

W celu wykrycia wczesnych objawów VOD należy prowadzić codzienny ścisły monitoring pacjentów, rozpoczynając od początku kondycjonowania, a kończąc przynajmniej 14. dni po HSCT. Szczególną uwagę należy poświęcić pacjentom z grup ryzyka. W ramach monitorowania stanu pacjentów po allo-HSCT należy dokonać oceny przyrostu masy ciała, zatrzymania płynów, obecności obrzęków (wodobrzusza), powiększenia wątroby oraz obecności żółtaczki. Badania oceniające czynność wątroby tj.: poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, bilirubiny i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) powinny być przeprowadzane codziennie. Pacjenci poddani autologicznemu przeszczepowi powinni mieć przeprowadzoną codzienną ocenę bilansu płynów oraz kilka razy w tygodniu badania prób wątrobowych.

Istnieją dwa zestawy kryteriów klinicznych mających na celu ułatwienie postawienia rozpoznania VOD. Są to kryteria Seattle i Baltimore. Oceniają one obecność żółtaczki, zwiększonej masy ciała, powiększenia wątroby i wodobrzusza w ciągu pierwszych 3 tygodni od HSCT. Nie uwzględniają one jednak pojawienia się VOD po więcej niż 21 dniach po przeszczepie. Co więcej zastosowanie tych kryteriów diagnostycznych w przypadku pacjentów, u których występują jedynie obrzęki i przyrost masy ciała, jest problematyczne. Zastosowanie tych dwóch kryteriów wiązało się w badaniach z innym odsetkiem rozpoznań VOD u pacjentów. W meta-analizie przytoczonej w publikacji Mohty 2016 różnice te były znaczące, gdyż odsetek rozpoznań przy zastosowaniu kryteriów Seattle wynosił 17,3%, natomiast w przypadku zastosowania kryteriów Baltimore odsetek ten wynosił 9,6%.

Tabela 6. Kryteria Seattle i Baltimore – kryteria rozpoznania VOD według Dignan 2013

Zmodyfikowane kryteria Seattle	Kryteria Baltimore
Dwa z poniższych kryteriów muszą być spełnione w okresie do 20 dni po przeszczepie	Poziom bilirubiny musi być > 34,2 µmol/l (2 mg/dL) w okresie do 21 dni od przeszczepienia i muszą być spełnione dwa kryteria z poniższych:
Bilirubina > 34,2 µmol/l (2 mg/dL)	Powiększenie wątroby
Powiększenie wątroby lub ból w prawym górnym kwadrancie brzucha	Wodobrzusze
Wzrost masy ciała (> 2% masy ciała sprzed transplantacji)	Wzrost masy ciała (> 5% masy ciała sprzed transplantacji)

Z uwagi na powyższe ograniczenia dotychczas stosowanych kryteriów rozpoznania VOD w 2016 r. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) zaproponowała nowe kryteria diagnostyczne tej jednostki chorobowej dla osób dorosłych, które opierają się na kryteriach Baltimore.

Tabela 7. Kryteria EBMT rozpoznania SOS/VOD według Mohty 2016

Klasyczna VOD Do rozwoju dochodzi w pierwszych 21 dniach po HSCT.	Późna VOD Do rozwoju dochodzi po 21 dniach od HSCT.
Bilirubina \geq 2 mg/dL i dwa z poniżej wymienionych kryteriów muszą być obecne: <ul style="list-style-type: none"> • bolesne powiększenie wątroby, • wzrost masy ciała > 5%, • wodobrzusze. 	Klasyczna VOD, wyłączając czas rozpoczęcia po 21 dniu lub
	Histologicznie potwierdzona VOD lub
	Dwa lub więcej z niżej wymienionych kryteriów musi być spełnione: <ul style="list-style-type: none"> • bilirubina \geq 2 mg/dL (lub 34 µmol/l), • bolesne powiększenie wątroby, • wzrost masy ciała > 5%, • wodobrzusze i hemodynamicznie lub ultrasonograficznie potwierdzona VOD.

VOD - choroba zarostowa żył wątroby (ang. *veno-occlusive disease*), SOS - nazywana także zespołem niedrożności zatokowej wątroby (ang. *sinusoidal obstruction syndrome*)

Wymienione w tabeli objawy nie powinny być przypisywane do innych przyczyn.

Warto zwrócić uwagę, iż EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) wskazało, iż w przypadku klasycznej SOS/VOD, rozpoznawanej w okresie 21 dni, aktualne pozostają kryteria Baltimore (ze zmianą w zakresie poziomu bilirubiny z > 2 mg/dL na \geq 2 mg/dL), a więc kryteria bardziej konserwatywne w kontekście obecności podwyższonego poziomu bilirubiny.

Bardziej szczegółowa diagnostyka może zostać przeprowadzona przy użyciu USG, w którym można potwierdzić wodobrzusze, powiększenie wątroby, odwrócenie wątrobowego przepływu żylnego lub pogrubienie ścian pęcherzyka żółciowego. Najbardziej dokładne metody diagnostyczne polegające na pomiarze gradientów ciśnień w żyłach wątrobowych czy biopsja wątroby są inwazyjne i trudne do wykonania w rutynowej praktyce.

[Źródło: Mohty 2015, Mohty 2016]

Klasyfikacja

Kryteria kliniczne rozpoznania VOD mogą również służyć do oceny ciężkości choroby. VOD niewymagająca leczenia uznawane jest za łagodną. Może ona trwać kilka tygodni. Przebieg ciężki charakteryzuje się natomiast obecnością niewydolności wielonarządowej i wysoką śmiertelnością. Ciężka VOD może trwać dłużej niż 100 dni po przeszczepie. Uważa się, że prawdopodobieństwo ciężkiej VOD jest zwiększone, jeśli przyrost masy ciała i żółtaczkę występują wcześniej po przeszczepie lub jeśli przyrost masy ciała i wzrost poziomu bilirubiny są znaczące. Również obecność niewydolności wielonarządowej może stanowić marker ciężkości stanu pacjenta.

Z uwagi na brak jasnych kryteriów pozwalających na ocenę ciężkości stanu pacjenta EBMT w 2016 r. zaproponowała kryteria pozwalające na dokonanie takiej oceny u pacjentów dorosłych oraz pokierowanie decyzjami terapeutycznymi na podstawie poziomu bilirubiny i szybkości jego zmian, funkcji wątroby (transaminazy), wzrostu masy ciała, funkcji nerek i szybkości ich wystąpienia. Proponowany system klasyfikacji podzielono na 5 kategorii, pokrywających się z terminologią stosowaną przy ocenie zdarzeń niepożądanych: 1 – lekkie, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie, 4 – bardzo ciężkie i 5 – śmierć.

Tabela 8. Kryteria stopniowania ciężkości w przypadku podejrzenia SOS/VOD u osób dorosłych według EBMT

Oceniane parametry	Stopień ciężkości			
	Lekka	Umiarkowana	Ciężka	Bardzo ciężka – MOD/MOF
Czas od pojawienia się pierwszych objawów klinicznych SOS/VOD*	> 7 dni	5-7 dni	≤ 4 dni	W każdym momencie
Bilirubina (mg/dL) Bilirubina (μmol/l)	≥ 2 i < 3 ≥ 34 i < 51	≥ 3 i < 5 ≥ 51 i < 85	≥ 5 i < 8 ≥ 85 i < 136	≥ 8 ≥ 136
Kinetyka bilirubiny	-	-	Podwojenie poziomu w okresie 48 h	-
Transaminazy	≤ 2 x norma	> 2 i ≤ 5 x norma	> 5 i ≤ 8 x norma	> 8 x norma
Wzrost masy ciała	< 5%	≥ 5% i < 10%	≥ 5% i < 10%	≥ 10%
Funkcja nerek (poziom kreatyniny)**	< 1,2 x wartość wyjściowa w momencie transplantacji	≥ 1,2 i < 1,5 x wartość wyjściowa w momencie transplantacji	≥ 1,5 i < 2 x wartość wyjściowa w momencie transplantacji	≥ 2 x wartość wyjściowa w momencie transplantacji lub inne objawy MOD/MOF

MOD/MOF – niewydolność wielonarządowa; VOD - choroba zarostowa żył wątroby (ang. *veno-occlusive disease*), SOS - nazywana także zespołem niedrożności zatokowej wątroby (ang. *sinusoidal obstruction syndrome*)

*czas od pojawienia się pierwszych objawów ustalony retrospektywnie i data, kiedy objawy spełniły kryteria diagnostyczne SOS/VOD.

Pacjent należy do określonej kategorii ciężkości, jeśli spełnia dwa lub więcej należących do niej kryteriów. Jeśli pacjent spełnia dwa lub więcej kryteriów w dwóch różnych kategoriach, musi zostać zakwalifikowany do kategorii bardzo ciężka SOS/VOD.

Wzrost masy ciała pacjenta ≥ 5% i < 10% jest uznawana domyślnie jako kryterium ciężkiej SOS/VOD. Niemniej jednak, jeśli pacjent nie spełnia innych kryteriów dla ciężkiej SOS/VOD, wzrost masy ciała na poziomie ≥ 5% i < 10% jest traktowany jako kryterium umiarkowanej SOS/VOD. W przypadku obecności dwóch lub więcej czynników ryzyka pacjent powinien zostać zakwalifikowany do wyższej kategorii punktowej.

**autorom przypuszczalnie chodziło o poziom kreatyniny – informacja dodana przez analityków Agencji.

[Źródła: Mohty 2015, Dignan 2013, Mohty 2016]

Leczenie i cele leczenia

Według Mohty 2015 pierwszy etap leczenia VOD jest leczeniem objawowym. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej. Przy podejrzeniu VOD, gdy jego obecność jest jedynie prawdopodobna, należy utrzymać odpowiedni bilans płynów i sodu oraz rozpocząć ostrożne podawanie furosemidu i spironolaktonu. Tlenoterapia może zostać wprowadzona w celu zmniejszenia dyskomfortu związanego z masywnym wodobrzuszem i wysiękiem do opłucnej. W przypadku znacznego nagromadzenia płynów i rozwoju niewydolności nerek niezbędnym może okazać się prowadzenie hemodializ lub hemodiafiltracji. Pacjentów z ciężkim VOD należy umieścić w oddziale intensywnej terapii. Według Szczeklik 2015 klasyczna terapia przeciwkrzepliwa i fibrynolityczna nie odznacza się dobrą skutecznością. W profilaktyce rozwoju VOD u chorych obciążonych dużym ryzykiem zaleca się stosowanie defibrotidu w dawce 6,25 mg/kg 4 x dz., ewentualnie w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym p.o. w dawce 12 mg/kg/d. W leczeniu VOD stosuje się takie same dawki


defibrotyny jak w przypadku profilaktyki w połączeniu z ograniczeniem płynów oraz intensywnym leczeniem wspomagającym.


[Źródła: Mohty 2015, Szczeklik 2015]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem: ciężka postać zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występująca po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych oraz do NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących pacjentów, u których wykonano autologiczne/allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych i postawiono rozpoznanie zarostowej choroby żył wątroby (ICD-10 K76.5, choroba wątroby z zamknięciem naczyń żylnych), jeśli wystąpiło po przeszczepie.

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Oszacowanie rocznej liczebności populacji w Polsce z obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	Oszacowanie rocznej liczebności populacji w Polsce, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją
	<p>Wg danych literaturowych VOD rozwija się średnio u 3,2-14% pacjentów (Pol et al., Bone Marrow Transplant. 2016), w tym u około 37% z nich (Strouse i wsp., BBMT, 2016) jako postać ciężka. Uwzględniając liczbę 1445 HSCT wykonanych w Polsce w roku 2014 (Biuletyn Poltransplantu 1/2015), oznacza to szacowaną liczbę 47-202 pacjentów spełniających kryteria VOD, w tym 18-67 z postacią ciężką. Ponieważ coraz częściej stosowana jest metoda wykonywania przeszczepienia ze zredukowaną toksycznością, rzeczywiste liczby pacjentów mogą być niższe.</p>	<p>Aktualnie technologię tę stosuje część krajowych ośrodków, zarówno pediatrycznych, jak i internistycznych. Według mojej wiedzy, rocznie taką terapię otrzymuje od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów. Wydaje się, że defibrotyd częściej jest stosowany w ośrodkach pediatrycznych.</p>	<p>Przyjmując najczęściej podawane wartości 3,2-14% częstości występowania VOD, terapia może być stosowana u 47-202 pacjentów rocznie.</p>

W opinii  szacowana liczba pacjentów z ciężką postacią VOD wynosi od 18 do 67 osób. Jednocześnie ekspert wskazuje, iż rzeczywista liczba pacjentów może być niższa.

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż chorobę wątroby z zamknięciem naczyń żylnych na przestrzeni lat 2011–2015 rozpoznano u 2 pacjentów.

Komentarz analityków Agencji do liczebności populacji wnioskowanej

Dane przedstawione przez eksperta Agencji wskazują, iż liczba pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej postaci VOD jest niewielka i sięga maksymalnie 67 pacjentów. Liczba ta ulega jednak 3-krotnemu wzrostowi przy wzięciu pod uwagę wszystkich pacjentów (bez względu na stopień ciężkości) spełniających kryteria VOD.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem K76.5 wskazana przez NFZ w pełni koresponduje z informacją zawartą w publikacji Coppell 2010, iż raportowanie VOD jest bliskie 0%.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W analizie problemu zdrowotnego wnioskodawca omówił 3 publikacje przedstawiające wytyczne praktyki klinicznej: BCSH/BSMBT 2013, ESH/EMBT 2012 i AASLD 2009.

W celu odnalezienia dodatkowych wytycznych analitycy Agencji przeszukali bazy Medline (via Pubmed), strony internetowe NICE, National Guidelines Clearinghouse, NHMRC, SIGN, Guidelines International Network, NZGG, a także strony towarzystw naukowych związanych z hepatologią lub transplantologią. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 dodatkową publikację EASL 2015.

Do interwencji wymienianych w leczeniu VOD w uwzględnionych wytycznych należą:

- defibrotyd (2 wytyczne);
- metyloprednizolon (1 wytyczne);
- leczenie objawowe / wspomagające (4 wytyczne);
- przeszczep wątroby (3 wytyczne);
- wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe (wskazane jako opcja przez 2 wytyczne, lecz przeciwwskazane przez 1).

Wytyczne EASL 2015 wymieniają defibrotyd jako metodę profilaktyki VOD, lecz nie wymieniają tej technologii wśród opcji leczenia. Żadne z odnalezionych wytycznych nie różnicują zaleceń w zależności od ciężkości VOD.

Tabela 10. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EASL 2015 (Europa)</p>	<p><u>Zakres:</u> Diagnostyka, zapobieganie i leczenie chorób żył wątroby.</p> <p><u>Metodyka:</u> Niejasna, rekomendacje opracowano na podstawie publikacji odnalezionych w bazie Medline.</p> <p><u>Zalecenia</u></p> <p>Diagnostyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnozę VOD należy rozważyć u pacjentów, u których wystąpił wzrost masy ciała, związany lub niezwiązany z wodobrzuszem, tkliwa hepatomegalia i żółtaczka. Konieczne jest wykluczenie alternatywnych przyczyn tych objawów, takich jak posocznica, inne następstwa toksycznego działania leków lub GVHD. • W celu wykluczenia innych przyczyn objawów lub w przypadku niespełnienia przez pacjenta powyższych kryteriów klinicznych można przeprowadzić biopsję wątroby lub ocenę hemodynamiczną. <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest stosowanie leczenia objawowego. • Śródwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe i przeszczepienia wątroby są stosowane jako terapia ratunkowa, lecz brak jest danych pozwalających na ocenę ich przydatności. <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji (autorzy deklarują brak konfliktu interesów).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BCSH/BSMT, 2013 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Zakres:</u> Diagnostyka, zapobieganie i leczenie VOD po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku.</p> <p><u>Metodyka:</u> Wytyczne zostały opracowane przez zespół roboczy ekspertów w dziedzinie transplantologii w oparciu o przegląd systematyczny literatury naukowej dostępnej w bazie Medline i raportach konferencyjnych.</p> <p><u>Zalecenia</u></p> <p>Diagnostyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie VOD powinno być dokonywane przede wszystkim na podstawie kryteriów z Seattle lub Baltimore; • badanie ultrasonograficzne może być pomocne w wykluczeniu zaburzeń innych niż VOD; • biopsję wątroby zaleca się tylko w przypadku pacjentów, u których diagnoza jest niejasna i zachodzi konieczność wykluczenia innych zaburzeń. Biopsja powinna być wykonana z dostępu przeszłyjnego; • ocena stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (ang. <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>, PAI-1) nie powinna stanowić rutynowego badania diagnostycznego w VOD. <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • defibrotyd w dawce 25 mg/kg/dzień jest zalecany w leczeniu dzieci i dorosłych z VOD; • metyloprednizolon może być rozważony jako opcja terapeutyczna przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności dotyczących ryzyka wystąpienia lub nasilenia powikłań infekcyjnych; • tkankowy aktywator plazminogenu i N-acetylocysteina nie są zalecanymi opcjami leczenia; • zalecane jest leczenie wspomagające, w szczególności utrzymywanie prawidłowego bilansu płynów; • po konsultacji ze specjalistami z zakresu hepatologii i intensywnej terapii rozważyć można wykonanie śródwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego lub przeszczepienia wątroby. <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>ESH/EBMT 2012 (Europa)</p>	<p><u>Zakres:</u> Profilaktyka i leczenie wczesnych powikłań po HSCT.</p> <p><u>Metodyka:</u> Brak informacji.</p> <p><u>Zalecenia</u></p> <p>Diagnostyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do zdiagnozowania VOD stosuje się kryteria Seattle lub Baltimore. Ponadto konieczne jest wykluczenie innych przyczyn obserwowanych objawów. • Diagnozę można uzupełnić poprzez badania hemodynamiczne wątroby, biopsję wątroby, badanie ultrasonograficzne i badania biochemiczne (największą czułość i swoistość dla VOD wykazuje poziom PAI-1). <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W I linii leczenia VOD zalecane jest stosowanie defibrotydu (w dawce 6,25 mg/kg i.v. co 6 godzin przez 14 dni) i leczenia objawowego. Wprawdzie możliwe jest także zastosowanie t-PA (tkankowy aktywator plazminogenu), jest to przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością wielonarządową. • W II linii leczenia wymienia się zastosowanie śródwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego lub przeszczepienie wątroby.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">AASLD, 2009 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zakres:</u> Diagnostyka, zapobieganie i leczenie chorób żył wątroby.</p> <p><u>Metodyka:</u> Wytyczne opierają się na przeglądzie systematycznym literatury medycznej dostępnej w bazie Medline oraz na doświadczeniu autorów.</p> <p><u>Zalecenia</u></p> <p>Diagnostyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnozę VOD można rozważyć u pacjentów z tkliwą hepatomegalią, zatrzymaniem płynów, wzrostem masy ciała i podwyższonym poziomem bilirubiny. • Należy wykluczyć inne przyczyny żółtaczki (takie jak niedrożność przewodu żółciowego, hemoliza, posocznica, polekowe uszkodzenie wątroby, zakażenia wirusowe i grzybiczne wątroby) i wzrostu masy ciała (takie jak hiperwoleミア, niewydolność nerek, zastoinowa niewydolność serca). W celu wykluczenia innych przyczyn obserwowanych objawów zaleca się zastosowanie ultrasonografii dopplerowskiej wątroby lub techniki obrazowania o innej modalności. W skomplikowanych przypadkach można przeprowadzić przezżylną biopsję wątroby. <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak RCT nie pozwala na wydanie rekomendacji dotyczącej stosowania defibrotidu w leczeniu VOD; • w leczeniu hiperwoleмии towarzyszącej VOD należy w zależności od potrzeby stosować leki moczopędne, paracentezę, hemofiltrację i hemodializę; • u pacjentów z dobrym rokowaniem związanym z przyczyną przeszczepu szp ku można rozważyć przeszczep wątroby; • przeszczepne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe oraz tkankowy aktywator plazminogenu nie są zalecanymi formami leczenia VOD. <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>

VOD - choroba zarostowa żył wątroby (ang. *veno-occlusive disease*); GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; tkankowy aktywator plazminogenu (ang. *tissue plasminogen activator*, PLAT, tPA)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia pracy nad niniejszą analizą Agencja otrzymała stanowisko od 1 eksperta klinicznego.

Niżej przedstawiona opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według opinii [REDAKTOWANE] technologią stosowaną obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jest przede wszystkim defibrotyd; pozostałe leki stosowane w ostatnich latach cechują się bardzo małą efektywnością. Defibrotyd jest też technologią zalecaną przez uznawane w Polsce wytyczne praktyki klinicznej. W przypadku objęcia go refundacją najprawdopodobniej zastąpiłyby on tkankowy aktywator plazminogenu.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	<p><i>Defibrotyd.</i></p> <p><i>Natomiast inne metody stosowane w ostatnich latach: kwas ursodezoksycholowy, heparyna niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa, osocze świeżo mrożone, prostaglandyna E1,</i></p>	<p><i>Najprawdopodobniej: tkankowy aktywator plazminogenu.</i></p>	<p><i>Kwas ursodezoksycholowy i glikokortykoidy.</i></p>	<p><i>Nie ma takiej technologii w postaci ciężkiej VOD. Przypadki skuteczności defibrotidu, przemawiają za celowością stosowania defibrotidu w leczeniu VOD.</i></p>	<p><i>W najnowszych opracowaniach z dziedziny hematologii rekomendowany jest defibrotyd (Praktyka hematologiczna, Red. Jędrzejczak, Robak, Podolak-Dawidziak, 2015 oraz: Piątkowska-Jakubas, Postępy w hematologii 2013-2014). Poza tym opieramy się na</i></p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>pentoksyfilina, glikokortykoidy, antytrombina III, tkankowy aktywator plazminogenu – charakteryzują się bardzo małą efektywnością.</p>				<p>wytycznych brytyjskich (Dignan et al., BJH, 2013), hiszpańskich (Carreras, BJH 2014). Praktycznie we wszystkich artykułach dotyczących tematyki VOD opublikowanych w ostatnich latach podkreśla się, że defibrotyd jest <u>jedynym zalecanym lekiem w terapii VOD.</u></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

W aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. nie figurują żadne technologie medyczne refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako technologię alternatywną dla defibrotynu uwzględniono najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC, ang. *best supportive care*). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD wnioskodawcy, leczenie objawowe obejmować może:

- 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;
- hemofiltrację, hemodializę i/lub paracentezę w razie potrzeby;
- stosowanie środków uśmierzających ból;
- unikanie ekspozycji na substancje hepatotoksyczne i nefrotoksyczne;
- wentylację mechaniczną płuc w razie potrzeby.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsze możliwe leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i> , BSC)	<ul style="list-style-type: none"> • Brak innych opcji leczenia zarejestrowanych we wnioskowanym wskazaniu w UE i USA. • Nie odnaleziono alternatywnych metod leczenia, których skuteczność byłaby potwierdzona odpowiednimi badaniami i rekomendowana w praktyce klinicznej. 	Patrz komentarz pod tabelą.

Komentarz analityków Agencji

Wybór BSC jako komparatora jest zasadny. Pozostałe opcje terapeutyczne wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej (m.in. przeszczep wątroby) nie stanowią opcji równorzędnych z defibrotynem. Wymieniony w jednych wytycznych metyloprednizolon stanowi obecnie leczenie eksperymentalne o nieustalonej skuteczności i nie został wskazany przez eksperta Agencji jako element leczenia VOD w Polsce.

W chwili obecnej nie ma w Polsce finansowanych ze środków publicznych terapii, które dedykowane byłyby leczeniu ciężkiej postaci VOD po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Ekspert Agencji jako technologię, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez defibrotyn, wskazał tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), wskazując zarazem, iż żadna z technologii stosowanych w ostatnich latach w Polsce nie jest skuteczna w terapii VOD. Jednocześnie t-PA jest technologią niezalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej. W wytycznych AASLD z 2009 roku wskazano, że choć istnieją doniesienia na temat stosowania t-PA w VOD, nie ma badań randomizowanych, które świadczyłyby o jego skuteczności. Ponadto pacjenci z niewydolnością wielonarządową nie uzyskiwali odpowiedzi na leczenie tą substancją, a jej stosowanie wiąże się z dużym ryzykiem krwawienia wewnątrzczaszkowego lub płucnego prowadzącego do zgonu. W związku z tym stosowanie t-PA nie jest rekomendowane przez autorów wytycznych. Podobne wnioski zawarte są w wytycznych BCSH/BSMT 2013, które odradzają stosowania t-PA ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia krwawienia.

Zdaniem analityków Agencji przyjęcie jako komparatora substancji, której stosowanie we wnioskowanej populacji jest przeciwwskazane w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, byłoby podejściem niewłaściwym.

Z powyższych względów tkankowy aktywator plazminogenu nie był brany pod uwagę jako komparator dla wnioskowanej technologii.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zadeklarowany cel analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi porównanie efektywności klinicznej defibrotynu (Defitelio) z najlepszym możliwym leczeniem objawowym w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby, nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych, u których rozpoznano ciężką postać choroby zarostowej żył wątrobowych (sVOD) – dorośli, a także młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku powyżej jednego miesiąca życia.	<ul style="list-style-type: none"> Niewłaściwa populacja, w tym pacjenci, u których VOD rozwinęła się mimo nieprzeprowadzonego przeszczepu, łagodna lub umiarkowana postać VOD. Liczba pacjentów ≤ 5 	Kryteria włączenia dla populacji są zgodne z ChPL Defitelio, jednak nie uwzględniają kryteriów diagnostycznych VOD i określenia stopnia ciężkości VOD zawartych w proponowanym programie lekowym.
Interwencja	Leczenie def brotydem podawanym w infuzji dożylną w dawce 25 mg/kg masy ciała/dobę w dawkach podzielonych.	Niewłaściwa interwencja, mieszana interwencja (brak możliwości wyodrębnienia wyników, uzyskanych w wyniku zastosowania ocenianej interwencji), inna niż dożylna droga podania def brotydu.	-
Komparatory	Najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC).	Komparator inny niż BSC.	-
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie HSCT (dzień+100); całkowita odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zgony; zdarzenia niepożądane; poważne zdarzenia niepożądane; utrata pacjentów z badania. 	Niewłaściwe punkty końcowe: oceniające wyłącznie farmakokinetykę i farmakodynamikę leku.	Wśród punktów końcowych wymienionych w kryteriach włączenia nie ma oceny jakości życia pacjentów. Mimo ostrego przebiegu VOD jakość życia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania z randomizacją, badania z grupą kontrolną bez randomizacji; badania typu <i>single-arm</i> (poszerzone kryterium); inne. 	Niewłaściwa metodyka badania: opis przypadku, opracowania wtórne (o ile dostępne są opracowania stanowiące pierwotne raporty z badań).	Uwzględnienie w kryteriach włączenia badań „innych” nie pozwala określić, jaki typ badań wnioskodawca planował włączyć do analizy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opisane w językach: polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim; publikacje oraz doniesienia konferencyjne/inne źródła. 	Badania opublikowane w językach innych niż wymienione w kryteriach włączenia.	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W celu odnalezienia badań spełniających zadane kryteria włączenia wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library, a w przypadku badań wtórnych także w bazie CRD. Jako datę wyszukiwania podano 17.11.2015 r. Przeszukano również stronę czasopisma *Blood* oraz rejestry badań klinicznych w poszukiwaniu abstraktów konferencyjnych i badań nieopublikowanych. Stosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji i jednostki chorobowej. W ocenie analityków Agencji zastosowana strategia wyszukiwania była wystarczająco czuła. Zarazem analitycy Agencji pragną zauważyć, że choć opis procesu selekcji badań zawiera informację, że była ona dokonywana przez 2 osoby, lista osób zaangażowanych w przygotowywanie analizy wymienia tylko jedną osobę uczestniczącą w selekcji badań. Budzi to wątpliwości, czy selekcja została dokonana zgodnie z Wytocznymi HTA.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne i aktualizujące w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library dnia 10 maja 2016 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono nowsze publikacje dotyczące badań uwzględnionych przez wnioskodawcę, opublikowane po dacie złożenia wniosku. Na prośbę Agencji publikacje te i przedstawione w nich wyniki zostały uwzględnione w uzupełnieniach wnioskodawcy względem wymagań minimalnych. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy skuteczności w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy włączono 4 badania, w tym 1 badanie porównawcze DEF vs BSC (Richardson 2016, którego wyniki przedstawiono także na podstawie niepublikowanej analizy klinicznej złożonej do walijskiej agencji HTA – AWMSG), 1 badanie porównujące różne dawki defibrotynu, dla którego przedstawiono wyniki pojedynczego ramienia stosującego defibrotyn w dawce zgodnej z ChPL Defitelio (Richardson 2010), oraz 2 badania jednoramienne (Richardson 2015/2014/2013 – opisane jedynie w formie abstraktów; Richardson 2002). Badanie Richardson 2015/2014/2013 jest badaniem w toku; w niniejszej AWA dodatkowo uwzględniono jego najaktualniejsze wyniki dotyczące przeżycia pacjentów przedstawione w raporcie FDA Medical Review 2016.

Do analizy skuteczności praktycznej wnioskodawca włączył 5 publikacji opisujących 2 badania: badanie porównawcze DEF vs BSC w oparciu o rejestr CIBMTR (Strouse 2016, EMA 2013) oraz nieporównawczą analizę wyników pacjentów leczonych w ramach *compassionate use program* (CUP) przed rejestracją defibrotynu (Corbacioglu 2014, EMA 2013, Carreras 2007, Chopra 2000). Publikacje dotyczące CUP przedstawiają kolejne aktualizacje wyników leczenia w programie, w związku z czym w niniejszej AWA, odmiennie niż w analizie wnioskodawcy, przedstawiono jedynie najbardziej aktualne wyniki z publikacji Corbacioglu 2014 i EMA 2013.

Ponadto wnioskodawca przedstawił 2 badania nieporównawcze w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa: Triplett 2015 i Carreras 2011, nieuwzględnione w analizie głównej ze względu na znaczne różnice w dawkowaniu defibrotynu w stosunku do zaleceń ChPL. Charakterystyka i wyniki obu tych badań zostały przedstawione w rozdziałach 4.6. i 4.7. AKL wnioskodawcy (str. 83–88) i nie są one powielane w niniejszej AWA.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Analiza skuteczności klinicznej			
<p>Richardson 2016*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gentium SpA (obecnie Jazz Pharmaceuticals)</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe (ośrodki w USA, Kanadzie, Izraelu), nierandomizowane, otwarte (ang. <i>open-label</i>), z historyczną grupą kontrolną (retrospektywny przegląd dokumentacji pacjentów), hipoteza <i>superiority</i>. Grupę kontrolną dobrano spośród pacjentów hospitalizowanych w uczestniczących ośrodkach w latach 1995–2007. Ostateczna selekcja do grupy kontrolnej dokonywana była przez niezależną komisję zaślepioną względem wyników uzyskanych u danego pacjenta.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W grupie prospektywnej: DEF i.v. (25 mg/kg/dzień podawane w 4 dawkach co 6 godzin) przez co najmniej 21 dni (leczenie kontynuowano do ustąpienia VOD lub wypisania ze szpitala). W grupie kontrolnej: inne niż DEF (w publikacji nie określono interwencji u pacjentów w historycznej grupie kontrolnej; w analizie wnioskodawcy określona jako BSC). <p><u>Okres obserwacji:</u> 180 dla skuteczności; b.d. dla bezpieczeństwa.</p> <p><u>Inne:</u> w ramach analizy statystycznej wyników przeprowadzono korektę z wykorzystaniem wskaźnika skłonności[#] (ang. <i>propensity score adjustment</i>) z uwzględnieniem 4 zmiennych towarzyszących: konieczność stosowania wentylacji mechanicznej i/lub dializ na początku badania; wiek (≤ 16 lub > 16 lat); rodzaj przeszczepu (auto- lub allogeniczny); wcześniejsze przeprowadzenie HSCT.</p>	<p><u>Kryteria włączenia**:</u> VOD zdiagnozowana przy użyciu kryteriów z Baltimore z towarzyszącą niewydolnością wielonarządową (niewydolność nerek i/lub płuc), która wystąpiła w ciągu 28 dni od przeszczepu. Pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Występująca przed HSCT marskość wątroby; wcześniejszy przeszczep narządu; możliwość alternatywnej diagnozy; choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) obejmująca wątrobę, jelita (stopień B lub wyższy) lub skórę (stopień C lub wyższy); konieczność stosowania dializ w okresie przeprowadzania HSCT; konieczność wcześniejszego stosowania tlenoterapii; ostre krwawienie lub niestabilność hemodynamiczna o znaczeniu klinicznym; konieczność stosowania leków zwiększających ryzyko krwawień. <p><u>Liczba pacjentów:</u> grupa DEF: 102; grupa kontrolna: 32.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> DEF: 11/102 (10,8%).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy***:</u> Przeżycie 100 dni po HSCT^{###}.</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CR (całkowita odpowiedź na leczenie definiowana jako: stężenie bilirubiny < 2 mg/dl; stężenie kreatyniny $< 1,5$ x stężenie wyjściowe lub w zakresie normy dla danego wieku; klirens kreatyniny / filtracja kłębuszkowa $> 80\%$ wartości wyjściowej; brak konieczności stosowania dializ; saturacja tlenem $> 90\%$; brak konieczności stosowania tlenoterapii lub mechanicznego wspomaganie oddychania) 100 dni po HSCT; przeżycie 180 dni po HSCT; zdarzenia niepożądane. <p>W analizie uwzględniono populację ITT.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Richardson 2015/2014/2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Jazz Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe (ośrodki w USA), jednoramienne, prospektywne.</p> <p><u>Interwencja:</u> DEF i.v. (25 mg/kg/dzień podawane w 4 dawkach co 6 godzin) przez co najmniej 21 dni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 100 dla skuteczności; b.d. dla bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Zdiagnozowana ciężka postać VOD (spełnione kryteria z Baltimore i niewydolność wielonarządowa) po HSCT lub inna niż ciężka postać VOD (spełnione zmodyfikowane kryteria z Seattle) po HSCT lub chemioterapii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Istotne klinicznie krwawienie; konieczność stosowania ≥ 2 leków zwiększających ciśnienie krwi. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 641 (publikacja Richardson 2010); 681 (FDA Medical Review 2016) z ciężką VOD po HSCT: 336 (Richardson 2010); 387 (FDA Medical Review 2016).</p>	<ul style="list-style-type: none"> CR (poprawa objawów związanych z niewydolnością wielonarządową; poziom bilirubiny < 2 mg/dl); przeżycie 100 dni po HSCT^{###}; zdarzenia niepożądane.
<p>Richardson 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Gentium SpA, Orphan Drug Products Research Grant FD-R-001667, Richard Corman Multiple Myeloma Research Fund</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe (ośrodki w USA), dwuramienne, randomizowane, otwarte (ang. <i>open-label</i>).</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEF i.v. 25 mg/kg/dzień (w 4 dawkach co 6 godzin); DEF i.v. 40 mg/kg/dzień (w 4 dawkach co 6 godzin) <p>przez co najmniej 14 dni. W obu grupach dawka początkowa wynosiła 10 mg/kg/dzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 100 dla skuteczności; b.d. dla bezpieczeństwa.</p> <p>Ocena w skali Jadada: 2/5</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnoza VOD na podstawie poziomu bilirubiny ≥ 2 mg/dl i wystąpienia ≥ 2 z objawów: wodobrzusze, wzrost masy ciała $\geq 5\%$, hepatomegalia, ból w prawym górnym kwadrancie do 35. dnia po HSCT; lub 1 z wymienionych objawów, jeśli ultrasonografia dopplerowska wykazała odwrócenie kierunku przepływu krwi w żyłe wrotnej; VOD potwierdzona biopsją w przypadku niespełnienia powyższych kryteriów; $\geq 30\%$ prawdopodobieństwo ciężkiej VOD wg modelu Bearmana^{###} lub niewydolność wielonarządowa obejmująca nerki (poziom kreatyniny co najmniej 2 razy większy od wyjściowego, klirens kreatyniny / filtracja kłębuszkowa $\leq 50\%$ wyjściowych lub konieczność dializ), płuca (saturacja tlenem $\leq 90\%$ i/lub konieczność wspomaganie oddychania) i/lub ośrodkowy układ nerwowy (dezorientacja, ospałość 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> CR (stężenie bilirubiny < 2 mg/dl, ustąpienie objawów niewydolności wielonarządowej).</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie 100 dni po HSCT^{###}; zdarzenia niepożądane; poziom PAI-1; parametry farmakokinetyczne. <p>W analizie przeżycia i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Odpowiedź na leczenie analizowano u pacjentów, którzy otrzymali ≥ 3 dawki leku.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>i/lub delirium).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowane, poważne krwawienia; • niestabilność hemodynamiczna; • choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi o nasileniu B–D; • intubacja z powodu udokumentowanej choroby płuc; • neurotoksyczność w 4. stopniu nasilenia (z wyjątkiem splątania i delirium) • wcześniejsza lub planowana terapia tkankowym aktywatorem plazminogenu; • jednoczesne leczenie heparyną i innymi antykoagulantami, antytrombiną III lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, ursodiolem. <p><u>Liczba pacjentów poddanych randomizacji:</u> 151 (149 poddano leczeniu); DEF 25 (mg/kg/dzień): 76 (75 poddano leczeniu); DEF 40 (mg/kg/dzień): 75 (74 poddano leczeniu).</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 10 (6,6%); DEF 25: 4 (5,3%); DEF 40: 6 (8,0%).</p>	
<p>Richardson 2002</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji (defibrotyd sfinansowany przez Gentinum SpA)</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe (ośrodki w USA), jednoramienne, prospektywno-retrospektywne (włączano retrospektywnie pacjentów leczonych w ramach <i>compassionate use</i>).</p> <p><u>Interwencja:</u> DEF i.v. (początkowa dawka 10 mg/kg/dzień zwiększana co 2–4 dni do maks. 60 mg/kg/dzień w</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowana VOD (stężenie bilirubiny ≥ 2 mg/dl, hepatomegalia i/lub ból w prawym górnym kwadrancie, wzrost masy ciała o $\geq 5\%$ z wodobrzuszem lub bez niego, lub spełnienie co najmniej 2 wymienionych kryteriów i wykonana 	<ul style="list-style-type: none"> • CR (poprawa objawów związanych z VOD i niewydolnością wielonarządową, poziom bilirubiny < 2 mg/dl); • przeżycie 100 dni po HSCT^{###}; • toksyczność; • poziom PAI-1 i kreatyniny.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>zależności od tolerancji i odpowiedzi) przez co najmniej 14 dni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 100 dla skuteczności; b.d. dla bezpieczeństwa.</p>	<p>biopsja wątroby);</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko ciężkiej postaci VOD $\geq 30\%$ wg modelu Bearmana^{###} lub niewydolność płuc i/lub nerek i/lub encefalopatia; biopsja potwierdzająca VOD w przypadku występowania innych czynników wpływających na funkcję wątroby (np. GVHD). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie heparyny, tkankowego aktywatora plazminogenu, warfaryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych; istotne klinicznie niekontrolowane krwawienie; niestabilność hemodynamiczna. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 88; włączonych retrospektywnie: 19; włączonych prospektywnie: 69.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> brak.</p>	<p>Punkty końcowe oceniano u wszystkich włączonych pacjentów.</p>
Analiza skuteczności praktycznej			
<p>Strouse 2016[^]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> liczne instytucje publiczne, prywatne, charytatywne i sponsorzy korporacyjni (szczegółowa lista pod tabelą)^{^^}</p>	<p>Badanie wielośrodkowe (ośrodki w USA), dwuramiennie, retrospektywne (dane z rejestru CIBMTR).</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEF (brak informacji o dawkowaniu); leczenie bez DEF. <p><u>Okres obserwacji:</u> 100 dla skuteczności; b.d. dla bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HSCT w okresie listopad 2008 – grudzień 2011; diagnoza VOD; ciężka postać VOD (towarzysząca niewydolność nerek i/lub płuc); stężenie bilirubiny > 2 mg/dl 100 dni po HSCT. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Więcej niż 1 HSCT.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 96;</p>	<p><u>Pierwszorządowe:</u> przeżycie 100 dni po HSCT^{###}.</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ustąpienie objawów VOD do 100. dnia po HSCT. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> występowanie ostrej GVHD; normalizacja poziomu neutrofilii i płytek krwi mierzonego 100 dni po HSCT;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		DEF: 41; grupa kontrolna: 55.	
<p>CUP / Corbacioglu 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Jazz Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe (ośrodki w Ameryce Północnej, Europie, Azji), jednoramienne, retrospektywne (dane dotyczące stosowania defibrotidu w ramach <i>compassionate use program</i>).</p> <p><u>Interwencja:</u> DEF (różne dawki dobowe rozłożone na 4 podania w ciągu doby, maks. 60 mg/kg/dzień; długość terapii nie była ograniczana, mediana: 15 dni).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 100 dla skuteczności; b.d. dla bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Ośrodki w USA i Kanadzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza VOD na podstawie kryteriów z Baltimore; • niewydolność wielonarządowa (nerek i/lub płuc) lub ciężka postać VOD wg kryteriów Bearmana^{###}. <p>Ośrodki poza USA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza VOD na podstawie kryteriów z Baltimore lub zmodyfikowanych kryteriów z Seattle (dopuszczano włączenie pacjentów niespełniających 2 kryteriów z Seattle, jeśli VOD potwierdzono badaniem ultrasonograficznym lub histologicznym). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niestabilność hemodynamiczna; • ciężka koagulopatia wymagająca terapii zastępczej; • GVHD w 3. lub 4. stopniu nasilenia; • konieczność wspomagania oddychania niezwiązana z niewydolnością wielonarządową; • utrata świadomości; • równoczesne stosowanie innej terapii eksperymentalnej. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 710; w tym z VOD po HSCT: 631 (88,9%); z niewydolnością wielonarządową: 294 (41,4%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie 100 dni po HSCT^{###}; • zdarzenia niepożądane; • utrata pacjentów z badania; • zgony.

CIBMTR – Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; DEF – defibrotid; GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; HSCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; VOD – zarostowa choroba żył wątroby; ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat analysis*).

* Oznaczone jako Richardson 2009 w analizie wnioskodawcy.

** 6 pacjentów włączono wbrew kryteriom włączenia/wykluczenia (u 4 VOD zdiagnozowano po > 21 dniach od HSCT, 1 stosował leki zwiększające ciśnienie krwi, 1 rozpoczął leczenie defibrotidem 3 dni przed wystąpieniem niewydolności wielonarządowej).

*** Pierwszorzędowy punkt końcowy podano za główną publikacją z badania (Richardson 2016). Pierwszorzędowym punktem końcowym określonym w abstraktach Richardson 2009, Richardson 2014 i Richardson 2015 była z kolei całkowita odpowiedź na leczenie (CR). Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie FDA Medical Review predefiniowany pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie, natomiast został on zmieniony w 2008 r. na CR, po czym ponownie w 2013 r. na przeżycie.

Wskaźnik skłonności (ang. *propensity score*) – prawdopodobieństwo otrzymania leczenia przez chorego o określonych cechach w sytuacji, gdy przydział leczenia nie był dokonywany w drodze randomizacji.

Definiowane jako odsetek pacjentów żywych w 100. dniu po HSCT.

Model określający prawdopodobieństwo rozwoju ciężkiej postaci VOD na podstawie stężenia bilirubiny i wzrostu masy ciała do 16. dnia po HSCT.

^ Oznaczone jako CIBMTR w analizie klinicznej wnioskodawcy.

^^ Źródła finansowania programu CIBMTR: National Cancer Institute, Q1 National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Health Resources and Services Administration, Office of Naval Research, Alexion, Amgen, Be the Match Foundation, Bristol Myers Squibb Oncology, Celgene, Chimerix, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Gamida Cell, Genentech, Genzyme, Gilead Sciences, Inc., Health Research, Inc., Roswell Park Cancer Institute, HistoGenetics, Inc., Incyte Corporation, Jazz Pharmaceuticals, Jeff Gordon Children's Foundation, The Leukemia & Lymphoma Society, The Medical College of Wisconsin, Merck & Co, Mesoblast, Millennium: The Takeda Oncology Co., Miltenyi Biotec, National Marrow Donor Program, Neovii Biotech NA, Novartis Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals, Optum Healthcare Solutions, Otsuka America Pharmaceutical, Otsuka Pharmaceutical Co, Oxford Immunotec, Perkin Elmer, Pharmacyclics, Sanofi US, Seattle Genetics, Sigma-Tau Pharmaceuticals, Spectrum Pharmaceuticals, St. Baldrick's Foundation, Sunesis Pharmaceuticals, Swedish Orphan Biovitrum, Telomere Diagnostics, TerumoBCT, Therakos, University of Minnesota, Wellpoint.

Szczegółowy opis badań włączonych do analizy przez wnioskodawcę znajduje się w rozdziałach 2, 3 i 8.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości jedynie badania randomizowanego Richardson 2010. Badanie otrzymało 2/5 punktów w skali Jadada (przyznano punkty za opis badania jako randomizowane oraz za informacje o utracie pacjentów z badania), co jest zgodne z oceną analityków Agencji, jednak ze względu na wykorzystanie wyników tylko jednego ramienia tego badania i ich nieporównawczy charakter przeprowadzenie randomizacji i jej metoda nie mają wpływu na wiarygodność uzyskanych wyników.

Kluczowe badanie w analizie skuteczności klinicznej stanowi badanie Richardson 2016 z historyczną grupą kontrolną. Dostępne skale jakości badań nie pozwalają na właściwą ocenę tego typu metodologii. Pacjenci włączeni do historycznej grupy kontrolnej byli leczeni w tych samych ośrodkach, co pacjenci w grupie interwencji, jednak kluczowe ograniczenie takiego doboru kontroli stanowi fakt, że pacjenci w obu grupach byli leczeni w odmiennym okresie, z czym mogą wiązać się różnice w praktyce klinicznej (były to lata 1995–2007 w grupie kontrolnej, 2006–2008 w grupie defibrotidu). Ponadto badań tego typu dotyczą ograniczenia związane z brakiem losowego przydziału do grup oraz brakiem zaślepienia zarówno pacjentów, jak i badaczy. Ponieważ leczenie pacjentów z grupy kontrolnej nie odbywało się w ramach badania klinicznego, nie jest także możliwa pełna ocena występujących u nich zdarzeń niepożądanych.

Pozostałe badania uwzględnione w analizie skuteczności klinicznej były badaniami jednoramiennymi, a zatem nie pozwalają one na porównanie skuteczności wnioskowanej interwencji z komparatorem.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W badaniu Richardson 2016 początkowo zakładana liczba pacjentów miała wynosić po 80 w każdym z ramion (DEF vs BSC). Pierwotnie, autorzy badania włączyli 86 chorych do grupy objętej leczeniem objawowym (BSC), ostatecznie zmniejszono liczbę pacjentów uwzględnionych w analizowanej próbie klinicznej do 32. W związku z tym, iż wyniki dla historycznej grupy kontrolnej pochodzą sprzed kilkunastu lat, należy mieć na uwadze zmianę metod postępowania klinicznego w populacji z sVOD po przeszczepie na przestrzeni kilkunastu lat (jednakże w tym czasie nie wprowadzono poza defibrotidem innej podobnie skutecznej terapii). Dodatkowo warto wspomnieć o braku pewności co do słuszności wykluczenia 54 pacjentów z pierwotnie zakwalifikowanej do badania grupy objętej terapią BSC. 51 z 54 tak wykluczonych pacjentów z historycznej grupy kontrolnej, mimo iż spełniało kryteria włączenia do leczenia defibrotidem, nie zostało zakwalifikowanych do terapii z zastosowaniem ocenianego leku. Dostępne źródła [EMA_Assessment Report 2013] wskazują, iż przyczyną wykluczenia sporej liczby chorych z ramienia BSC było ustalenie bardziej rygorystycznych kryteriów kwalifikacyjnych (których przyjęcie w grupie DEF prowadziło do wykluczenia tylko 4 pacjentów).

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

Komentarz analityków Agencji: Wykluczenie 54 pacjentów z historycznej grupy kontrolnej nastąpiło w trakcie trwania badania, a proces ponownej jej selekcji został rozpoczęty na wniosek komitetu monitorującego bezpieczeństwo i dane (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) po zapoznaniu się z analizą okresową (ang. *interim analysis*) wyników. Zdaniem autorów raportu EMA 2013 między grupą prospektywną leczoną DEF a początkowo wybraną grupą kontrolną nie występowały znaczące różnice w kluczowych parametrach wyjściowych, które uzasadniałyby ponowną selekcję kontroli. W raporcie przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem pierwotnej grupy kontrolnej (n = 86) wskazujące na brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie 100 dni po HSCT (p = 0,3259), która była wówczas określona jako pierwszorzędowy punkt końcowy badania; natomiast raport FDA Medical Review 2016 zawiera informację, iż również w zakresie przeżycia w porównaniu z pierwotną grupą kontrolną nie wystąpiły różnice istotne statystycznie. Prawidłowość selekcji pacjentów do ostatecznej grupy kontrolnej została jednak zaakceptowana przez Komitet Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przy ponownej ocenie wniosku rejestracyjnego Defitelio (po początkowej decyzji negatywnej), choć Komitet stwierdził zarazem, iż grupa ta jest zbyt mała, żeby mogła stanowić podstawę wnioskowania o skuteczności defibrotidu.

- *Innym ograniczeniem kluczowego badania uwzględnionego w niniejszej analizie był brak przesłanek metodologicznych (nierandomizowane badanie kliniczne z historyczną grupą kontrolną i związane z tym zakłócenia w procesie kwalifikacji pacjentów opisane powyżej) do klasycznych obliczeń ilorazu szans oraz innych parametrów EBM (NNT) w sytuacji wystąpienia istotności statystycznej w wynikach ocenianych punktów końcowych dla porównania DEF + BSC vs BSC.*
- *Analiza kliniczna złożona w Walii nie zawierała kalkulacji NNT z wykorzystaniem korekty o wskaźniki skłonności. Niemniej jednak na posterze: Richardson 2014 takie oszacowania dla obu punktów końcowych (całkowita odpowiedź na leczenie oraz wskaźnik przeżycia d+100) widnieją i zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Jednak ze względu na brak dostępu do przedziałów ufności dla tego parametru nie możliwa była interpretacja dotycząca istotności klinicznej ocenianego współczynnika, a jedynie interpretacja zgodna z definicją (tj. określenie liczby pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy punkt końcowy), co stanowiło analogicznie podejście do zaprezentowanego przez twórców ww. posteru.*
- *Podjęto decyzję o zamieszczeniu wyników obliczeń zaczerpniętych z dostępnych źródeł, w tym szacunków wykonanych przez autorów badań [Submisja AWMSG, poster Richardson 2014], które są zbieżne z wynikami zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (a które stanowiły podstawę rejestracji ocenianej interwencji) i oparciu o nie wnioskowania. W związku z charakterem problemu zdrowotnego, którego dotyczy niniejsza analiza (choroba rzadka) i wynikających z tego faktu problemów natury metodologicznej występujących podczas konstruowania i przeprowadzania prób klinicznych w populacji pacjentów z chorobą rzadką, badanie rejestracyjne należy uznać za wiarygodne i pozwalające ekstrapolować wyniki na populację ogólną osób chorych cierpiących na sVOD.*
- *Ze względu na niewielką liczbę badań w sVOD jako chorobie rzadkiej, poszerzono schemat PICOS o wyniki badań bez adekwatnego komparatora, w celu pełniejszego przedstawienia skuteczności stosowania defibrotidu w ocenianej populacji pacjentów.*
- *Ograniczeniem badania Richardson 2013/2014 jest fakt, iż nie wszyscy zakwalifikowani do udziału w leczeniu chorzy mieli ciężką postać (~70%). W abstrakcie Richardson 2015 przedstawiono natomiast wyniki dla podgrupy należących do populacji docelowej, tj. sVOD po HSCT.*
- *Ponadto czas leczenia był krótszy niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla Defitelio® (tj. 21 dni). W badaniu Richardson 2010, mediana terapii defibrotidem wynosiła 19 dni a w badaniu Richardson 2002 15 dni. Dodatkowo w badaniu Richardson 2002, dawka początkowa wyniosła 10 mg/kg/d, a co 2-4 dni zwiększano ją do maksymalnej (60 mg/kg/d). W publikacji brak jest informacji na temat średniej wartości dawki defibrotidu. Zachowano natomiast schemat podawania leku zgodny z ChPL, tj. 4 razy na dobę.*
- *Ograniczeniem analizy efektywności praktycznej jest fakt, iż jedynie 1 badanie (CIBMTR) dotyczyło porównania DEF vs BSC, pozostałe stanowiły część programu CUP – wyniki tylko dla defibrotidu (Corbacioglu 2014, Carreras 2007, wyniki dla CUP z EMA_Assessment report 2013 oraz Chopra 2000).*
- *Istotne jest, iż w dostępnych materiałach zestawiających wyniki CIBMTR nie zamieszczono charakterystyki interwencji. Podjęto zatem decyzję o przyjęciu założenia, iż w związku z tym, iż było to badanie rejestracyjne (przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych) dawka DEF powinna być zgodna z*

ChPL, tj. 25 mg/kg/d. Dane na temat charakterystyki pacjentów objętych leczeniem w ramach CIBMTR są również bardzo ograniczone (brak informacji o wieku pacjentów, pierwotnej diagnozie, schemacie kondycjonowania i innych kluczowych parametrach dotyczących stanu klinicznego).

Komentarz analityków Agencji: Z informacji zawartych w raporcie FDA Medical Review 2016 wynika, iż FDA również nie posiadała informacji na temat dawki defibrotidu stosowanej u pacjentów z rejestru CIBMTR. Pacjenci z rejestru uwzględnieni w badaniu Strouse 2016 w grupie defibrotidu stosowali ten lek w ramach *compassionate use program* i nie można wykluczyć, że u części z nich stosowano dawki inne niż 25 mg/kg/dzień.

- Równie skrótove informacje przedstawiono w opracowaniu EMA_Assessment report dla CUP. Mediana czasu leczenia defibrotidem w badaniach przeprowadzonych w ramach programu CUP była niższa niż zalecane 21 dni, tj. 15 dni (Corbacioglu 2014), 14 dni (wartość średnia, Carreras 2011) oraz 18 dni (Chopra 2000).
- Autorzy niniejszego przeglądu uwzględnili także publikacje dostępne jedynie w postaci posterów konferencyjnych oraz abstraktów celem pełniejszego przedstawienia wyników skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji pacjentów z sVOD po przeszczepie HSCT. Wnioskowanie z tego typu doniesień naukowych należy przeprowadzać z rozmysłem, natomiast wyciąganie bezpośrednich wniosków należy traktować z dużą dozą ostrożności.
- Próby kliniczne włączone do niniejszego przeglądu charakteryzowały się średnią bądź niską wiarygodnością. Były to eksperymenty: bez randomizacji (kluczowe badanie Richardson 2009, Richardson 2002, Richardson 2013/Richardson 2014/Richardson 2015), otwarte, bez zaślepienia z randomizacją (Richardson 2010). W związku z powyższym wyniki uzyskane w badaniach mogą być obarczone błędem.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Liczba pacjentów włączonych do historycznej grupy kontrolnej w badaniu Richardson 2016 była zbyt mała, aby można było przeprowadzić wiarygodną analizę statystyczną z wykorzystaniem stratyfikacji ze względu na wskaźniki skłonności. Ponadto stratyfikacja może zostać dokonana na różne sposoby, co wpływa na uzyskiwane wyniki. W raporcie FDA Statistical Review 2016 przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla przeżycia 100 dni po przeszczepie w badaniu Richardson 2016 przy zastosowaniu alternatywnych metod stratyfikacji lub uwzględnieniu dodatkowych czynników prognostycznych. Wszystkie z analizowanych metod prowadziły do uzyskania mniejszych różnic na korzyść defibrotidu niż w analizie podstawowej, w tym w 5 z 7 wariantów analizy różnice nie były istotne statystycznie.
- Autorzy badania obserwacyjnego Strouse 2016 (CIBMTR) nie przeprowadzili formalnej analizy statystycznej, a przytoczone przez wnioskodawcę i w niniejszej AWA wyniki nie zostały skorygowane względem potencjalnych czynników zakłócających. Tymczasem grupa leczona defibrotidem w znacznym stopniu różniła się od nieleczonej pod względem takich cech, jak wiek pacjentów (mediana wieku w grupie DEF: 11 lat; BSC: 31 lat) czy ocena ich sprawności w skali Karnofsky'ego, co mogło mieć wpływ na obserwowane wyniki.
- Kryteria włączenia pacjentów do większości badań odbiegają od kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. W badaniach Richardson 2016, Richardson 2015/2014/2013, Richardson 2010 i Strouse 2016 VOD diagnozowano przy użyciu kryteriów Baltimore lub zmodyfikowanych kryteriów Baltimore, które wymagają, aby u pacjenta wystąpiła hiperbilirubinemia. Tymczasem proponowany program lekowy zakłada stosowanie zmodyfikowanych kryteriów Seattle, w których hiperbilirubinemia stanowi jeden z czynników diagnostycznych, lecz jej wystąpienie nie jest niezbędne do postawienia diagnozy VOD. Oznacza to, że kryteria diagnozy w wymienionych badaniach były bardziej restrykcyjne niż we wnioskowanym programie lekowym. U pacjentów leczonych w ramach CUP stosowano natomiast zarówno kryteria diagnostyczne Baltimore, jak i zmodyfikowane kryteria Seattle.
- W badaniach Richardson 2010 i Richardson 2002 ciężką postać VOD stwierdzano na podstawie występowania niewydolności wielonarządowej lub odpowiednio wysokiego prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkiej VOD określonego przy wykorzystaniu modelu Bearmana. Tymczasem kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego zakładają ocenę stopnia ciężkości VOD wyłącznie na podstawie niewydolności wielonarządowej.
- W badaniu Richardson 2016 niewydolność wielonarządową definiowano jako niewydolność płuc i/lub nerek, tymczasem proponowany program lekowy pozwala na włączenie pacjentów, u których występuje niewydolność w obrębie co najmniej 2 narządów/układów spośród: płuc, nerek i ośrodkowego układu nerwowego. W badaniu niewydolność w obrębie 2 narządów występowała u 63,7% pacjentów w grupie

DEF i u 71,9% pacjentów w grupie BSC, u pozostałych pacjentów stwierdzono tylko niewydolność 1 narządu.

- W publikacjach dotyczących leczenia w ramach *compassionate use program* (CUP) nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa dla pacjentów z ciężką postacią VOD. Wyniki przytoczone przez wnioskodawcę dotyczą szerszej grupy pacjentów: z VOD zarówno w postaci ciężkiej, jak i nieciężkiej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał jedynie jakościowej syntezy wyników. Zdaniem analityków Agencji odnalezione badania nie pozwalają na przeprowadzenie syntezy ilościowej.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Włączone przez wnioskodawcę do analizy skuteczności praktycznej publikacje dotyczące leczenia w ramach *compassionate use program* (CUP) uwzględniają tych samych pacjentów. W związku z tym w niniejszej AWA nie przedstawiono odrębnie wyników z każdej publikacji, a ograniczono się do przedstawienia wyników najbardziej aktualnych, dotyczących największej liczby pacjentów (tj. wyników dotyczących skuteczności z EMA 2013 i bezpieczeństwa z Corbacioglu 2014).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca przedstawił odrębnie wyniki dotyczące skuteczności klinicznej (na podstawie badań eksperymentalnych) i praktycznej (na podstawie badań obserwacyjnych).

Skuteczność kliniczna

DEF vs BSC

W tabelach 15. i 16. przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności klinicznej defibrotidu w porównaniu z leczeniem objawowym pochodzące z badania Richardson 2016. Czcionką pogrubioną zaznaczono wyniki istotne statystycznie na podstawie analizy autorów badania z wykorzystaniem metody *propensity score adjustment*. Ze względu na ograniczoną wiarygodność tej metody przy małej liczebności grupy kontrolnej (kwestia ta została omówiona w rozdziale 4.1.3.) dodatkowo przedstawiono również wyniki nieskorygowane (tj. nieuwzględniające zmiennych towarzyszących). Zostały one przedstawione w celach poglądowych i należy traktować ich jako bardziej wiarygodnych.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności DEF vs BSC (Richardson 2016) – zmienne dychotomiczne

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)	RD [%] skorygowana*	RD [%] nieskorygowana†
---------	---------------	---------	---------------------	------------------------

		DEF	BSC		
Richardson 2016	Przeżycie 100 dni po HSCT	39/102 (38,2)	8/32 (25,0)	23,0 (5,2; 40,8)	13,2 (-4,5; 31,0)
	Przeżycie 180 dni po HSCT	33/102 (32,4)	8/32 (25,0)	16,4 (-1,2; 34,1)	7,4 (-10,2; 24,9)
	CR 100 dni po HSCT	26/102 (25,5)	4/32 (12,5)	19,0 (3,5; 34,6)	13,0 (-1,6; 27,2)
	CR 180 dni po HSCT	22/102 (21,6)	2/32 (6,3)	bd	15,3 (3,7; 26,9)

BSC – leczenie objawowe; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; DEF – defibrotyd; RD – różnica ryzyka

* korekta statystyczna przy wykorzystaniu wskaźników skłonności (ang. *propensity score adjustment*)

** obliczenia własne analityków Agencji (bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących)

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności DEF vs BSC (Richardson 2016) – zmienne ciągłe

Badanie	Punkt końcowy	Wartość mediany (95% CI), n - liczba uwzględnionych pacjentów	
		DEF	BSC
Richardson 2016	Mediana OS* [dni]	67,0 (53,0; 90,0), n = 102	40,5 (30,0; 66,0), n = 32
	Mediana czasu do wystąpienia CR [dni]	34,5 (33,0; 48,1), n = 26	39,5 (10,0; 85,7), n = 4

BSC – leczenie objawowe; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; DEF – defibrotyd; OS – przeżycie całkowite

* na podstawie raportu FDA Statistical Review 2016

Powyższe wyniki wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść defibrotydu w zakresie odsetka pacjentów żywych 100 dni po przeszczepie oraz odsetka pacjentów, u których 100 dni po przeszczepie obserwowana była całkowita odpowiedź na leczenie. Różnica w zakresie odsetka żywych pacjentów 180 dni po przeszczepie nie była natomiast istotna statystycznie. Nie dokonano analizy statystycznej funkcji przeżycia.

Analiza nieporównawcza

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności klinicznej defibrotydu z badań jednoramiennych (Richardson 2002, Richardson 2015/2014/2013) lub pojedynczego ramienia badania porównawczego (Richardson 2010) we wnioskowanej populacji. Z uwagi na fakt, iż wiek pacjenta jest istotnym czynnikiem prognostycznym, przedstawiono odrębne wyniki dla populacji pediatrycznej i dorosłej, o ile były dostępne.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności klinicznej DEF – analiza jednoramienna

Punkt końcowy	Badanie	Subpopulacja	n/N (%)	95% CI [%]*
Przeżycie 100 dni po HSCT	Richardson 2015/2014/2013	Dzieci (\leq 16 lat)	79/157 (50,3)	42,5 – 58,1
		Dorośli ($>$ 16 lat)	46/122 (37,7)	29,1 – 46,3
		Wszyscy pacjenci	125/279 (44,8)	39,0 – 50,6
	Richardson 2015/2014/2013 (na podstawie FDA Medical Review 2016)	Wszyscy pacjenci	159/351 (45,3)	40,1 – 50,5
	Richardson 2010	Dzieci ($<$ 18 lat)	16/23 (69,6)	50,8 – 88,4
		Dorośli (\geq 18 lat)	17/52 (32,7)	19,9 – 45,4
Wszyscy pacjenci		33/75 (44,0)	32,8 – 55,2	

Punkt końcowy	Badanie	Subpopulacja	n/N (%)	95% CI [%]*
	Richardson 2002	Wszyscy pacjenci	31/88 (35,2)	25,2 – 45,2
CR 100 dni po HSCT	Richardson 2015/2014/2013	Wszyscy pacjenci	51/212 (24,1)	18,3 – 29,8
	Richardson 2010	Dzieci (< 18 lat)	16/23 (69,6)	50,8 – 88,4
		Dorośli (≥ 18 lat)	19/49 (38,8)	25,1 – 52,4
		Wszyscy pacjenci	35/72 (48,6)	37,1 – 60,2
Richardson 2002	Wszyscy pacjenci	32/88 (36,4)	26,3 – 46,4	

* obliczenia własne analityków Agencji

Odsetek pacjentów stosujących defibrotyd dożywających 100. dnia po HSCT wynosił od 35,2% do 45,3%, zaś odsetek pacjentów, u których obserwowano w 100. dniu całkowitą odpowiedź na leczenie, wynosił od 24,1% do 48,6%.

Skuteczność praktyczna

DEF vs BSC

W poniższej tabeli zebrano wyniki dotyczące skuteczności praktycznej defibrotynu w porównaniu z leczeniem objawowym na podstawie badania Strouse 2016 (przeprowadzonego w oparciu o rejestr CIBMTR).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności praktycznej DEB vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)
		DEF	BSC	
Strouse 2016	Przeżycie 100 dni po HSCT	16*/41 (39,0)	17*/55 (30,9)	1,26 (0,73; 2,19)**
	CR 100 dni po HSCT	21*/41 (51,2)	16*/55 (29,1)	1,76 (1,06; 2,93)

* obliczone na podstawie podanych odsetków

** obliczenia własne analityków Agencji

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odsetkach pacjentów dożywających 100. dnia po przeszczepie, natomiast różnica na korzyść defibrotynu w zakresie obserwowanej w tym dniu całkowitej odpowiedzi na leczenie była istotna statystycznie.

Analiza nieporównawcza

W tabelach poniżej przedstawiono najbardziej aktualne wyniki pacjentów z ciężką postacią VOD (zdefiniowaną jako niewydolność wielonarządowa) leczonych w ramach CUP przedstawione w publikacji EMA 2013. Wyniki przedstawiono w podziale na zastosowane kryteria diagnozy VOD; w miarę dostępności danych przedstawiono także odrębne wyniki dla populacji pediatrycznej i dorosłej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności praktycznej DEF – analiza nieporównawcza (zmiennie dychotomiczne)

Badanie	Punkt końcowy	Kryteria diagnozy VOD	Subpopulacja	n/N* (%)	95% CI [%]**
CUP (EMA 2013)	Przeżycie 100 dni po HSCT	Seattle	Wszyscy pacjenci	99/248 (40)	33,8 – 46,0
		Baltimore		78/210 (37)	30,6 – 43,7
	CR 100 dni po HSCT	Seattle	Wszyscy pacjenci	67/248 (27)	21,5 – 32,5
			Dorośli	34/162 (21)	14,7 – 27,3
			Dzieci	33/92 (36)	26,1 – 45,7

Badanie	Punkt końcowy	Kryteria diagnozy VOD	Subpopulacja	n/N* (%)	95% CI [%]**
		Baltimore	Wszyscy pacjenci	51/213 (24)	18,2 – 29,7
			Dorośli	27/135 (20)	13,3 – 26,7
			Dzieci	24/77 (31)	20,8 – 41,5
	PR 100 dni po HSCT	Seattle	Wszyscy pacjenci	30/250 (12)	8,0 – 16,0
			Dorośli	19/158 (12)	7,0 – 17,1
			Dzieci	11/92 (12)	5,3 – 18,6
		Baltimore	Wszyscy pacjenci	25/208 (12)	7,6 – 16,4
			Dorośli	16/133 (12)	6,5 – 17,6
			Dzieci	9/75 (12)	4,6 – 19,4

CR – całkowita odpowiedź na leczenie; PR – częściowa odpowiedź na leczenie

* liczba pacjentów oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

** obliczenia własne analityków Agencji

Zaobserwowany odsetek przeżycia 100. dni po HSCT wyniósł 40% dla pacjentów zdiagnozowanych za pomocą kryteriów Seattle i 37% dla zdiagnozowanych za pomocą kryteriów Baltimore, natomiast odsetki całkowitej odpowiedzi wyniosły odpowiednio 27% i 24%. Częściową odpowiedź odnotowano u takiego samego odsetka pacjentów, 12%, niezależnie od zastosowanych kryteriów diagnozy.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności praktycznej DEF – analiza nieporównawcza (prawdopodobieństwo przeżycia)

Badanie	Punkt końcowy	Kryteria diagnozy VOD	Estymator Kaplana-Meiera
CUP (EMA 2013)	100-dniowe prawdopodobieństwo przeżycia	Seattle	36,5%
		Baltimore	33,2%

Prawdopodobieństwo przeżycia 100 dni od HSCT wyznaczone metodą Kaplana-Meiera wyniosło 36,5% u pacjentów zdiagnozowanych za pomocą kryteriów Seattle i 33,2% dla zdiagnozowanych za pomocą kryteriów Baltimore.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w populacji docelowej

W tabeli Tabela 21 przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania defibrotidu z badań eksperymentalnych Richardson 2016, Richardson 2015/2014/2013, Richardson 2010 oraz Richardson 2002. Dla większości punktów końcowych nie były dostępne wyniki dla grupy BSC z badania Richardson 2016. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy statystycznej porównania bezpieczeństwa DEF vs BSC z uwagi na metodologię badania Richardson 2016. Analitycy Agencji zgadzają się z podejściem wnioskodawcy.

Tabela 21. Kluczowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa DEF pochodzące z badań eksperymentalnych

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)	
		DEF	BSC
Pacjenci, którzy zmarli z powodu AEs	Richardson 2016	65/102 (63,7)	22/32 (68,8)
	Richardson 2015/2014/2013	254/612 (41,5)	–

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)	
		DEF	BSC
Pacjenci, którzy zmarli z powodu AEs związanych z leczeniem	Richardson 2015/2014/2013	17/612 (2,8)	–
Pacjenci z AEs ogółem	Richardson 2016	101/102 (99,0)	32/32 (100,0)
	Richardson 2010	71/75 (94,7)	–
	Richardson 2015/2014/2013	454/612 (74,2)	–
Pacjenci z AEs związanymi z leczeniem	Richardson 2010	5/75 (6,7)	–
	Richardson 2015/2014/2013	138/612 (22,5)	–
Pacjenci z ciężkimi AEs	Richardson 2016**		
	Richardson 2015/2014/2013	368/612 (60,1)	–
Pacjenci z ciężkimi AEs związanymi z leczeniem	Richardson 2010	82/612 (13,4)	–
Pacjenci z AEs stopnia 3–5	Richardson 2016**		
	Richardson 2015/2014/2013	345/612 (56,4)	–
Pacjenci z AEs stopnia 3–4	Richardson 2010	64/75 (85,3)	–
Pacjenci z AEs stopnia 5	Richardson 2010	12/75 (16,0)	–
Pacjenci z AEs stopnia 3–4 związanymi z leczeniem	Richardson 2010	2/75 (2,7)	–
Pacjenci z AEs stopnia 5 związanymi z leczeniem	Richardson 2010	0/75 (0,0)	–
Pacjenci, którzy przerwali leczenie z powodu AEs*	Richardson 2016	11/102 (10,8)	–
Pacjenci, którzy wycofali się z badania z powodu AEs	Richardson 2016**		
	Richardson 2015/2014/2013	187/612 (30,6)	–
Pacjenci, u których wystąpiło krwawienie prowadzące do zgonu*	Richardson 2016	15/102 (14,7)	2/32 (6,3)

AEs – zdarzenia niepożądane; BSC – leczenie objawowe; DEF – defibrotyd

* Informacja z publikacji Richardson 2016 nieprzedstawiona przez wnioskodawcę.

** na podstawie analizy klinicznej złożonej w AWMSG

Tabele 22. i 23. przedstawiają odpowiednio przyczyny zgonów pacjentów do 100. dnia po HSCT w grupach DEF i BSC oraz odsetki pacjentów doświadczających poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3–5 w grupie DEF w badaniu Richardson 2016.

Tabela 22. Przyczyna zgonu pacjentów do 100. dnia po HSCT w badaniu Richardson 2016

Badanie	Przyczyna zgonu	n/N (%)	
		DEF	BSC
Richardson 2016 (na			

Badanie	Przyczyna zgonu	n/N (%)	
		DEF	BSC
podstawie analizy klinicznej złożonej w AWMSG)			

BSC – leczenie objawowe; DEF – def brotyd

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3–5 w badaniu Richardson 2016 (grupa DEF)

Badanie	Zdarzenie niepożądane	n/N (%)	
		Stopień 3–4	Stopień 5
Richardson 2016	Niewydolność wielonarządowa*	2/102 (2,0)	13/102 (12,7)
	Niewydolność oddechowa*	3/102 (2,9)	9/102 (8,8)
	VOD*	–	9/102 (8,8)
	Posocznica	4/102 (3,9)	5/102 (4,9)
	Krwawienie w obrębie pęcherzyków płucnych	7/102 (6,9)	5/102 (4,9)
	Niewydolność wątroby*	–	2/102 (2,0)
	GVHD*	1/102 (1,0)	2/102 (2,0)
	Posocznica o podłożu grzybiczym	–	2/102 (2,0)
	Nawrót AML	–	2/102 (2,0)
	Niewydolność nerek	2/102 (2,0)	2/102 (2,0)

Badanie	Zdarzenie niepożądane	n/N (%)	
		Stopień 3–4	Stopień 5
	Krwawienie w obrębie płuc	2/102 (2,0)	2/102 (2,0)
	Zapalenie płuc	2/102 (2,0)	1/102 (1,0)
	Wstrząs septyczny	2/102 (2,0)	1/102 (1,0)
	Krwawienie wewnątrzczaszkowe	3/102 (2,9)	1/102 (1,0)
	Krwawienie w obrębie mózgu	2/102 (2,0)	1/102 (1,0)
	Niedociśnienie tętnicze	26/102 (25,5)	–
	Biegunka	5/102 (4,9)	–
	Krwawienie z układu pokarmowego	5/102 (4,9)	–
	Obrzęk uogólniony	3/102 (2,9)	–
	Krwawienie w miejscu wprowadzenia cewnika	3/102 (2,9)	–
	Koagulopatia	2/102 (2,0)	–
	Bradykardia	2/102 (2,0)	–
	Zatrzymanie akcji serca	2/102 (2,0)	–
	Nudności	2/102 (2,0)	–
	Gorączka	2/102 (2,0)	–
	Hiperglikemia	2/102 (2,0)	–
	Hipoglikemia	2/102 (2,0)	–
	Zakażenie enterokokowe	2/102 (2,0)	–
	Zmiana stanu psychicznego	2/102 (2,0)	–
	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	2/102 (2,0)	–
	Zaburzenie czynności nerek	2/102 (2,0)	–
	Wysięk opłucnowy	2/102 (2,0)	–
	Zaburzenia pracy płuc	2/102 (2,0)	–
	Obrzęk płuc	2/102 (2,0)	–
	Niestabilność hemodynamiczna	2/102 (2,0)	–

AEs – zdarzenia niepożądane; AML – ostra białaczka szp kowa; GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

* objawy analizowanej jednostki chorobowej były odnotowywane jako AE wyłącznie, gdy uznano je za ciężkie (ang. *serious*)

W tabelach 24. i 25. zebrano wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania rejestrowego Strouse 2016, tj. częstość występowania aGVHD (ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi) oraz przyczyny zgonu pacjentów zarówno w grupie DEF, jak i kontrolnej. Interpretując wyniki należy mieć na uwadze, iż nie jest znane dawkowanie defibrotynu w tym badaniu. Wnioskodawca przedstawił także dane dotyczące odbudowy neutrofilii i płytek krwi, jednak zdaniem analityków Agencji nie są to punkty końcowe właściwe dla analizy bezpieczeństwa, w związku z czym nie zostały ujęte w poniższych tabelach.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie Strouse 2016

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)*
		DEF	BSC	
Strouse 2016	Skumulowana częstość występowania aGVHD w stopniu II-IV na dzień +100 po HCT	9*/39 (23,1)	20*/53 (37,7)	0,61 (0,31; 1,19)
	Skumulowana częstość występowania aGVHD w stopniu III-IV na dzień +100 po HCT	4*/39 (10,9)	15*/53 (28,6)	0,36 (0,13; 1,01)

aGVHD – ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; BSC – leczenie objawowe; DEF – defibrotyd

* obliczenia własne analityków Agencji

Różnice między grupą DEF i kontrolną w zakresie częstości występowania aGVHD nie były istotne statystycznie.

Tabela 25. Przyczyny zgonu w badaniu Strouse 2016

Badanie	Przyczyna zgonu	n/N (%)	
		DEF	BSC
Strouse 2016	Niewydolność przeszczepu	8/25 (32,0)	13/38 (34,2)
	Infekcja	8/25 (32,0)	13/38 (34,2)
	Nawrót choroby	4/25 (16,0)	1/38 (2,6)
	aGVHD	4/25 (16,0)	11/38 (28,9)
	VOD	1/25 (4,0)	0/38 (0,0)

BSC – leczenie objawowe; DEF – defibrotyd; aGVHD – ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

Najczęstszymi przyczynami zgonów w obu grupach były niewydolność przeszczepu i infekcje, natomiast w grupie DEF pacjenci częściej umierali z powodu nawrotu choroby, a w grupie BSC – z powodu ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Tylko u 1 pacjenta (w grupie DEF) raportowaną przyczyną zgonu była VOD.

Analiza bezpieczeństwa w populacji szerszej niż docelowa (wszyscy pacjenci z VOD)

Wnioskodawca przedstawił również wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania defibrotydu wśród pacjentów leczonych w ramach CUP, jednak wyniki te dotyczą pacjentów z VOD niezależnie od stopnia nasilenia choroby, a zatem populacji szerszej niż wnioskowana. Mimo to zdecydowano się przedstawić w AWA wyniki dotyczące podgrupy pacjentów stosujących defibrotyd w dawce 25 mg/kg/dzień. Wyniki te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania DEF w ramach CUP

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)
CUP (Corbacioglu 2014)	Pacjenci z AE	129/272 (47,4)
	Pacjenci z ciężkimi AE	123/272 (45,2)
	Pacjenci, którzy zmarli z powodu AE	120/272 (44,1)
	Pacjenci, którzy wycofali się z leczenia z powodu AE	23/272 (8,5)
	Pacjenci, u których wystąpiło krwawienie	31/272 (11,4)
	Pacjenci, u których wystąpiła hipotensja	1/272 (0,4)

AEs – zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 47% pacjentów, spośród których niemal wszyscy doznali zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych jako ciężkie. 44% pacjentów zmarło z powodu zdarzenia niepożądanego.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa defibrotidu innych niż przedstawione przez wnioskodawcę.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Defitelio

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione w ChPL to m.in.:

- Konieczne jest staranne monitorowanie w przypadku stosowania leków przeciwzakrzepowych lub zaburzających agregację płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Defitelio podczas stosowania takich leków.
- Nie zaleca się stosowania Defitelio u pacjentów, u których występuje znaczące klinicznie ostre krwawienie wymagające przetoczenia krwi.
- Nie zaleca się podawania Defitelio pacjentom niestabilnym hemodynamicznie.

Działania niepożądane

Żadne z działań niepożądanych defibrotidu nie zostało określone jako występujące bardzo często ($\geq 1/10$). Wymienione częste ($> 1/1000$ do $< 1/100$) działania niepożądane to: koagulopatia, krwotok mózgowy, niedociśnienie, krwotok (jako zaburzenie naczyniowe), krwotok płucny, krwawienie z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego, wymioty, krwimocz, krwotok w miejscu wprowadzania cewnika.

URPL, EMA, FDA

Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa Defitelio na stronach URPL i EMA. Produkt Defitelio został zarejestrowany przez FDA w marcu 2016 r., tj. po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, w związku z czym agencja ta opublikowała ulotkę wnioskowanego leku. W stosunku do europejskiej ChPL dokument ten zawiera dodatkowe ostrzeżenie dotyczące występowania reakcji nadwrażliwości na lek u mniej niż 2% pacjentów, przy której konieczne jest przerwanie leczenia.

PSUR

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa Defitelio z okresowego raportu na temat bezpieczeństwa (PSUR) za okres 18 października 2013 r. – 18 kwietnia 2015 r. Okres ten objęty jest ostatnią aktualizacją ChPL (23.06.2016 r.), w związku z czym informacje z PSUR nie są omawiane w niniejszej AWA. Szczegółowe informacje na jego temat znajdują się w rozdziale 4.5. AKL wnioskodawcy (str. 80–82).

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach dyskusji przedstawił trzy opracowania wtórne: Rothschedl 2015, Keating 2014 i Richardson 2013, spośród których zdaniem analityków Agencji tylko Rothschedl 2015 i Richardson 2013 stanowią przeglądy systematyczne. W publikacji Rothschedl 2015 (źródła finansowania: ministerstwo zdrowia Austrii) do analizy skuteczności i bezpieczeństwa defibrotidu w leczeniu VOD włączono 2 badania: Richardson 2010 i Richardson 2002 (pozostałe publikacje włączone do analizy wnioskodawcy nie zostały uwzględnione ze względu na ich dostępność jedynie w formie abstraktów). Zdaniem autorów przeglądu stanowią one dowody bardzo niskiej jakości i ze względu na nieporównawczy charakter nie pozwalają na wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa defibrotidu. Przedmiotem opracowania Richardson 2013 (źródło finansowania: Gentium SpA) była natomiast ocena bezpieczeństwa defibrotidu. Wykorzystano w tym celu dowody z badań dotyczących leczenia i profilaktyki VOD; omówiono także publikacje dotyczące stosowania VOD w innych chorobach, m.in. zakrzepicy żył głębokich i szpiczaku mnogim. Autorzy przeglądu oceniają profil bezpieczeństwa defibrotidu jako bardzo dobry, wskazując również, iż nie jest możliwe jednoznaczne

powiązanie występowania zdarzeń niepożądanych z zastosowaniem defibrotydu, gdyż ich pojawienie się często wynika z ciężkiego stanu pacjenta.

Dowody przedstawione w analizie wnioskodawcy odznaczają się niską jakością. Jedynie dwa spośród włączonych badań mają charakter porównawczy, przy czym oba cechują się poważnymi ograniczeniami. Badanie Richardson 2016 stanowiło porównanie z historyczną grupą kontrolną, której skład został zmieniony w trakcie trwania badania; wyniki tak wyłonionej grupy kontrolnej były gorsze niż w grupie pierwotnej (zgodnie z informacjami przedstawionymi w FDA Medical Review 2016 odsetek pacjentów dożywających 100. dnia po przeszczepie w grupie pierwotnej wynosił 40%; w grupie ostatecznej: 25%). Jej liczebność była ponadto niższa niż planowana i niewystarczająca do przeprowadzenia wiarygodnej analizy statystycznej. Wreszcie analiza wrażliwości przeprowadzona przez FDA wykazała dużą wrażliwość uzyskiwanych wyników na metodę stratyfikacji pacjentów ze względu na wskaźnik skłonności, a wynik dotyczący przeżycia przedstawiony w publikacji Richardson 2016 był najkorzystniejszy spośród uzyskanych przy zastosowaniu różnych metod. Drugie z badań porównawczych, Strouse 2016, było obserwacyjnym badaniem rejestrowym, w którym stosowana dawka defibrotydu nie została określona. Między porównywanymi grupami występowały znaczne różnice w istotnych czynnikach prognostycznych, takich jak wiek czy wskaźnik sprawności Karnofsky'ego, w związku z czym wyjściowa prognoza pacjentów leczonych defibrotydem mogła być korzystniejsza. Autorzy tego badania nie przeprowadzili formalnej analizy statystycznej, która uwzględniałaby potencjalne czynniki zakłócające. Powyższe ograniczenia znacząco wpływają na wiarygodność oszacowanej w obu badaniach skuteczności defibrotydu w porównaniu z leczeniem objawowym. Przeprowadzona w nich ocena względnego bezpieczeństwa tego leku również była ograniczona ze względu na retrospektywny charakter danych zbieranych poza kontekstem badania klinicznego w grupie kontrolnej Richardson 2016, a w Strouse 2016 – brak oceny występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Pozostałe dowody przedstawione przez wnioskodawcę mają charakter nieporównawczy i dotyczą jedynie pacjentów stosujących defibrotyd, w związku z czym nie pozwalają na wnioskowanie na temat względnej skuteczności i bezpieczeństwa leku. Z uwagi na fakt, iż wiele zdarzeń niepożądanych u pacjentów z ciężką postacią VOD wynika z samej choroby, brak grupy kontrolnej nastręcza szczególnych trudności w interpretacji obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania defibrotynu (produkt leczniczy Defitelio) dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego.

Interwencje

- DEF + BSC
- BSC

Perspektywa

NFZ / wspólna (perspektywy tożsame ze względu na brak dopłaty świadczeniobiorcy)

Technika analityczna

- analiza koszty-konsekwencje
- analiza koszty-efektywność (CEA)
- analiza koszty-użyteczność (CUA)

Horyzont czasowy

Dożywotni (74 lata).

Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszycie MS Excel. Model został podzielony na dwie fazy: „ostrą”, obejmującą pierwszy rok, i „długoterminową”, obejmującą lata kolejne.

Faza „ostra”

W fazie ostrej wyróżniono 3 stany:

- sVOD (stan wejściowy);
- CR (całkowita odpowiedź na leczenie definiowana zgodnie z badaniem Richardson 2016);
- zgon (stan pochłaniający).

Długość cyklu w tej fazie wynosi 1 dzień. Wszyscy pacjenci ze stanów sVOD i CR, którzy dożywają 2. roku modelu, trafiają do stanu przeżycie fazy „długoterminowej”.

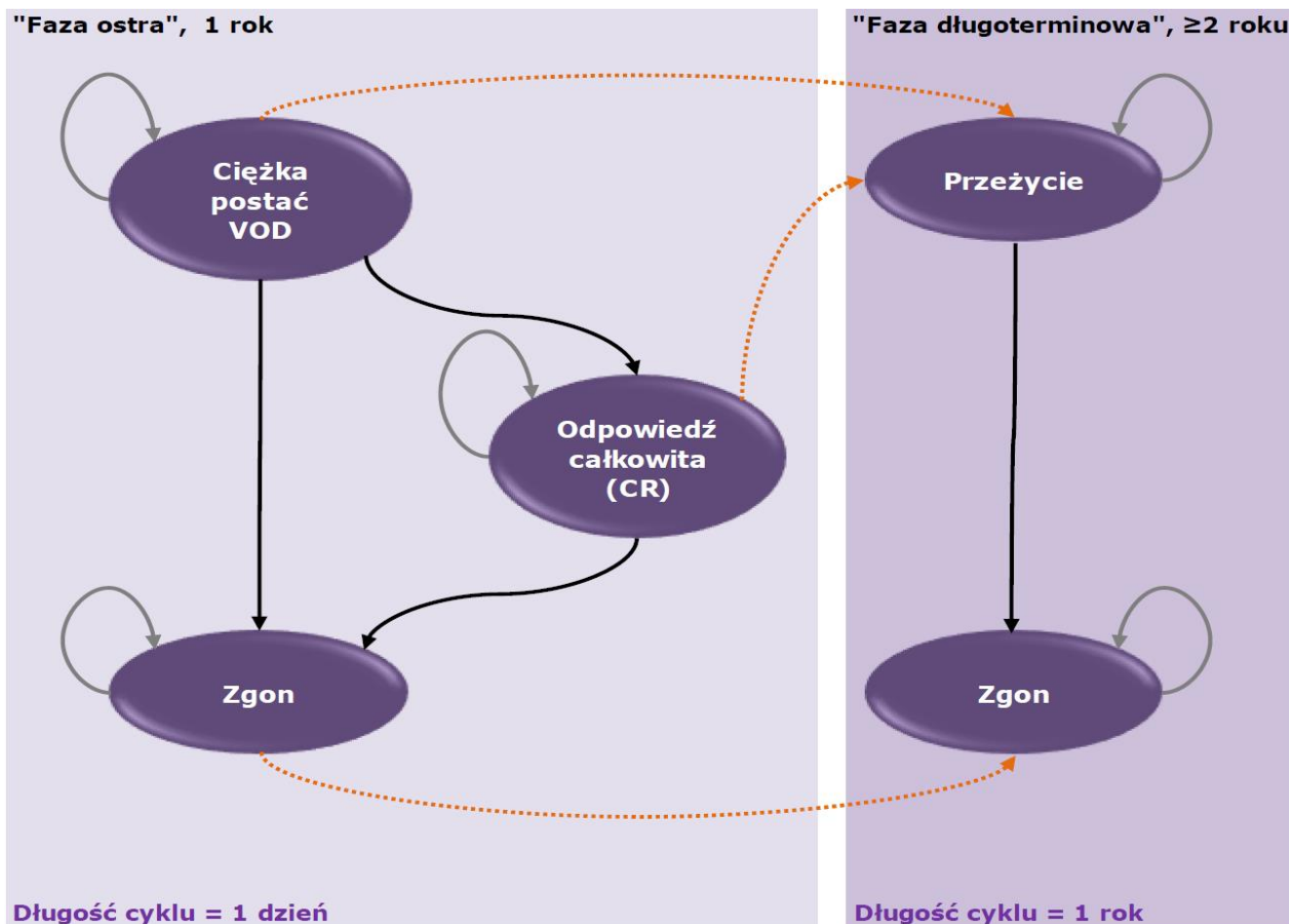
Faza „długoterminowa”

Stany w fazie „długoterminowej” to:

- przeżycie;
- zgon.

Długość cyklu w tej fazie wynosi 1 rok.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami w modelu przedstawia schemat poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 14]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Początkowy wiek pacjenta w modelu został ustalony na 26 lat zgodnie ze średnim wiekiem pacjentów w badaniu Richardson 2016.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie w fazie „ostrej”

Prawdopodobieństwo zgonu pacjenta w fazie „ostrej” oparto na wynikach badania Richardson 2016. Przyjęto, że jest ono identyczne dla stanów sVOD i CR. Dla okresu objętego danymi z badania (do [] dnia w ramieniu DEF + BSC i [] dnia w ramieniu BSC) uwzględniono prawdopodobieństwo wynikające bezpośrednio z krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych w owym badaniu, natomiast dla pozostałego okresu do 365. dnia modelu dokonano ekstrapolacji krzywych metodą „semi-parametryczną” przy wykorzystaniu wskaźników hazardu dla plateau krzywych przeżycia (szczegółowy opis metody ekstrapolacji znajduje się w rozdziale 1.3.4.1. AE wnioskodawcy, str. 25–26).

Przeżycie w fazie „długoterminowej”

Dla pierwszych 5 lat fazy „długoterminowej” przyjęto prawdopodobieństwo zgonu tożsame z prawdopodobieństwem uzyskanym wśród pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) w stadium pośrednim po HSCT od dawcy niespokrewnionego przedstawionym w raporcie CIBMTR 2014 z uwagi na fakt, iż AML stanowiła najczęstszą pierwotną diagnozę w badaniu Richardson 2016 oraz najczęstszą przyczynę przeszczepów allogenicznych w Polsce. W modelu uwzględniono prawdopodobieństwo wynikające z krzywej parametrycznej dopasowanej do danych przedstawionych w raporcie.

Dla kolejnych lat fazy „długoterminowej” (od 6. roku) przyjęto zależne od wieku, uśrednione dla obu płci prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski zaczerpnięte z danych GUS.

Przyjęte wartości prawdopodobieństwa były identyczne dla obu ramion w tej fazie modelu.

Całkowita odpowiedź na leczenie

Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie przez pacjentów w stanie sVOD wyznaczono w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera uzyskane w badaniu Richardson 2016. Podobnie jak w przypadku danych dotyczących przeżycia, dokonano ekstrapolacji krzywych z badania do 365. dnia modelu metodą „semi-parametryczną” (szczegółowy opis metody ekstrapolacji został przedstawiony w rozdziale 1.3.4.3. AE wnioskodawcy, str. 29–30).

Według informacji przedstawionej przez wnioskodawcę krzywe wyznaczone w badaniu odnoszą się wyłącznie do pacjentów dożywających do końca badania. W związku z tym wyznaczono współczynnik korygujący prawdopodobieństwo uzyskania CR względem prawdopodobieństwa przeżycia dla każdego z ramion, będący iloczynem odsetka pacjentów z CR 100. dni po HSCT podanego w badaniu Richardson 2016 i prawdopodobieństwa przeżycia do 100. dnia po HSCT zaczerpniętego z krzywej Kaplana-Meiera. Następnie przemnożono przez ów współczynnik wartości prawdopodobieństwa uzyskania CR oszacowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera w pozostałych cyklach fazy „ostrej”, uzyskując prawdopodobieństwo skorygowane, wykorzystane ostatecznie w oszacowaniach analizy.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty produktu leczniczego Defitelio, koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia DEF ponoszone w ramach programu lekowego oraz koszty leczenia objawowego (BSC) zawierające się w kosztach hospitalizacji związanej z leczeniem VOD występującej po HSCT.

Uwzględniony koszt 1 mg DEF bez RSS wynosi ██████████ zł, natomiast z uwzględnieniem RSS: ██████████ zł. Dobowa dawka DEF, średnia masa ciała pacjenta i czas stosowania leku zostały przyjęte w analizie podstawowej na podstawie badania Richardson 2016 i wynoszą odpowiednio: ██████████ mg/kg, 53,70 kg i ██████████ dni. Przyjęto, że fiołki leku mogą być dzielone między pacjentów i podania.

Sposób oszacowania kosztu kwalifikacji pacjenta do programu lekowego (139,75 zł) i kosztu monitorowania leczenia w programie przypadającego na 1 pacjenta (1109,25 zł) oraz średnich kosztów w populacji pediatrycznej i dorosłej wynikających z dodatkowej hospitalizacji pacjentów z powodu VOD omówiono szczegółowo w rozdziale 6. AWA poświęconym ocenie analizy wpływu na budżet. Na potrzeby AE oszacowano średni koszt dodatkowego dnia hospitalizacji ważony odsetkiem pacjentów pediatrycznych i dorosłych w badaniu Richardson 2016, wynoszący 825,63 zł. Koszt ten uwzględniono w pierwszych ██████████ cyklach (odpowiadających ██████████ dniom dodatkowej hospitalizacji) fazy „ostrej” w ramieniu DEF + BSC i w pierwszych ██████████ cyklach (odpowiadających ██████████ dniom dodatkowej hospitalizacji) w ramieniu BSC. Czas dodatkowej hospitalizacji został wyznaczony jako różnica średniego czasu do CR z badania Richardson 2016 i średniego czasu hospitalizacji pacjentów po HSCT.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca nie odnalazł wartości użyteczności odnoszących się do stanu zdrowia pacjentów z ciężką postacią VOD, w związku z czym dla pacjentów w tym stanie przyjął w analizie podstawowej wartość użyteczności odnoszącą się do stanu zdrowia, który w opinii ekspertów wnioskodawcy wpływa podobnie na

jakość życia pacjentów: ostrej niewydolności wątroby przed transplantacją (pacjenci osiągający > 30 punktów w skali MELD¹). Wartość ta, zaczerpnięta z publikacji Aberg 2011, wynosi 0,208.

Dla pacjentów w stanach CR (w fazie „ostrej”) i „przeżycie” (w fazie „długoterminowej”) wnioskodawca przyjął wartości użyteczności odpowiadające jakości życia pacjentów w polskiej populacji ogólnej (za publikacją Golicki 2010), wynoszące w zależności od grupy wiekowej od 0,939 do 0,798.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytocznymi HTA.

Zestawienie parametrów wejściowych do modelu wykorzystanych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości znajduje się w tabeli 17. AE wnioskodawcy (str. 35–41).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę w przesłanych uzupełnieniach względem wymagań minimalnych. W rozdziale 5.2.3. przedstawiono natomiast wyniki analizy podstawowej pierwotnie przedstawionej przez wnioskodawcę (przed uzupełnieniem).

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej AE

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	DEF + BSC	BSC	DEF + BSC	BSC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [LY]				
Efekt inkrementalny [LY]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	188 990		184 077	

LY – lata życia; QALY – lata życia skorygowane o jakość

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Defitelio w połączeniu z leczeniem objawowym w miejsce samego leczenia objawowego jest droższy, lecz wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR dla porównania DEF + BSC vs BSC wyniósł 188 990 zł/QALY bez uwzględnienia RSS i 184 077 zł/QALY przy uwzględnieniu RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami § 5. ust. 6 pkt 3 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. wyznaczył cenę, przy której CUR wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż CUR technologii opcjonalnej. Wartość ceny zbytu netto spełniająca ten warunek wynosi 1817,45 zł bez RSS i [] zł z RSS.

¹ (ang. *Model of End-Stage Liver Disease*) – opracowana w Mayo Clinic w USA skala punktowa, pozwalająca ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Cena zbytu Defitelio oszacowana zgodnie z zapisami tego artykułu została przedstawiona w rozdziale 5.3.4 Obliczenia własne Agencji.

Wnioskodawca przedstawił też cenę progową w odniesieniu do ustawowego progu kosztu za uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (12 416,90 zł bez RSS; [redacted] zł z RSS); ze względu na zajście okoliczności art. 13 ustawy o refundacji nie stanowi ona jednak podstawy kalkulacji ceny leku.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jedno- i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. W analizie jednokierunkowej testowano zmiany następujących parametrów:

- użyteczności w stanie sVOD (testowano alternatywne wartości dla pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby na podstawie publikacji Kantola 2010 lub Arguedas 2002; wartość dla zdekompensowanej marskości wątroby z publikacji Sagmeister 2002);
- prawdopodobieństwa zgonu w ciągu pierwszych 5 lat fazy „długoterminowej” (na podstawie przeżycia pacjentów z AML w stadium zaawansowanym lub ALL w populacji < 20 r.ż.);
- dawki dobowej DEF (dawka minimalna lub maksymalna wyznaczona przez odjęcie lub dodanie do dawki średniej odchylenia standardowego wyznaczonego w badaniu Richardson 2016);
- możliwości dzielenia fiolek leku między pacjentów/podania (w analizie wrażliwości przyjęto brak możliwości dzielenia);
- długości terapii DEF (długość minimalna lub maksymalna wyznaczona przez odjęcie lub dodanie do długości średniej odchylenia standardowego wyznaczonego w badaniu Richardson 2016; długość zgodna z zapisami programu lekowego, tj. 21 dni);
- masy ciała pacjenta (masa minimalna lub maksymalna wyznaczona przez odjęcie lub dodanie do masy średniej odchylenia standardowego wyznaczonego w badaniu Richardson 2016; średnia masa ciała wyznaczona w AWB);
- kosztu dodatkowego dnia pobytu w szpitalu związanego z VOD (wartość minimalna lub maksymalna, oszacowane odpowiednio przy założeniu, że pacjent będzie przebywał na oddziale transplantologii, oraz przy założeniu, że pacjent będzie przebywał na oddziale intensywnej terapii).

Z kolei analiza wielokierunkowa testowała zmiany następujących parametrów:

- odsetków pacjentów z CR 100. dni po HSCT (wartości minimalne lub maksymalne dla obu ramion stanowiące granice 95% przedziałów ufności z badania Richardson 2016);
- liczby dodatkowych dni hospitalizacji spowodowanych VOD (wartości minimalne lub maksymalne dla obu ramion wyznaczone przy wykorzystaniu wartości minimalnych i maksymalnych czasu do CR z badania Richardson 2016, uzyskanych przez odjęcie lub dodanie odchylenia standardowego do wartości średnich);
- stopy dyskontowania kosztów i efektów (przyjęto stopy: 0%/0%, 5%/0% lub 5%/5% odpowiednio dla kosztów i efektów).

Do największego wzrostu wartości ICUR w stosunku do analizy podstawowej prowadzi przyjęcie:

- maksymalnej masy ciała pacjenta (wzrost ICUR o 66%);
- maksymalnego dawkowania DEF (55%);
- maksymalnej długości terapii DEF (53%);
- przeżycia z zaawansowanym AML (47%);
- średniej masy ciała z AWB (28%);
- dyskontowania efektów 5% (25%).

Do największego spadku wartości ICUR prowadzi przyjęcie:

- minimalnej masy ciała (spadek ICUR o 66%);
- minimalnej długości terapii (o 64%);
- minimalnego dawkowania DEF (55%);
- braku dyskontowania kosztów i efektów (51%);
- braku dyskontowania efektów (51%).

Maksymalny uzyskany w analizie wrażliwości ICUR wyniósł 387 866 zł/QALY bez RSS i 377 961 zł/QALY z RSS, natomiast najniższa wartość ICUR wyniosła 80 472 zł/QALY bez RSS i 78 209 zł/QALY z RSS.

W ramach uzupełnień względem wymagań minimalnych, zgodnie z sugestią Agencji, wnioskodawca przedstawił także wyniki uzyskane przy przyjęciu mniejszych długości horyzontu czasowego analizy. Przyjęcie krótszego horyzontu czasowego prowadzi do wzrostu wartości ICUR (maksymalnie do 2 439 026 zł/QALY przy horyzoncie 1-rocznym), co wynika z faktu, że interwencja wpływa na prawdopodobieństwo przeżycia we wczesnych cyklach modelu, a uzyskane efekty zdrowotne ujawniają się do końca życia pacjenta.

Zakres parametrów testowanych w analizie wrażliwości został dobrze uzasadniony, jednakże wnioskodawca nie uwzględnił wrażliwości części kluczowych parametrów modelu, w związku z czym w ocenie analityków Agencji nie pozwala ona na właściwą ocenę niepewności oszacowań AE. Kwestia ta została omówiona w rozdziale 5.3. AWA. Ponadto wnioskodawca przeprowadził jedynie wielokierunkową analizę dla odsetka pacjentów z CR w 100. dniu po HSCT, co nie pozwala na właściwe oszacowanie wrażliwości tego parametru wyznaczonego dla każdego z ramion. Analiza jednokierunkowa przeprowadzona przez analityków Agencji wskazuje jednak na minimalny wpływ tego parametru na wyniki analizy.

Oszacowania przy danych klinicznych wykorzystanych w pierwotnej analizie wnioskodawcy

W modelu dołączonym do wniosku refundacyjnego wnioskodawca zadeklarował wykorzystanie danych klinicznych dotyczących prawdopodobieństwa przeżycia i uzyskania CR pochodzących z krzywych Kaplana-Meiera uzyskanych w badaniu Richardson 2016. Ponieważ dane te, w szczególności dotyczące CR, odbiegały od krzywych przedstawionych w głównej publikacji z badania, opublikowanej po dacie złożenia wniosku, w piśmie dotyczącym niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych wnioskodawca został wezwany do wyjaśnienia źródła rozbieżności i sposobu uzyskania tych danych. W odpowiedzi wnioskodawca przekazał model z nowym zestawem danych dotyczących przeżycia i CR, deklarując ich zgodność z publikacją Richardson 2016. Uzyskane na podstawie nowych danych wyniki zostały przedstawione jako wyniki analizy podstawowej AE w poprzednich rozdziałach AWA. Wnioskodawca stwierdził również, iż pierwotne dane dotyczące przeżycia są zgodne z krzywą Kaplana-Meiera w analizie klinicznej złożonej do AWMSG (przekazanej do wglądu Agencji), natomiast dane dotyczące CR zostały opracowane przez autorów modelu korporacyjnego na podstawie raportu z badania klinicznego (ang. *Clinical Study Report*, CSR) Richardson 2016. Ponieważ ze względu na brak wglądu do pierwotnych danych (np. z CSR) analitycy Agencji nie są w stanie rozstrzygnąć, który zestaw danych jest bardziej wiarygodny, pierwotne wyniki AE postanowiono uwzględnić jako wariant analizy wrażliwości. Przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej AE przed uzupełnieniem względem wymagań minimalnych

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	DEF + BSC	BSC	DEF + BSC	BSC
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	
Efekt [LY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [LY]	■			
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■			

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	DEF + BSC	BSC	DEF + BSC	BSC
ICUR [zł/QALY]	234 169		228 085	

LY – lata życia; QALY – lata życia skorygowane o jakość

Uzyskane przy pierwotnych danych klinicznych wartości ICUR są wyższe o ok. 24% od wartości przedstawionych wraz z uzupełnieniami względem wymagań minimalnych.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną, które ze względu na brak dopłat świadczeniobiorcy do terapii są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W analizie skuteczności klinicznej przedstawiono nierandomizowane badanie Richardson 2016, w którym wykazano przewagę DEF nad BSC w zakresie przeżycia pacjentów i uzyskania przez nich całkowitej odpowiedzi na leczenie.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności, co jest zasadne, gdyż wnioskowana technologia wpływa przede wszystkim na przeżycie pacjentów, a efekty zdrowotne ujawniają się w całym okresie życia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Przeprowadzono prawidłowy przegląd użyteczności dla pacjentów z sVOD, jednak nie podjęto próby odnalezienia użyteczności stanu pacjentów w fazie „długoterminowej” modelu, przyjmując, że jest ona tożsama z użytecznością w populacji ogólnej.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i horyzont czasowy

W związku z wykazaną w badaniu Richardson 2016 różnicą między grupą leczoną defibrotidem a historyczną grupą kontrolną otrzymującą jedynie leczenie objawowe (BSC) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był odsetek żywych pacjentów 100 dni po HSCT, przeprowadzenie CUA jest zasadne. Zarazem z uwagi na fakt, iż było to badanie nierandomizowane, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji i kalkulacja ceny „progowej” leku polegać musi na zrównaniu kosztów jego stosowania z komparatorem, nie zaś na zrównaniu wartości ICUR z ustawowym progiem opłacalności.

Wybór dożywotniego horyzontu czasowego również jest właściwy, jako że efekty interwencji w postaci zwiększonego prawdopodobieństwa przeżycia w początkowej, „ostrej” fazie modelu ujawniają się w ciągu całego życia pacjenta, podczas gdy wszystkie koszty ponoszone są w ciągu pierwszych kilkudziesięciu dni. Tym samym zastosowanie krótszego horyzontu czasowego (co testowano w analizie wrażliwości wykonanej w ramach uzupełnień względem wymagań minimalnych) nie wpływa na koszty, lecz zaniża uzyskiwany efekt zdrowotny.

Ograniczenia założeń i struktury modelu

- Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości dla ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia, ani też dla założenia, że obserwowane w ostatnich tygodniach badania Richardson 2016 różnice hazardu pomiędzy porównywanymi ramionami będą utrzymywać się do 365. dnia. Brak opublikowanych danych dotyczących przeżycia pacjentów, u których wystąpiła sVOD (zarówno leczonych DEF, jak i BSC), po więcej niż 180 dniach od HSCT nie pozwala zweryfikować tego założenia, w związku z czym jego wpływ na wyniki analizy powinien zostać przetestowany, co analitycy Agencji uczynili w ramach obliczeń własnych.
- Model wnioskodawcy nie pozwala na powrót ze stanu CR do stanu sVOD, podczas gdy u części pacjentów w badaniu Richardson 2016 odpowiedź na leczenie nie była trwała. Zarazem utrata odpowiedzi na leczenie częściej występowała w grupie BSC, w związku z czym założenie wnioskodawcy prawdopodobnie nie wiąże się z zawyżeniem efektywności ocenianej interwencji.
- Wnioskodawca przyjmuje, iż użyteczność stanu zdrowia pacjentów po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie w 1. roku analizy oraz u wszystkich pacjentów, którzy przeżyli więcej niż rok od HSCT, jest taka sama jak w populacji ogólnej, co stanowi założenie optymistyczne. Wprawdzie 1 z ekspertów, z którymi kontaktowała się Agencja (), uznał takie założenie za właściwe, jednak nie znajduje ono uzasadnienia w danych literaturowych, m.in. z przeglądu systematycznego Pidala 2009, dotyczącego jakości życia pacjentów po allogenicznym HSCT. W badaniach włączonych do przeglądu odnotowywano istotnie statystycznie niższą jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z populacją ogólną w pomiarach dokonywanych od 6 miesięcy do 18 lat po przeszczepie. Z uwagi na fakt, iż prawdopodobieństwo uzyskania CR oraz długotrwałego przeżycia jest większe w grupie DEF + BSC niż BSC, zrównanie użyteczności u pacjentów w stanach CR i przeżycie z użytecznością w populacji ogólnej prawdopodobnie zawyża efekty zdrowotne ocenianej interwencji.
- Wnioskodawca zakłada, że po upływie 7 lat od przeszczepu prawdopodobieństwo zgonu pacjentów zrównuje się z prawdopodobieństwem dla populacji ogólnej. Jest to założenie wysoce optymistyczne i przeczą mu m.in. wyniki badań Ashton 2014 i Wingard 2011, dotyczące późnej śmiertelności odpowiednio wśród pacjentów po autologicznym i allogenicznym HSCT. Badanie Ashton 2014 opierało się na australijskim rejestrze pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych, zaś badanie Wingard 2011 – na międzynarodowym rejestrze CIBMTR. W obu badaniach obserwowano zwiększone ryzyko zgonu po więcej niż 10 latach od przeszczepu w porównaniu z populacją ogólną. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWMSG 2015, w analizie ekonomicznej przedłożonej agencji walijskiej wnioskodawca uwzględnił niższe prawdopodobieństwo zgonu w dalszych latach analizy, w tym dla lat > 10 po HSCT na podstawie przytoczonego badania Ashton 2014. Zdaniem analityków Agencji podejście takie byłoby właściwsze także w analizie przeprowadzonej dla warunków polskich,

w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne z wykorzystaniem danych z publikacji Ashton 2014.

- Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Prezesa NFZ wnioskowany program lekowy powinien być realizowany wyłącznie w warunkach intensywnej terapii, a świadczeniodawcy powinni mieć możliwość jego rozliczania jako świadczenia udzielanego wyłącznie w warunkach OAiIT (Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii) w sposób wskazany w Zarządzeniu Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Stoi to w sprzeczności z kalkulacjami kosztów hospitalizacji prowadzonej w ramach programu wykonanymi przez wnioskodawcę i oznaczałoby większe koszty prowadzenia leczenia pacjentów stosujących defibrotyd. Kwestia ta została omówiona w rozdziale 6. AWA.

Inne uwagi

- Prawdopodobieństwo założenia, iż jakość życia pacjentów z sVOD jest zbliżona do jakości życia pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby, została potwierdzona przez eksperta Agencji ([REDACTED]).
- Nie jest jasne, dlaczego w pierwszych latach fazy „długoterminowej” modelu uwzględniono prawdopodobieństwo przeżycia w postaci dopasowanej krzywej parametrycznej zamiast danych obserwowanych. Ze względu na wysoki stopień dopasowania krzywej parametrycznej nie wpływa to jednak na wyniki analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane dotyczące skuteczności w fazie „ostrej”

- W modelu dostarczonym wraz z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawca uwzględnił dane dotyczące kumulatywnego prawdopodobieństwa przeżycia i uzyskania CR z badania Richardson 2016. W momencie składania wniosku publikacja zawierająca jego ostateczne wyniki, w tym krzywe Kaplana-Meiera, nie była jeszcze dostępna, zaś wyniki tego badania zostały dostarczone Agencji w postaci analizy klinicznej złożonej do AWMSG, który to dokument przedstawiał jedynie krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia [REDACTED]. Jako pierwotne źródło danych klinicznych wskazano z kolei raport z badania klinicznego (CSR). Opublikowana w marcu 2016 r. publikacja Richardson 2016 przedstawia natomiast krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia odbiegającą nieznacznie od krzywej z analizy AWMSG i danych zawartych w modelu wnioskodawcy (zgodną za to z krzywymi przedstawionymi w EMA 2013 i FDA Medical Review 2016), a także krzywą przedstawiającą zależne od czasu prawdopodobieństwo uzyskania CR znacząco odbiegającą od danych uwzględnionych w modelu (w przypadku obu parametrów krzywe w publikacji obejmowały 100 dni po HSCT). W odpowiedzi na wezwanie do wyjaśnienia tej kwestii, przekazane wnioskodawcy wraz z uwagami dotyczącymi niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca dostarczył nowy model, w którym zastąpiono pierwotne dane danymi z publikacji Richardson 2016.

Wnioskodawca nie opisał, w jaki sposób pozyskano dane z publikacji Richardson 2016 (np. czy odczytano dane z wykresu, jakich użyto do tego narzędzi). Odwzorowanie danych w modelu nie jest dokładne (np. pierwszy spadek prawdopodobieństwa w modelu w grupie BSC występuje w 6. dniu, podczas gdy pierwsze zdarzenie w publikacji Richardson 2016 obserwowane jest ok. 12. dnia), a określenie sposobu pozyskania danych mogłoby wyjaśnić przyczyny rozbieżności.

Przed wszystkim jednak wnioskodawca nie wyjaśnił źródła rozbieżności między danymi uwzględnionymi pierwotnie a wprowadzonymi do nowego modelu. Nie ma podstaw, by dane w CSR (zadeklarowane źródło pierwotnego zestawu) różniły się od danych przekazanych agencjom rejestracyjnym (EMA, FDA) i ostatecznie opublikowanych. Największe różnice zaobserwowano w kumulatywnym prawdopodobieństwie uzyskania CR, co każe podejrzewać, iż metoda wyznaczania tego prawdopodobieństwa różniła się między oboma zestawami danych. Ponieważ wnioskodawca nie

wyjaśnił obserwowanych rozbieżności ani nie dostarczył Agencji danych pierwotnych pozwalających na weryfikację danych wprowadzonych do modelu, analitycy Agencji nie są w stanie ocenić ich wiarygodności. W niniejszej AWA przedstawiono zarówno wyniki otrzymane przy wykorzystaniu danych pierwotnych (jako wyniki analizy wrażliwości), jak i wyniki uzyskane na podstawie danych uzyskanych wraz z uzupełnieniem względem wymagań minimalnych (jako wynik analizy podstawowej).

Wątpliwości budzi także okres badania, dla którego uwzględniono dane dotyczące przeżycia – do [redacted] dnia w grupie DEF i do [redacted] dnia w grupie BSC, podczas gdy w badaniu obserwowano przeżycie pacjentów do 180 dni po HSCT. W okresie 100–180 dni po HSCT wystąpiło 6 zgonów w grupie DEF i 0 zgonów w grupie BSC (ostatni zgon w grupie kontrolnej wystąpił ok. 94. dnia). Nieuwzględnienie tego okresu prowadzi do przeszacowania różnic między interwencjami w cyklach > 100. fazy „ostrej” modelu.

- Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości dla wartości parametrów dotyczących przeżycia pacjentów w fazie „ostrej”. Dane kliniczne na temat przeżycia zostały zaczerpnięte z badania nierandomizowanego z historyczną grupą kontrolną o niewielkiej liczebności (Richardson 2016). W związku z tymi ograniczeniami metodologicznymi oszacowania uzyskane w badaniu obarczone są dużą niepewnością, zaś wyniki analizy są wrażliwe na zmiany w zakresie prawdopodobieństwa przeżycia w fazie „ostrej”. Świadczyć o tym mogą różnice w wartościach ICUR między oszacowaniami w analizie dołączonej do wniosku refundacyjnego a oszacowaniami przekazanymi wraz z uzupełnieniem wymagań minimalnych po wprowadzeniu nowych danych klinicznych. Rozbieżności między prawdopodobieństwami przeżycia w obu zestawach danych są niewielkie (np. w 100. dniu: [redacted] vs 38,59% dla DEF + BSC; [redacted] vs 25,31% dla BSC), a jednak przy wykorzystaniu pierwszego zestawu ICUR bez RSS wynosi 230 976 zł/QALY, zaś drugiego – 184 077 zł/QALY (obie wartości obliczono przy uwzględnieniu tych samych danych dotyczących CR).
- Uwzględnione w modelu średnia dawka DEF, średni czas trwania terapii DEF i średni czas do uzyskania CR z badania Richardson 2016 nie znajdują się w głównej publikacji z badania ani w dotyczących go materiałach przekazanych Agencji przez wnioskodawcę, w związku z czym nie jest możliwa ich weryfikacja. Publikacja i towarzyszące jej abstrakty przedstawiają jedynie wartości mediany tych parametrów. Można zauważyć, iż mediana dawki dobowej defibrotidu opisana w abstraktach Richardson 2009 i późniejszych (19 mg/kg) jest znacząco niższa niż mediana podana w raporcie FDA Medical Review 2016 (24,4 mg/kg), co budzi wątpliwości odnośnie metodyki wyznaczania tej wartości przez autorów publikacji, a w konsekwencji także co do dawki średniej przyjętej w analizie wnioskodawcy. Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości wnioskodawcy jest to parametr w istotny sposób wpływający na wyniki analizy.
- Przeżycie pacjentów w ciągu pierwszych 5 lat fazy „długoterminowej” pochodzi z danych międzynarodowych i może nie odpowiadać przeżyciu w warunkach polskich.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu tych samych danych. Stwierdzono, iż wewnętrzna nie wykazała błędów. Walidacja zewnętrzna i konwergencji nie była możliwa ze względu na brak odpowiednio badań obserwacyjnych porównujących ocenianą interwencję z komparatorem w ocenianej populacji oraz brak opublikowanych analiz ekonomicznych zgodnych z kryteriami włączenia do analizy.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza progowa zgodna z art. 13 ustawy o refundacji

Z uwagi na fakt, iż w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanych badań wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, analitycy Agencji wyznaczyli cenę zbytu netto opakowania preparatu Defitelio zgodną z art. 13 ustawy refundacji, tj. taką, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania komparatora. Cena ta wynosi:

- 797,40 zł bez uwzględnienia RSS;
- [] zł przy uwzględnieniu RSS.

Wszystkie koszty występujące w analizie ujawniają się w ciągu pierwszych 24 cykli modelu, w związku z czym pozostałe obliczenia własne Agencji (z wyjątkiem obliczeń uwzględniających dawkę defibrotidu zgodną z ChPL Defitelio), wpływające wyłącznie na dalsze cykle, nie zmieniają oszacowanych powyżej cen „progowych”.

Alternatywne przeżycie w fazie „długoterminowej” i użyteczności

Ze względu na zastrzeżenia analityków Agencji do założeń wnioskodawcy dotyczących prawdopodobieństwa zgonu pacjentów w fazie „długoterminowej” oraz wartości użyteczności w stanach CR fazy „ostrej” i przeżycie fazy „długoterminowej”, przeprowadzono obliczenia własne, w których oszacowano wartości powyższych parametrów na podstawie dostępnych danych literaturowych. Przedstawiono także wyniki przy uwzględnieniu dawkowania defibrotidu zgodnego z ChPL Defitelio.

Przeżycie

W publikacji Ashton 2014 podane zostały standaryzowane współczynniki umieralności (SMR, ang. *standardized mortality ratio*) osób po autologicznym HSCT dla okresów:

- 2–5 lat po HSCT (SMR = 17,85);
- 6–10 lat po HSCT (SMR = 10,17);
- ≥ 11 lat po HSCT (SMR = 5,91),

które wykorzystano do oszacowania przeżycia pacjentów w fazie „długoterminowej” modelu w latach 7–16 po HSCT. SMR dla lat ≥ 11 z publikacji nie zastosowano dla lat 17+ modelu, ponieważ górna granica okresu obserwacji w badaniu Ashton 2014 wynosiła 16 lat. W związku z tym dla lat 17+ pozostawiono wartości prawdopodobieństwa pochodzące z populacji ogólnej.

Użyteczności

W celu oszacowania względnej użyteczności stanu zdrowia pacjentów w fazie „długoterminowej” w odniesieniu do populacji ogólnej odczytano z włączonej do przeglądu Pidala 2009 publikacji Syrjala 2005 wyniki pomiaru jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 (Short Form (36)) u pacjentów 10 lat po HSCT oraz powiązanej pod względem wieku, płci i rasy grupy kontrolnej, a następnie dokonano ich konwersji na wartości użyteczności za pomocą algorytmu mapującego do indeksu EQ-5D opisanego w publikacji Ara 2008. Iloraz wartości użyteczności w grupie HSCT i kontrolnej (wynoszący 0,95) uwzględniono w modelu ekonomicznym jako współczynnik korygujący, przez który przemnożono wartości użyteczności dla populacji ogólnej.

Wyniki

Uzyskane w wyniku obliczeń własnych koszty obu interwencji nie różnią się od kosztów w analizie wnioskodawcy, zaś obserwowane wartości uzyskanych lat życia, QALY oraz ICUR przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki obliczeń własnych Agencji (AE)

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	DEF + BSC	BSC	DEF + BSC	BSC
Efekt [LY]	[]	[]	[]	[]
Efekt inkrementalny [LY]	[]			

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	DEF + BSC	BSC	DEF + BSC	BSC
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	210 244		204 778	

Otrzymane wartości ICUR są wyższe o 11,25% od wartości z analizy podstawowej wnioskodawcy. Zarazem wartości minimalna i maksymalna ICUR oszacowane przy wykorzystaniu scenariuszy analizy wrażliwości wnioskodawcy wyniosły odpowiednio 77 146 zł/QALY i 348 342 zł/QALY bez RSS oraz 70 113 zł/QALY i 339 443 zł/QALY z RSS.

Ograniczenia obliczeń własnych dotyczących przeżycia w fazie „długoterminowej” i użyteczności

- Wykorzystane wartości SMR dotyczą wyłącznie pacjentów po autologicznym HSCT. Uwzględnienie śmiertelności pacjentów po przeszczepie allogenicznym z publikacji Wingard 2011 nie było możliwe ze względu na formę ich prezentacji (brak wspólnego wyniku dla wszystkich pacjentów, wyniki w postaci wykresów, z których próba odczytania dokładnych wartości dla danego punktu czasowego mogłaby wiązać się z dużym błędem), jednak można zauważyć, iż przedstawiona w niej względna śmiertelność pacjentów w okresie 2–15 lat po HSCT (między innymi wśród pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną AML lub ALL) w porównaniu z populacją ogólną jest co najmniej tak samo wysoka, jak uwzględniona na podstawie publikacji Ashton 2014. Dane w publikacji Ashton 2014 zostały również wykorzystane przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej złożonej do AWMSG.
- Wartości użyteczności na podstawie publikacji Pidała 2009 uzyskano za pomocą algorytmu mapującego z SF-36 do indeksu EQ-5D, a nie bezpośrednio przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D, co wiąże się z ich ograniczoną wiarygodnością. Ponadto wartości te zostały uzyskane w pojedynczym pomiarze 10 lat po zabiegu transplantacji, co nie pozwala określić, jak jakość życia pacjentów zmieniała się w czasie.

Pomimo powyższych ograniczeń w opinii analityków Agencji uzyskane w ramach powyższych obliczeń własnych wyniki są bardziej wiarygodne od oszacowań wnioskodawcy w ramach analizy podstawowej. Dlatego też przyjęto je jako podstawę dla dalszych wariantów obliczeń opisanych poniżej.

Uwzględnienie dawkowania zgodnego z ChPL

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki uzyskane przy uwzględnieniu powyższych założeń i przyjęciu dawkowania zgodnego z ChPL Defitelio (25 mg/kg/dzień).

Tabela 31. Wyniki obliczeń własnych Agencji (AE) - dawkowanie zgodne z ChPL

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	DEF + BSC	BSC	DEF + BSC	BSC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]	325 067		316 747	

Otrzymane wartości ICUR są o 72% wyższe od wartości z analizy podstawowej wnioskodawcy.

Ekstrapolacja wyników Richardson 2016 do 180. dnia

Ze względu na brak danych literaturowych potwierdzających utrzymujący się wpływ DEF na śmiertelność pacjentów powyżej 180 dni (maksymalny punkt czasowy, dla którego raportowano przeżycie), przeprowadzono obliczenia, w których dla pierwszych 180 dni (ok. 6 miesięcy) uwzględniono prawdopodobieństwo przeżycia z modelu wnioskodawcy, natomiast dla pozostałego okresu fazy „ostrej” przyjęto prawdopodobieństwo na

podstawie CIBMTR 2014, które wnioskodawca przyjął dla pierwszych lat fazy „długoterminowej”. Tym samym przyjęto, iż po 180. dniu od HSCT nie występują różnice hazardu między ramionami analizy. Uzyskane wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Wyniki obliczeń własnych Agencji (AE) - ekstrapolacja przeżycia do 180. dni

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	DEF + BSC	BSC	DEF + BSC	BSC
Efekt [LY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [LY]	■			
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■			
ICUR [zł/QALY]	239 781		246 181	

Otrzymane wartości ICUR są wyższe o 30,26% od wartości z analizy podstawowej wnioskodawcy. Zarazem wartości minimalna i maksymalna ICUR oszacowane przy wykorzystaniu scenariuszy analizy wrażliwości wnioskodawcy wyniosły odpowiednio 84 478 zł/QALY i 407 884 zł/QALY bez RSS oraz 82 098 zł/QALY i 397 464 zł/QALY z RSS.

Uwzględnienie danych z Richardson 2016 do 180. dnia (brak ekstrapolacji)

W badaniu Richardson 2016 przeżycie pacjentów było obserwowane do 180. dnia po HSCT, przy czym po 100. dniu wystąpiło 6 zgonów w grupie DEF i 0 zgonów w grupie BSC. Wnioskodawca uwzględnił dane z badania do ■ dnia dla ramienia DEF i do ■ dla ramienia BSC, zaś przeżycie w kolejnych dniach uzyskano poprzez ekstrapolację. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia przy wykorzystaniu informacji z publikacji dla pełnego okresu obserwacji, tj. 180 dni, przyjmując stałą wartość kumulatywnego przeżycia w dniach ■–180 równą przeżyciu w dniu ■ dla DEF i w dniach ■–180 dla BSC równą przeżyciu w dniu 100. Dla dni 181-365 przyjęto zaś prawdopodobieństwo przeżycia z CIBMTR 2014, tak jak w wariancie obliczeń własnych opisanym powyżej, jako że ze względu na brak zdarzeń w ostatnich kilkudziesięciu dniach obserwacji badania klinicznego wiarygodna ekstrapolacja krzywych byłaby trudna do osiągnięcia, ponadto zaś brak jest dowodów wskazujących na utrzymywanie się efektu interwencji w okresie wykraczającym poza okres obserwacji badania klinicznego. Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Obliczenia własne Agencji (AE) - przeżycie na podstawie pełnego okresu obserwacji Richardson 2016

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	DEF + BSC	BSC	DEF + BSC	BSC
Efekt [LY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [LY]	■			
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■			
ICUR [zł/QALY]	290 896		283 333	

Otrzymane wartości ICUR są wyższe o 53,9% od wartości z analizy podstawowej wnioskodawcy. Zarazem wartości minimalna i maksymalna ICUR oszacowane przy wykorzystaniu scenariuszy analizy wrażliwości wnioskodawcy wyniosły odpowiednio 99 822 zł/QALY i 481 970 zł/QALY bez RSS oraz 97 009 zł/QALY i 469 657 zł/QALY z RSS.

Uwzględnienie danych z Richardson 2016 do 180. dnia i dawkowania zgodnego z ChPL

W tabeli poniżej przedstawiono opisany powyżej konserwatywny wariant obliczeń własnych Agencji przy przyjęciu dawkowania zgodnego z ChPL Defitelio.

Tabela 34. Obliczenia własne Agencji (AE) - przeżycie na podstawie pełnego okresu obserwacji Richardson 2016 i dawkowanie zgodne z ChPL

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	DEF + BSC	BSC	DEF + BSC	BSC
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	
ICUR [zł/QALY]	438 254		449 766	

Otrzymane wartości ICUR są 2,38 razy wyższe od wartości z analizy podstawowej wnioskodawcy.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę cechują się bardzo dużą niepewnością, wynikającą z szeregu ograniczeń. Dane dotyczące skuteczności klinicznej w początkowym okresie (fazie „ostrej”) modelu pochodzą z nierandomizowanego badania klinicznego z historyczną grupą kontrolną, a zatem cechującego się dosyć niską wiarygodnością. Grupa leczona BSC w tym badaniu liczyła jedynie 32 pacjentów, co dodatkowo ogranicza możliwość precyzyjnego oszacowania parametrów dotyczących przeżycia i uzyskania odpowiedzi na leczenie w ramieniu BSC analizy ekonomicznej. Wnioskodawca nie testował jednak niepewności parametrów dotyczących przeżycia w analizie wrażliwości. Na konieczność uwzględnienia tej niepewności dodatkowo wskazują różnice wyników w zależności od uwzględnionych danych klinicznych: na podstawie analizy klinicznej złożonej do AWMSG lub publikacji Richardson 2016. Mimo niewielkich różnic między estymatorem Kaplana-Meiera w obu źródłach, różnica ICUR wyniosła ok. 40 000 zł/QALY. Wnioskodawca nie uwzględnił też pełnego okresu obserwacji z badania (180 dni), ekstrapolując przeżycie zaobserwowane do ■ dnia w grupie DEF i do ■ dnia w grupie BSC na dalszy okres. Tym samym w grupie BSC ekstrapolowano krzywą przeżycia od momentu, w którym zaobserwowano ostatni zgon w badaniu, kiedy w grupie tej nie wystąpiły już dodatkowe zgony, zawyżając tym samym śmiertelność w tym ramieniu.

Wszystkie pozostałe parametry niekosztowe zostały oszacowane pośrednio ze względu na brak danych dla wnioskowanej populacji. Wnioskodawca przyjął przy tym założenia, które należy uznać za optymistyczne, takie jak prawdopodobieństwo zgonu w latach 7+ analizy i użyteczności stanu zdrowia od momentu uzyskania CR lub od początku 2. roku analizy takie same jak w populacji ogólnej. Mimo że parametry te są takie same dla obu analizowanych ramion, różnica między interwencjami w prawdopodobieństwie zgonu w początkowej fazie modelu sprawia, iż założenia te faworyzują wnioskowaną technologię; zarazem odnalezione dane literaturowe podają w wątpliwość zasadność ich przyjęcia.

Istotnym założeniem, dla którego wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia, jest też ekstrapolacja krzywych przeżycia i odpowiedzi na leczenie z badania Richardson 2016 na cały 1. rok analizy, co jest równoznaczne z przyjęciem założenia o utrzymującym się wpływie defibrotidu na śmiertelność w tym okresie. Dostępne dane literaturowe nie pozwalają na ocenę skutków zastosowania wnioskowanej interwencji powyżej 180. dnia po HSCT, czyli granicy okresu obserwacji w badaniu Richardson 2016. Różnice w odsetku żywych pacjentów w tym punkcie czasowym w badaniu klinicznym nie były istotne statystycznie, co wprawdzie może wynikać z niskiej mocy statystycznej badania (związanej z małą liczebnością grupy kontrolnej), jednak każde traktować założenie wnioskodawcy jako wysoce arbitralne.

W związku z powyższym analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych podjęli próbę korekty części założeń wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych literaturowych, pełnego okresu obserwacji w badaniu klinicznym, a także przy przyjęciu bardziej konserwatywnych założeń dotyczących długotrwałych różnic w śmiertelności między ramionami analizy. W ich wyniku uzyskano wartość ICUR wyższą o ponad 100 000

zł/QALY od oszacowań wnioskodawcy. Należy przy tym uwzględnić niepewność innych parametrów, testowaną przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości. Na szczególną uwagę zasługuje średnia dobową dawką defibrotidu, która w badaniu Richardson 2016 i analizie podstawowej wnioskodawcy ([REDACTED] mg/kg) była znacząco niższa niż określona w ChPL Defitelio i proponowanym programie lekowym (25 mg/kg). Dawka z ChPL jest natomiast tożsama z dawką maksymalną uwzględnioną w analizie wrażliwości wnioskodawcy; została ona też przyjęta w analizie podstawowej wpływu na budżet. Przyjęcie dawki określonej w ChPL znacząco wpływa na wyniki analizy i w wariantcie konserwatywnym opisanym w ramach obliczeń własnych Agencji prowadzi do wzrostu ICUR do 438 254 zł/QALY bez RSS i 378 047 zł/QALY z RSS.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Defitelio (defibrotyd) w ramach programu lekowego: Leczenie defibrotidem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10: K76.5).

Horyzont czasowy analizy

1 września 2016 r. - grudzień 2018 r. (2 lata i 4 miesiące).

Perspektywa

Przeprowadzono analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, ze względu na sposób finansowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego.

Porównywane scenariusze

Scenariusz „istniejący”

Zakłada brak refundacji produktu leczniczego Defitelio.

Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją produktu leczniczego Defitelio od 1 września 2016 r. w ramach programu lekowego. W nowym scenariuszu lek utworzy nową, odrębną grupę limitową i będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty produktu leczniczego Defitelio, koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia defibrotidem ponoszone w ramach programu lekowego, koszty najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC), zawierające się w kosztach hospitalizacji związanej z leczeniem VOD występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Współczynnik *compliance*

W BIA wnioskodawcy przyjęto, iż współczynnik *compliance* wynosi 100%.

Warianty analizy

Oprócz wariantu podstawowego przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych. W ramach scenariusza minimalnego uwzględniono średnią dobową dawkę defibrotidu zaczerpniętą z badania Richardson 2016, natomiast w scenariuszu maksymalnym uwzględniono maksymalną wielkość populacji chorych z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby, która występuje po HSCT (wielkość populacji według opinii eksperta wnioskodawcy).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Dane dotyczące rocznej liczebności populacji, w której produkt leczniczy Defitelio jest obecnie stosowany, zostały dostarczone przez wnioskodawcę.

Populację wnioskowaną stanowią osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku powyżej 1. miesiąca życia z zespołem niewydolności zatokowej wątroby występującej po HSCT. W celu oszacowania liczebności populacji wnioskodawca dokonał prognozy liczby auto-HSCT i allo-HSCT w Polsce na lata 2015–2018 na podstawie danych Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” w zakresie liczby wykonanych przeszczepów w latach 2012–2014. Oszacowań dokonano przy wykorzystaniu logarytmicznej linii trendu dla wyznaczenia liczby auto-HSCT i liniowej linii trendu dla wyznaczenia liczby allo-HSCT. W celu określenia prognozowanej liczby przeszczepień wykonanych w populacji pediatrycznej i populacji osób dorosłych w latach 2015–2018 skalkulowano uśredniony procentowy udział auto-HSCT i allo-HSCT w tych populacjach w latach 2012–2014. Odsetek pacjentów z VOD w populacji pacjentów po auto-HSCT i allo-HSCT zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Coppel 2010. Ostatecznie oszacowania populacji dzieci i dorosłych z ciężką postacią VOD występującą po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (auto- i allo-HSCT) dokonano w oparciu o prognozowaną na lata 2015–2018 liczbę auto- i allo-HSCT w Polsce, dane dot. zapadalności na VOD (Coppel 2010) oraz wyznaczoną w oparciu o dane z retrospektywnego badania Carreras 2011 częstość występowania ciężkiej postaci VOD, wynoszącą 32,48%. Wnioskodawca zaznaczył, iż powyższe prognozy zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Przyjęto, iż w scenariuszu „istniejącym” brak jest refundacji produktu leczniczego Defitelio. Obecnie 100% pacjentów objętych jest BSC. Natomiast w scenariuszu „nowym” przyjęto, iż defibrotyd w połączeniu z BSC osiągnie 100% udział w rynku refundowanych technologii medycznych. Biorąc pod uwagę, iż prognozowany przez wnioskodawcę termin wprowadzenia programu lekowego dla defibrotydu to 1 września 2016 r., przyjęty przez wnioskodawcę poziom udziału w rynku w tym roku wynosi 33% pacjentów.

Koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględniono koszty bezpośrednie produktu leczniczego Defitelio (dobowa dawka 25 mg/kg masy ciała pacjenta). Masy ciała pacjentów pediatrycznych i dorosłych, na podstawie których obliczono koszty dobowej dawki defibrotydu w analizie podstawowej, wyznaczono w oparciu o dane GUS. Do obliczenia całkowitego kosztu terapii z udziałem defibrotydu przypadającego na jednego pacjenta wykorzystano informacje o średnim czasie stosowania defibrotydu wyznaczonym w badaniu Richardson 2016 – [redacted] dni.

Na podstawie wyników badania Richardson 2016 i obliczonego na podstawie aktualnej Statystyki JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów) za rok 2014 średniego czasu hospitalizacji związanej z HSCT obliczono czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem VOD. Średni czas dodatkowej hospitalizacji dla BSC wyniósł [redacted] dni, natomiast dla DEF + BSC – [redacted] dni.

Kalkulacji kosztów dokonano odrębnie dla:

- pacjentów z wczesną postacią ciężkiej VOD, która pojawiła się do 30 doby po przeszczepie.

Koszty najlepszego możliwego leczenia objawowego BSC wnioskodawca oszacował na podstawie otrzymanych opinii ekspertów klinicznych oraz w oparciu o akty prawne: w zakresie kosztów przebywania pacjenta na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT) i w oddziale transplantologii - Zarządzenie Prezesa NFZ nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 r. Udział czasu pobytu w konkretnym oddziale oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Dla pacjentów przebywających w OAIIT wnioskodawca przyjął na podstawie opinii ekspertów średnią liczbę punktów wg skali TISS – 28 (Terapeutyczna Skala Interwencji Medycznych) wynoszącą 37 pkt. Przyjęto, iż część pacjentów leczona jest wyłącznie w oddziale transplantologii, natomiast hospitalizacja taka rozliczana jest jako dodatkowe osobodni ponad ryczałt finansowany grupą S21, S22 lub S23². Uwzględniając czas hospitalizacji pacjenta po HSCT oraz średni koszt hospitalizacji związanej z leczeniem wczesnej postaci ciężkiej VOD wyznaczono przypadający na pacjenta koszt hospitalizacji zależny od zastosowanej opcji leczenia (BSC lub BSC + defibrotyd).

² S21 – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, S22 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA oraz S23 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego

- pacjentów z późną postacią ciężkiej VOD, która pojawiła się po 30 dobie od przeszczepienia przed opuszczeniem szpitala

Zgodnie z opinią ekspertów wnioskodawca przyjął, iż hospitalizację związaną z leczeniem pacjentów z postacią późną ciężkiej VOD rozlicza się jako dodatkowe osobodni ponad ryczałt finansowany grupą S21, S22, S23, osobodni leczenia w OAiIT oraz jako świadczenie – powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni. Wyceny punktowej powyższych świadczeń dokonano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 r. Procentowy odsetek hospitalizacji w różnych oddziałach skalkulowano jako średnie odsetki podane przez ekspertów wnioskodawcy. Wyniki podano jako średni ważony koszt osobodnia/świadczenia w ramach hospitalizacji pacjenta. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem późnej ciężkiej VOD, która pojawiła się przed opuszczeniem szpitala przez pacjenta po HSCT w zależności od zastosowanego u niego leczenia obliczono przy uwzględnieniu czasu hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem późnej postaci VOD oraz średniego kosztu osobodnia/ świadczenia w ramach hospitalizacji.

- pacjentów z późną postacią ciężkiej VOD, która pojawiła się po 30 dobie od przeszczepienia po opuszczeniu szpitala.

Na podstawie opinii ekspertów wnioskodawca przyjął, iż pacjenci, u których zdiagnozowano VOD po zakończeniu hospitalizacji leczeni są w ramach świadczenia powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni. Wyceny punktowej powyższego świadczenia dokonano na podstawie katalogu świadczeń odrębnych (załącznik nr 2 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 r.).

W każdym przypadku średnią cenę za punkt w leczeniu szpitalnym przyjęto za równą 52 PLN.

Koszt BSC wyznaczono na podstawie informacji o średnich odsetkach pacjentów uzyskanych od ekspertów wnioskodawcy oraz oszacowanego średniego ważonego kosztu hospitalizacji w zależności od zastosowanej opcji leczenia (obliczony na podstawie wyżej opisanych kosztów hospitalizacji pacjentów z wczesną i późną postacią ciężkiego VOD).

Uwzględniono również koszty związane z prowadzeniem programu lekowego, tj.: koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego oraz koszty monitorowania leczenia z udziałem defibrotidu w ramach programu (obliczone na podstawie załączników 5a i 7 do Zarządzenia Nr 9/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz liczby i wartości kontraktów zawartych w 2015 r. przez wszystkie oddziały NFZ w zakresie ambulatoryjna opieka specjalistyczna - transplantologia).

Dane dotyczące zużycia zasobów podano w postaci liczby zużytych opakowań produktu leczniczego Defitelio dla każdego z poszczególnych lat analizy.

Warianty analizy

W AWB wnioskodawca przedstawił jedynie dwa warianty analizy wrażliwości. W scenariuszu minimalnym uwzględniono dobową dawkę defibrotidu, wyznaczoną w badaniu Richardson 2016, wynoszącą [redacted] mg/kg m.c. Ponieważ w badaniu tym początkowo wszyscy pacjenci otrzymywali defibrotyd w dawce zgodnej z ChPL (25 mg/kg m.c.), zdaniem wnioskodawcy niższa średnia dawka wynika z przerwania leczenia lub śmiertelności chorych. Przyjęcie tej dawki w analizie pozwala na uwzględnienie powyższych parametrów w oszacowaniach wnioskodawcy. W wariantie maksymalnym uwzględniono natomiast liczebność populacji wskazaną przez jednego eksperta wnioskodawcy jako „prawidłową, choć nie najlepszą”. Uwzględniona w scenariuszu maksymalnym populacja w kolejnych latach wyniosła odpowiednio: [redacted] osób z ciężką VOD po HSCT.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Gr. wiekowa	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku * oraz pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym [liczba pacjentów]** [‡]	Dzieci	8	9	9
	Dorośli	48	51	54
	Ogółem	56	59	63
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana [liczba pacjentów]**	Dzieci	-	-	-
	Dorośli	-	-	-
	Ogółem	-	-	-

* Wnioskodawca nie podał wartości min. i maks. oszacowań.

** Według danych przedstawionych przez wnioskodawcę w 2014 r. w Polsce produkt leczniczy Defitelio został zastosowany u 11 pacjentów (10 pacjentów pediatrycznych i 1 osoby dorosłej). NFZ nie poniósł kosztów zastosowanych interwencji.

[‡] Wnioskodawca wskazał, iż populacja pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującą po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych w latach 2015–2018 stanowi zarówno populację wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana, jak i populację docelową, wskazaną we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Defitelio.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	0	0	0	0	0	0
Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego [PLN]	0	0	0	0	0	0
Koszty BSC [PLN]	1 391 215	1 482 219	1 573 209	1 391 215	1 482 219	1 573 209
Koszty sumaryczne [PLN]	1 391 215	1 482 219	1 573 209	1 391 215	1 482 219	1 573 209
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]						
Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego [PLN]						
Koszty BSC [PLN]						
Koszty sumaryczne [PLN]	8 798 540	25 126 667	26 639 909	8 609 086	24 521 905	25 998 749
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]						
Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego [PLN]						
Koszty BSC [PLN]						
Koszty sumaryczne [PLN]	7 407 325	23 644 449	25 066 700	7 217 872	23 039 686	24 425 540

BSC – leczenie objawowe

Analiza wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu Defitelio wynoszący od ok. 7,5 mln PLN w I roku refundacji do ok. 25 mln PLN w III roku refundacji. Przy uwzględnieniu proponowanego RSS koszty te w porównaniu z kosztami bez RSS są mniejsze o ok. 0,2 mln PLN w pierwszym roku refundacji do 0,6 mln PLN w II i III roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Okres analizowany obejmuje 4 miesiące 2016 r. (od 1 września 2016 r.) i 2 pełne lata (2017 i 2018 r.). W uzasadnieniu wnioskodawca wskazał, iż uwzględnienie w analizie pełnych lat kalendarzowych pozwala na oszacowanie wpływu na budżet w rocznych jednostkach czasu, w których płatnik publiczny tworzy budżet wydatków.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	Założenia dotyczące finansowania świadczeń są zgodne z obowiązującymi zarządzeniami Prezesa NFZ. Niemniej jednak w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości rozliczania świadczeń realizowanych na rzecz wnioskowanej populacji produktem 5.52.01.0001494 powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni, którego wartość punktowa wynosi 43. Jest to produkt rozliczeniowy wskazany w danych przekazanych przez NFZ, którym rozliczono świadczenie zrealizowane na rzecz jednego z pacjentów z rozpoznaniem K76.5. Jednoznaczna ocena prawidłowości założeń nie jest jednak możliwa ze względu na znikomą sprawozdawczość rozpoznania K76.5. Należy również wskazać, iż w chwili obecnej zgodnie z katalogiem świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe), wartość punktowa hospitalizacji związanej z wykonaniem programu u osób dorosłych wynosi 9 pkt, natomiast u dzieci 10 pkt za osobodzień. Koszty hospitalizacji rozliczanej w ramach powyższego katalogu są znacznie niższe niż koszty oszacowane przez wnioskodawcę. Co więcej należy zwrócić uwagę na brak możliwości sumowania świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych ze świadczeniami rozliczanymi w ramach załączn ka 1a (katalog grup) do zarządzenia nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Oznacza to np.: brak możliwości sumowania kosztów związanych z realizacją programu z kosztami związanym z rozliczaniem grup S21, S22, S23.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Lek Defitelio według wnioskodawcy przejmie 100% rynku. W chwili obecnej pacjenci objęci są jedynie BSC.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?		
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie jest możliwe wnioskowanie na podstawie danych NFZ, gdyż obecnie nie funkcjonuje żaden program lekowy dedykowany pacjentom z VOD. Dane przedstawione przez NFZ nie pozwalają na określenie liczebności populacji z wnioskowanym rozpoznaniem oraz nie pozwalają na wysnucie wniosków o przyszłej sprzedaży leku ze względu na znikomą liczbę sprawozdanych rozpoznań K76.5.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Oszacowana w analizie wnioskodawcy liczba zużytych opakowań produktu leczniczego Defitelio w przypadku braku możliwości dzielenia fiołki pomiędzy pacjentów jest wyższa dla lat 2017–2018, niż liczba opakowań, którą wnioskodawca zobowiązał się dostarczać w każdym roku. Natomiast w przypadku możliwości dzielenia fiołek pomiędzy pacjentów i bez możliwości dzielenia pomiędzy podaniami ich zużycie w kolejnych latach będzie niższe i jedynie w III roku może być nieznacznie wyższe niż liczba opakowań, do których dostaw zobowiązał się wnioskodawca. Zdaniem analityków Agencji, ze względu na rzadkość stanu klinicznego i małe prawdopodobieństwo wystąpienia VOD w tym samym czasie u więcej niż jednego chorego w tym samym podmiocie leczniczym, najbardziej prawdopodobnym scenariuszem jest możliwość dzielenia fiołek leku pomiędzy podania, a nie między pacjentów (aczkolwiek istnieje możliwość dzielenia zawartości opakowania pomiędzy pacjentów). Według obliczeń własnych analityków Agencji, uwzględniających powyższe założenia liczba opakowań leku, które wnioskodawca powinien dostarczyć rocznie w latach 2016–2018 powinna wynosić odpowiednio 402, 1283 i 1361. Wnioskodawca nie przedstawił takiego scenariusza, pomimo iż zgodnie z informacją uzyskaną od eksperta Agencji dzielenie fiołek pomiędzy podaniami jest praktykowane. Niemniej jednak należy wskazać, iż proponowana przez wnioskodawcę wie kość dostaw przy przyjętych założeniach jest spójna z danymi z wniosku. Jedynie w III roku refundacji, w przypadku kontynuacji finansowania leku, dostawy mogą okazać się zbyt małe.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Kwestia ta została omówiona w rozdz. 3.1.2 AWA Wnioskowane warunki objęcia refundacją.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Kwestia ta została omówiona w rozdz. 3.1.2 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizowano warianty skrajne polegające na przyjęciu średniej dobowej dawki defibrotyny zaczerpniętej z badania klinicznego Richardson 2016 (scenariusz minimalny) oraz uwzględnieniu alternatywnego oszacowania wielkości populacji (scenariusz maksymalny).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

- W analizie wnioskodawcy wskazano, iż oszacowana populacja pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującą po HSCT stanowi zarówno populację wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, jak i populację docelową, wskazaną we wniosku o objęcie refundacją. Zdaniem analityków Agencji podejście takie jest słuszne ze względu na wskazania do stosowania leku Defitelio określone w ChPL oraz zapisy programu lekowego, które wymieniają jedynie pacjentów z ciężką postacią VOD. Niemniej jednak ekspert Agencji wskazał, iż istnieje możliwość zastosowania wnioskowanego leku w populacji szerszej, obejmującej do 202 pacjentów z rozpoznaniem VOD.

Komentarz Agencji dotyczący proponowanego RSS



Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- Liczebność populacji wskazanej we wniosku wynosi od 56 do 63 osób leczonych w kolejnych latach. Oszacowań dokonano częściowo na podstawie publikacji zagranicznych; wnioskodawca wskazał, iż oszacowania te zostały zweryfikowane przez ekspertów medycznych w dziedzinie transplantologii. Zgodnie z opinią [redacted] szacunkowa liczba pacjentów spełniających kryteria VOD wynosi 47–202 pacjentów, w tym z postacią ciężką: 18–67. Ekspert ów zaznaczył, iż rzeczywista liczba pacjentów może być niższa, ze względu na to, iż coraz częściej stosuje się metodę przeszczepiania ze zredukowaną toksycznością. W analizie wnioskodawcy nie podano jednak wartości min. i maks. dla liczebności populacji wskazanej we wniosku. Nie testowano również wariantu minimalnego, który uwzględniałby mniej liczną populację docelową.
- Wątpliwości budzi wyznaczenie średniej masy ciała pacjentów z VOD po HSCT na podstawie danych GUS (Główny Urząd Statystyczny) dotyczących stanu zdrowia ludności Polski w 2009 r. Według publikacji Krawczyk 2013 pacjenci poddani HSCT stanowią grupę, w której istnieje ryzyko zaburzeń stanu odżywienia. Również Martin-Salces 2008 wskazał, iż wszyscy pacjenci poddawani procedurze HSCT mają zwiększone ryzyko niedożywienia zarówno w fazie przed przeszczepem, jak i po nim. Biorąc pod uwagę powyższe należy przypuszczać, iż masa ciała pacjentów dorosłych i dzieci po HSCT może być niższa niż masa ciała w populacji ogólnej. Tym samym oszacowania kosztów terapii lekiem Defitelio na podstawie dawek dostosowanych do średniej masy ciała w populacji ogólnej może wpływać na zawyżenie kosztów terapii tym lekiem.

Brak dokładnych danych dotyczących masy ciała pacjentów z ciężką VOD uniemożliwia przeprowadzenie obliczeń własnych w tym zakresie.

- Wnioskodawca wskazał, iż dane dotyczące czasu do całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) w ramieniu defibrotyny w połączeniu z BSC ([redacted]) i w ramieniu BSC ([redacted]) pochodzą z badania Richardson 2016. Wnioskodawca wskazał, iż zaczerpnął dane z wcześniejszych publikacji (3 abstraktów oraz analizy klinicznej złożonej do agencji walijskiej) dotyczących tego badania. Jednakże w publikacjach dostarczonych przez wnioskodawcę brak jest danych, na które powołuje się w analizie, co uniemożliwia weryfikację ww. założeń i tym samym stanowi ograniczenie wiarygodności AWB. Należy jednocześnie zauważyć, iż w publikacji Richardson 2016 (publikacja przekazana przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz w związku z niespełnianiem wymagań minimalnych) podana mediana czasu do wystąpienia CR od HSCT wynosiła 34,5 dnia w ramieniu defibrotyny + BSC oraz 39,5 dnia w ramieniu BSC. Dane te nie odzwierciedlają w pełni czasu hospitalizacji pacjentów leczonych BSC i defibrotyną + BSC, gdyż dotyczą jedynie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Biorąc pod uwagę dużą śmiertelność w populacji wskazanej we wniosku, założenia dotyczące czasu

hospitalizacji prowadzą do przeszacowania długości hospitalizacji w ramieniu BSC, ze względu na dużą, dochodzącą do 90%, śmiertelność w tej populacji, a tym samym zawyżenie kosztów w ramieniu komparatora. Wprawdzie 2 ekspertów wnioskodawcy wskazuje, iż okres leczenia z udziałem najlepszego możliwego leczenia objawowego wynosi [redacted]. Jednak w opinii trzeciego eksperta czas ten jest trudny do określenia ze względu na wysoką śmiertelność w ciężkiej postaci VOD leczonej BSC.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż leczenie pacjentów z VOD bez względu na moment wystąpienia objawów trwa minimum 21 dni, w czasie których wymagają oni hospitalizacji związanej z koniecznością podawania leku, stąd nawet w przypadku wcześniejszego wystąpienia odpowiedzi na leczenie, jest ono kontynuowane.

- Informacje przekazane w piśmie NFZ dotyczące rodzaju hospitalizacji pacjentów włączonych do programu stoją w sprzeczności z kalkulacjami kosztów hospitalizacji prowadzonej w ramach programu wykonanymi przez wnioskodawcę. NFZ wskazał, iż *populacja pacjentów, którzy byliby kwalifikowani do leczenia w ramach przedmiotowego programu wymaga długotrwałej min. 21 dniowej hospitalizacji w warunkach intensywnej terapii, powiązanej z koniecznością 4- krotnego podawania w ciągu doby (przez wykwalifikowany personel) leku Defitelio (defibrotidum), w formie 2 godzinnych infuzji dożylnych. W związku z powyższym, świadczeniodawcy powinni mieć możliwość rozliczenia realizacji przedmiotowego świadczenia, jako udzielonego wyłącznie w warunkach OAIIT, w sposób wskazany w Zarządzeniu Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.*

Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia poinformował, iż w celu ewentualnego umożliwienia finansowania realizacji przedmiotowego świadczenia, w wyżej opisany sposób, niezbędnym byłoby dokonanie uzupełnienia w kolumnie „Uwagi” Katalogu świadczeń do sumowania (stanowiącego załącznik nr 1 c do przedmiotowego zarządzenia), wykazu substancji możliwych do rozliczenia w ramach świadczenia gwarantowanego: 5.53.01.0001436 Produkt leczniczy niezawarty w kosztach świadczenia, o produkt leczniczy defibrotidum.

Należy wskazać, iż proponowany przez Prezesa NFZ sposób rozliczania kosztów hospitalizacji pacjentów przyjmujących defibrotyd, wpłynie na wzrost kosztów prowadzenia BSC w tej grupie pacjentów.

Sposób hospitalizacji pacjentów w programie proponowanym przez NFZ budzi wątpliwości, biorąc pod uwagę opinie ekspertów wnioskodawcy wskazujące na możliwość hospitalizacji pacjentów również w oddziale transplantologii lub jako kontynuacji hospitalizacji związanej z wykonaniem przeszczepienia. Hospitalizacja pacjenta, u którego wystąpiła odpowiedź na leczenie w warunkach OAIIT przez cały okres prowadzonego leczenia może zostać uznana za sprzeczną z zasadą gospodarności.

- Należy również zwrócić uwagę, iż w analizie wnioskodawcy dodatkowy czas hospitalizacji związanej z leczeniem ciężkiej postaci VOD obliczony został jako różnica średniego czasu do CR i średniego czasu hospitalizacji związanej z HSCT, wynoszącego 31,51 dni. Obliczenie dodatkowego czasu hospitalizacji i związanych z nią kosztów na podstawie średniego czasu hospitalizacji jest postępowaniem błędnym, gdyż zgodnie z załącznikiem nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 r. liczba dni pobytu finansowana grupami: S21 – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, S22 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA oraz S23 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego wynosi 30 dni. Stąd dodatkowe dni hospitalizacji powinny być liczone od 31. dnia.
- Wnioskodawca określając koszty hospitalizacji pacjenta z wczesną ciężką postacią VOD dokonał obliczeń dodatkowych kosztów wynikających z pobytu pacjenta w OAIIT i oddziale transplantologii ponad średni ważony czas hospitalizacji związanej z HSCT. Tymczasem wszyscy eksperci wnioskodawcy wskazali, iż leczenie szpitalne wczesnej postaci VOD odbywa się w ramach JGP obejmujących HSCT (S21, S22, S23). Tym samym koszty BSC względem opinii ekspertów wnioskodawcy zostały zawyżone.

- W oszacowaniach dotyczących kosztów hospitalizacji pacjentów na OAiT wnioskodawca rzekomo opierając się na danych pochodzących z opinii ekspertów przyjmuje średnią liczbę punktów wg skali TISS-28 wynoszącą 37 pkt. Tymczasem w opiniach ekspertów (w zakresie hospitalizacji osób dorosłych), które zostały przekazane przez firmę jako uzupełnienie w związku z niespełnianiem wymagań minimalnych, jeden ekspert wskazał, iż „TISS-28 dotyczy chorych wymagających wentylacji zastępczej (29 pkt lub więcej)”. Według innego eksperta pacjenci przebywający na oddziale uzyskują średnią punktację według TISS-28 równą 20. W przypadku dzieci żaden ekspert nie wskazał punktacji. Zdaniem analityków Agencji, uwzględniając 2 opinie ekspertów, prawidłowa punktacja według skali TISS-28 powinna wynosić 24,5 pkt. Brak jest możliwości wyznaczenia górnej granicy uzyskiwanej punktacji ze względu na brak precyzyjnych informacji przekazanych przez jednego z ekspertów.
- Średnie koszty hospitalizacji związanej z leczeniem wczesnej VOD po HSCT oraz późnej VOD, która pojawiła się przed opuszczeniem szpitala przez pacjenta po HSCT znaczenie przekraczają kwotę środków finansowych, które szpital otrzymuje w związku z prowadzeniem programu lekowego za hospitalizację związaną z realizacją programu zgodnie z zał. 1 do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (z późn. zm.). Zgodnie z zarządzeniem świadczeniodawca w związku z realizacją programu otrzymuje 468 PLN za osobodzień pacjenta dorosłego oraz 520 PLN za osobodzień pacjenta pediatrycznego. Przykładowo według oszacowań wnioskodawcy średni koszt osobodnia hospitalizacji pacjenta z wczesną postacią VOD w przypadku dzieci wynosi 911,47 PLN, natomiast w przypadku pacjentów dorosłych koszt osobodnia wynosi 832,47 PLN.
- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych ze specjalistyczną opieką ambulatoryjną nad pacjentami po przeszczepie, którzy przeżyli dzięki zastosowaniu defibrotynu.
- W analizie wrażliwości w wariantcie minimalnym, uwzględniającym mniejszą dobową dawkę leku zgodnie z publikacją Richardson 2016, wynikającą zdaniem wnioskodawcy z utraty pacjentów z badania i śmiertelności, w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono zmniejszenia kosztów BSC i monitorowania leczenia w stosunku do scenariusza podstawowego.

Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do pozostałych elementów analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości BIA

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]					
	I rok bez RSS	I rok z RSS	II rok bez RSS	II rok z RSS	III rok bez RSS	III rok z RSS
Wariant podstawowy						
Koszty inkrementalne [PLN]	7 407 325	7 217 872	23 644 449	23 039 686	25 066 700	24 425 540
Wariant minimalny						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]						
Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego [PLN]						
Koszty BSC [PLN]						
Koszty sumaryczne [PLN]						
Koszty inkrementalne [PLN]	4 792 869	4 668 414	15 298 718	14 901 438	16 218 684	15 797 493
Wariant maksymalny						

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]					
	I rok bez RSS	I rok z RSS	II rok bez RSS	II rok z RSS	III rok bez RSS	III rok z RSS
Koszty wnioskowanego leku [PLN]						
Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego [PLN]						
Koszty BSC [PLN]						
Koszty sumaryczne [PLN]						
Koszty inkrementalne [PLN]	10 111 678	9 853 168	32 667 763	31 832 595	35 179 875	34 280 484

Koszty inkrementalne oszacowane w wariantach minimalnym są niższe od wyników wariantu podstawowego o 2,6 mln – 8,8 mln PLN w poszczególnych latach analizy, natomiast w wariantach maksymalnym są one większe o 2,7 mln – 10,1 mln PLN.

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu ryzyka oszczędność płatnika w scenariuszu minimalnym będą wyższe od ok. 124 tys. PLN w I roku refundacji do ok. 421 tys. PLN w III roku refundacji.

Natomiast w scenariuszu maksymalnym oszczędności wynikające z zastosowania RSS wzrosną od ok. 259 tys. PLN do ok. 899 tys. PLN w kolejnych latach.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała liczne ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Niemniej jednak analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych dotyczących kosztów leku Defitelio ze względu na niepewność wielu parametrów, np.: nie odnaleziono danych dotyczących średniej masy ciała w populacji po HSCT, co uniemożliwia obliczenie średniej dobowej dawki leku wykorzystywanej przez pacjenta. W zakresie kosztów BSC obliczonych w AWB wnioskodawcy dodatkowy czas hospitalizacji wydaje się nie odzwierciedlać rzeczywistego czasu hospitalizacji, gdyż nie uwzględnia całej populacji chorych, a jedynie pacjentów, u których nastąpił CR.

Szczegółowe ograniczenia analizy wnioskodawcy zostały omówione w rozdziale 6.3.1.

W związku z informacją zawartą w piśmie NFZ, iż pacjenci przyjmujący Defitelio będą hospitalizowani w warunkach intensywnej terapii (według wariantu podstawowego wnioskodawcy hospitalizacja pacjentów z VOD obejmuje m.in. hospitalizację w ramach grup S21, S22, S23, hospitalizację na oddziale transplantologii, hospitalizację w OAiIT), czyli na oddziałach OAiIT przez cały okres trwania terapii Defitelio, czyli co najmniej 21 dni, analitycy Agencji przeprowadzili porównanie średnich kosztów BSC związanych z leczeniem wczesnej i późnej postaci VOD wskazanych przez wnioskodawcę i oszacowanych przez analityków Agencji kosztów BSC stosowanej u pacjentów przyjmujących DEF, uwzględniających propozycję NFZ (21 dni terapii na oddziale OAiIT). Należy zaznaczyć, iż oszacowania te uwzględniają jedynie fakt, iż wszyscy pacjenci, którzy przyjmują lek Defitelio 100% czasu będą przebywali w oddziale intensywnej terapii. W założeniu przyjęto punktację w skali TISS wskazaną przez wnioskodawcę. Nie zmieniono również założeń wnioskodawcy dotyczących BSC stosowanego u pacjentów nieprzyjmujących leku Defitelio.

Tabela 39. Średni koszt hospitalizacji w PLN związanej z leczeniem VOD, z uwzględnieniem propozycji NFZ, dotyczącej hospitalizacji podczas podawania Defibrotidu

Populacja	Scenariusz istniejący/nowy	Koszt hospitalizacji według wnioskodawcy (PLN)	Koszt hospitalizacji – obliczenia Agencji (PLN)
Wczesna postać VOD			

Populacja	Scenariusz istniejący/nowy	Koszt hospitalizacji według wnioskodawcy (PLN)	Koszt hospitalizacji – obliczenia Agencji (PLN)
Dzieci	DEF + BSC	13 480,83	53 191,32
	BSC	27 790,89	
Dorośli	DEF + BSC	12 312,45	47 502,00
	BSC	25 382,26	
Późna postać VOD/ przed opuszczeniem szpitala			
Dzieci	DEF + BSC	12 508,87	53 191,32
	BSC	23 833,15	
Dorośli	DEF + BSC	10 218,04	47 502,00
	BSC	16 830,88	
Późna postać VOD/ po opuszczeniu szpitala			
Dzieci	DEF + BSC	6 136,00	53 191,32
	BSC	6 136,00	
Dorośli	DEF + BSC	6 136,00	47 502,00
	BSC	6 136,00	

Przyjmując założenia NFZ, koszt hospitalizacji pacjenta dorosłego w OAiT przez 21 dni wyniosą 47 502 PLN, natomiast w przypadku populacji pediatrycznej koszty te będą wynosiły 53 191,32 PLN bez względu na moment zdiagnozowania ciężkiej postaci VOD. Koszty te są znacznie wyższe od kosztów zarówno samej BSC, jak i BSC prowadzonej podczas podawania leku Defitelio przedstawionych w analizie wnioskodawcy.

Należy zaznaczyć, iż powyższe oszacowanie charakteryzuje się licznymi ograniczeniami, chociażby brakiem uwzględnienia najprawdopodobniej krótszego średniego czasu hospitalizacji pacjentów zależnego od wysokiej śmiertelności oraz poprawy lub pogorszenia stanu zdrowia pacjentów, co warunkuje wartość punktacji według TISS-28. Z tego względu powyższe oszacowania mają jedynie charakter pogładowy.

6.4. Komentarz Agencji

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Defitelio dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego zarówno w przypadku uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (od ok. 7,2 mln PLN w I roku refundacji do ok. 24,4 mln PLN w III roku refundacji), jak i w sytuacji jego nieuwzględnienia (od ok. 7,5 mln PLN w I roku refundacji do ok. 25 mln PLN w III roku refundacji). Ponadto zarówno w wariancie minimalnym, jak i maksymalnym testowanym w ramach analizy wrażliwości wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego. W przypadku scenariusz minimalnego wzrost wydatków wynosi od 4,8 mln PLN w I roku do 16,2 mln PLN w III roku refundacji. Natomiast w przypadku scenariusza maksymalnego wzrost kosztów wyniesie od 10,1 mln PLN w I roku do 35,2 mln PLN w III roku.

Analiza wpływu na budżet charakteryzuje się ograniczeniami i nieścisłościami również w odniesieniu do opinii ekspertów wnioskodawcy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności, obejmuje upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu. Wnioskodawca podaje jednocześnie kilka przykładów upowszechniania takich informacji m.in. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu, rozpowszechnieniu broszur, wydanie biuletynu i ogłoszenia społeczne w mediach.

Jako oczekiwany efekt wskazano zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej, w tym wzrost udziału w rynku leków tańszych, co pozwoli na trwałe obniżenie podstaw w wielu grupach limitowych, finansowanie leków tańszych niż limit, wzrost konkurencyjności cenowej oraz obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach. Wnioskodawca wskazał jednocześnie, iż zastosowanie proponowanego rozwiązania będzie skutkowało uwolnieniem środków w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z AWB.

W celu wygenerowania oszczędności w wysokości, która odpowiadałaby wydatkom inkrementalnym płatnika publicznego związanych z refundacją leku Defitelio w ramach programu lekowego (24,43 mln PLN (z uwzględnieniem RSS) w III roku refundacji) w AR wnioskodawcy przedstawiono skutki wprowadzenia proponowanego rozwiązania w grupie limitowej 77.0 – Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – inhibitory 5-alfa reduktazy”. Według wnioskodawcy zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na przesunięcie podstawy limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD, który jest najtańszy dla płatnika i pacjenta.

W symulacji skutków proponowanego rozwiązania wnioskodawca przyjął brak zmian w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, urzędowych cen zbytu (z dnia 28 października 2015 r.), podatku VAT, struktury sprzedaży w grupach limitowych przez kolejne dwa lata, marż hurtowych. Roczny budżet refundacji NFZ przyjęto na poziomie 2016 r. Inne założenia obejmują:

- horyzont czasowy analizy wynosi 2 lata, a roczny koszt inkrementalny wynikający z zastosowania interwencji oszczędnościowej jest identyczny w obu latach;
- czas rozpoczęcia interwencji – dowolny moment wybrany przez Ministerstwo Zdrowia;
- efekt interwencji – przejście przez produkt o najniższej cenie detalicznej w przeliczeniu na DDD (lub jednostkę wyrobu medycznego) 15,1% obrotu ilościowego zrealizowanego w danej grupie limitowej;
- wejście w życie skutków proponowanej interwencji – po 3 pełnych miesiącach licząc od momentu, w którym sprzedaż najtańszego leku w grupie wzrośnie do poziomu 15,1%.

Punktem wyjściowym przeprowadzenia symulacji skutków wprowadzenia proponowanego rozwiązania jest moment publikacji obwieszczenia z przesuniętą podstawą limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD/jednostkę. W analizie wnioskodawcy założono, iż lek Finasteridum Bluefish (5 mg, 90 szt.) przejmie udziały droższych leków proporcjonalnie, w zależności od wysokości rocznej odpłatności pacjenta za dany produkt. W tym celu obliczono wagę rocznej odpłatności pacjenta za każdy produkt leczniczy, która została następnie przemnożona przez zakładaną sprzedaż produktu Finasteridum Bluefish. Uzyskana wartość pomniejszyła udział w rynku analizowanego produktu.

Biorąc pod uwagę brak zmienności struktury sprzedaży w analizie wnioskodawcy przyjęto, iż podstawę limitu w scenariuszu bez rozwiązania oszczędnościowego będzie stanowił produkt o nazwie Zasterid.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił 3 scenariusze:

pesymistyczny - oszczędności wynikają z zastosowania rozwiązania oszczędnościowego w jednej grupie limitowej – 77.0; oszczędności generowane stanowią 41,48% kosztów refundacji bez wdrożenia proponowanego rozwiązania;

bazowy – oszczędności wynikają z przeprowadzenia interwencji we wszystkich grupach limitowych leków dostępnych w aptece na receptę; założono, iż na liście leków refundowanych znajdują się grupy limitowe, które aktualnie posiadają limity ustalone na najtańszych produktach; interwencja generuje oszczędności w budżecie NFZ 6-krotnie niższe niż odsetek oszczędności wykazany w grupie 77.0, czyli 6,91%;

optymistyczny - oszczędności wynikają z przeprowadzenia interwencji we wszystkich grupach limitowych leków dostępnych w aptece na receptę; interwencja generuje oszczędności w budżecie NFZ 4-krotnie niższe niż odsetek oszczędności wykazany w grupie 77.0, czyli 10,37%.

Tabela 40. Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w scenariuszach: pesymistycznym, bazowym, optymistycznym

Scenariusz pesymistyczny				
Grupa limitowa	Roczna kwota refundacji		Koszt inkrementalny	
	Brak rozwiązania oszczędnościowego (PLN)	Rozwiązanie oszczędnościowe (PLN)	Zmiana kwotowa (PLN)	Zmiana procentowa (%)
77.0	110 008 693	64 378 664	-45 630 029	-41,48%
Scenariusz bazowy				
Roczny koszt refundacji bez interwencji oszczędnościowej (PLN)*		Zmiana procentowa (%)	Roczny koszt refundacji po wprowadzeniu interwencji oszczędnościowej (PLN)	Koszt inkrementalny (PLN)
7 610 878 000		-6,91%	7 084 730 816	-526 147 184
Scenariusz optymistyczny				
7 610 878 000		-10,37%	6 821 657 225	-789 220 775

*koszt obliczony w oparciu o planowany budżet na refundację produktów wydawanych na receptę w 2016 r.

W AR wnioskodawcy oszczędności uzyskane w ramach realizacji scenariusza pesymistycznego pozwalają na uzyskanie oszczędności w kwocie 45,63 mln PLN rocznie, co znacznie przewyższa koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Defitelio wykazane w podstawowej analizie AWB w wariantcie uwzględniającym RSS 24,43 mln PLN w 2018 r. oraz w scenariuszu maksymalnym AWB (bez RSS) 37,37 mln PLN w 2018 r.

Uwagi analityków Agencji

Należy zauważyć, iż spodziewane obniżenie wydatków na refundację, przy założonych metodach jego osiągnięcia, nie nastąpi gwałtownie, więc istnieje ryzyko, iż założony czas uzyskania oszczędności może nie pokrywać się z horyzontem czasowym przyjętym w AWB (wrzesień 2016 – grudzień 2018 r.).

Jednocześnie podane przez wnioskodawcę przykłady działań, mających na celu rozpowszechnianie informacji o tańszych odpowiednikach leków będą wiązały się z powstaniem dodatkowych kosztów, które obciążą inne budżety niż budżet na refundację.

Agencja pragnie również zwrócić uwagę, iż rozwiązanie dotyczące upowszechnienia wśród pacjentów informacji o tańszych odpowiednikach, proponowane przez wnioskodawcę, jest już częściowo realizowane m.in. poprzez informacje zawarte na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia www.mz.gov.pl. Na powyższej stronie w Informatorze o Lekach <http://bil.aptek.pl/servlet/bil/start> świadczeniobiorca ma dostęp do informacji dotyczącej zamiany leku na tańszy odpowiednik. Ponadto należy zaznaczyć, iż informacja o zmianie rozporządzenia, o której jest również mowa w AR wnioskodawcy, nakładającej na farmaceutów obowiązek informowania pacjentów o możliwości nabycia leku objętego refundacją, innego niż lek przepisany na receptę, o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, postaci farmaceutycznej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych i o tym samym wskazaniu terapeutycznym, którego cena detaliczna nie przekracza limitu finansowania ze środków publicznych oraz ceny detalicznej leku przepisanej na receptę, została szeroko rozpowszechniona przez media.

W założeniach wnioskodawca przyjął, iż wszystkie produkty finansowane w listopadzie 2015 r. na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 r. będą nadal finansowane. Tymczasem w obwieszczeniu z dnia 29 czerwca 2016 r. znajduje się 1 nowy produkt leczniczy Finaster (tabl. powł. 5 mg, 120 szt.).

Kolejnym założeniem wnioskodawcy był brak zmian urzędowych cen zbytu ogłoszonych w obwieszczeniu refundacyjnym z dnia 28 października 2015 r., tymczasem w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r., urzędowe ceny zbytu 22 leków uległy zmniejszeniu w stosunku do przedstawionych w analizie wnioskodawcy. Zmianie uległ również lek stanowiący podstawę limitu w analizowanej grupie. Zgodnie z obowiązującym od 1 lipca 2016 r. obwieszczeniem jest to produkt Finaster (tabl. powł., 5 mg, 30 szt.), ustanawiający limit finansowania na poziomie 29,36 PLN, tym samym wysokość limitu finansowania w tej grupie uległa zmniejszeniu (limit finansowania wyznaczany przez lek Zasterid (tabl. powł., 5 mg, 28 szt.), wynosił 28,58 PLN). Udział leku Finaster w sprzedaży DDD według danych przekazanych przez wnioskodawcę wynosi 9,35%. Wnioskodawca zakłada tymczasem, iż dzięki działaniom informacyjnym (które zdaniem Agencji są już częściowo realizowane), lek Finasteridum Bluefish, którego udział w rynku wynosił na dzień przygotowywania analizy wnioskodawcy 0,00% uzyska 15,10% udziału w sprzedaży, co biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, iż obecnie na liście wyrobów medycznych w grupie limitowej 77.0 znajduje się 27 leków, których cena jest niższa lub równa urzędowej cenie zbytu leku Finaster (tabl. powł. 5 mg, 30 szt.) jest wysoce wątpliwe.

Tym samym należy zauważyć, iż założenia dotyczące długotrwałej stabilizacji na rynku leków z grupy limitowej 77.0 oraz możliwości przejęcia przez produkt Finasteridum Bluefish 15,10% rynku są wysoce nierealistyczne. Jednocześnie arbitralne przyjęcie procentowej wielkości oszczędności generowanych przez wdrożenie interwencji w scenariuszu bazowym i optymistycznym, nie pozwala na uznanie wniosków z powyższej analizy za wiarygodne.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 41. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Uwagi eksperta Agencji		
<p>1.Kryteria kwalifikacji: (...) zmodyfikowane kryteria pediatryczne (u pacjentów poniżej 18 r.ż.) 3) wodobrzusze lub wzrost masy ciała o co najmniej 5% w stosunku do masy wyjściowej - które wystąpiły w ciągu 30 dni lub więcej po przeszczepie.</p>	-	<p><i>nie ma potrzeby podawać czasu „w ciągu 30 dni lub więcej” bo i tak wyczerpuje on całość możliwości.</i></p>
<p>1.Kryteria kwalifikacji: „(...) zmodyfikowane kryteria pediatryczne (u pacjentów poniżej 18 r.ż.) 1) hiperbilirubinemia ≥ 2 mg/dl (34 $\mu\text{mol/l}$);</p>	-	<p><i>doświadczenia z pracy klinicznej u dzieci wskazują, że leczenie jest bardziej skuteczne, gdy jest rozpoczęte zanim stężenie bilirubiny przekroczy wartość podaną w definicji. Hiperbilirubinemia ≥ 2 mg/dl ($\geq 34 \mu\text{mol/l}$) jest często ostatnim objawem w sekwencji pojawiania się u dzieci (z definicji: poza powiększeniem wątroby, bólem w prawym kwadracie brzucha, wodobrzuszem lub wzrostem masy wyjściowej o co najmniej 5% w stosunku do masy wyjściowej).</i></p>
Uwagi eksperta, którego opinia została wyrażona w korespondencji z Ministerstwem Zdrowia		
<p>1. Kryteria kwalifikacji: „(...) zmodyfikowane kryteria pediatryczne (u pacjentów poniżej 18 r.ż.) 3) wodobrzusze lub wzrost masy ciała o co najmniej 5% w stosunku do masy wyjściowej - które wystąpiły w ciągu 30 dni lub więcej po przeszczepie.”</p>	-	<p><i>(...) fragment zdania „które wystąpiły w ciągu 30 dni lub więcej po przeszczepie” jest niepotrzebny. VOD u dzieci najczęściej występuje w ciągu pierwszych 30 dni od przeszczepu, ale może również wystąpić w ciągu następnego miesiąca po transplantacji. Z tego względu jeżeli konieczne jest ograniczenie czasowe wystąpienia VOD powinno być do 60 dnia po transplantacji.</i></p>
<p>1. Kryteria kwalifikacji: (...)Stopień ciężki VOD określany jest na podstawie: 1) wystąpienia niewydolności wielonarządowej definiowanej jako pojawienie się dysfunkcji w obrębie co najmniej 2 układów/narządów: a) nerek – poziom kreatyniny przekraczające normę ≥ 2 razy lub ≥ 2 razy mniejsze niż wartości referencyjne lub klirens kreatyniny lub współczynnik filtracji kłębuszkowej $\leq 50\%$ lub konieczność przeprowadzania dializ;</p>	-	<p><i>W kryteriach stopnia ciężkości VOD – w punkcie 1 nastąpiło przestawienie zdania, które powinno brzmieć: „nerek – poziom kreatyniny przekraczający normę $\geq 2x$ lub ≥ 2 razy mniejsze niż wartości referencyjne lub współczynnik filtracji kłębuszkowej $\leq 50\%$ lub konieczność przeprowadzenia dializ”</i></p>
Uwagi NFZ przekazane w ramach korespondencji z Ministerstwem Zdrowia		
<p>3. Kryteria wyłączenia z programu <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z udziału w programie: (...)</u> 4) Klinicznie istotne krwawienia:(...)</p>	<p>Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Defitelio i należy zaprzestać jego stosowania u pacjentów, u których występuje znaczące klinicznie ostre krwawienie wymagające przetoczenia krwi lub u których dojdzie do takiego krwawienia. U pacjentów, u których przeprowadzany jest zabieg chirurgiczny lub</p>	<p><i>Zapis „Klinicznie istotne krwawienia” powinno zostać doprecyzowane poprzez zastąpienie go sformułowaniem zawartym na 3 stronie ChPL leku Defitelio (defibrotidum): „znaczące klinicznie ostre krwawienie wymagające przetoczenia krwi”. Ponadto „Kryteria wykluczenia</i></p>

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
	procedura inwazyjna zagrożona istotnym ryzykiem dużego krwawienia, zaleca się tymczasowe przerwanie podawania produktu leczniczego Defitelio.	<i>pacjentów w trakcie terapii w ramach programu lekowego” również wymienione w ust. 3 pkt. 4 kolumny „Świadczeniobiorcy” opisu programu, powinny zostać uzupełnione o powyższy zapis</i>
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy (populacja pediatryczna oraz dorośli pacjenci) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, u których zdiagnozowano ciężką postać zarostowej choroby żył wątroby zwaną także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (...)</p>	Produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.	<p>Zapis „Kryteriów kwalifikacji”, zawarty w ust. 1 kolumny „Świadczeniobiorcy”, mówiący ogólnie, iż do programu: kwalifikują się świadczeniobiorcy (populacja pediatryczna oraz dorośli pacjenci)”, powinien zostać zastąpiony zapisem zaczerpniętym z 2 strony ChPL leku Defitelio (defibrotidum), w brzmieniu: „Produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca”.</p>
Uwagi Analityków Agencji		
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy (populacja pediatryczna oraz dorośli pacjenci) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, u których zdiagnozowano ciężką postać zarostowej choroby żył wątroby zwaną także zespołem niewydolności zatokowej wątroby w oparciu o <u>zmodyfikowane kryteria Seattle (u pacjentów dorosłych)</u>(...)</p>		<p>Zgodnie z treścią programu rozpoznanie VOD będzie przeprowadzane w oparciu o zmodyfikowane kryteria Seattle. Tymczasem wskazać należy, iż w publikacji Mohty 2016 wskazano, iż odsetek rozpoznań przy zastosowaniu kryteriów Seattle w badaniach był wyższy niż przy zastosowaniu kryteriów Baltimore. Najnowsze wytyczne EBMT z 2016 r., jako kryteria rozpoznania VOD u osób dorosłych wskazują zmodyfikowane kryteria Baltimore. Z tego względu, zdaniem analityków Agencji, wykorzystanie kryteriów Baltimore w przypadku populacji osób dorosłych jest bardziej uzasadnione. Natomiast w przypadku populacji pediatrycznej ze względu na częsty brak obecności żółtaczk, co znajduje również potwierdzenie w opinii eksperta Agencji, właściwszymi kryteriami kwalifikacji byłyby kryteria Seattle, czyli kryteria wskazane w projekcie przedmiotowego programu.</p>
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) Stwierdzenie co najmniej dwóch z wymienionych objawów: (...)</p> <p>c) wodobrzusze lub wzrost masy ciała o co najmniej 2% w stosunku do masy wyjściowej;</p> <p>- które wystąpiły do 20 dnia po przeszczepie,</p> <p>(...)</p> <p>Lub zmodyfikowane kryteria pediatryczne (u pacjentów poniżej 18 r.ż.) polegające na stwierdzeniu co najmniej dwóch z wymienionych objawów: (...)</p> <p>3) wodobrzusze lub wzrost masy ciała o co najmniej 5% w stosunku do masy wyjściowej</p> <p>- które wystąpiły w ciągu 30 dni lub więcej po przeszczepie.</p>		<p>Stwierdzenie „wodobrzusze lub wzrost masy ciała o co najmniej 2% w stosunku do masy wyjściowej” powinno zostać doprecyzowane. Należy wskazać, iż wzrost masy ciała związany z VOD wynika z retencji płynów w organizmie. Jednocześnie niezrozumiałe jest różnicowanie wzrostu masy ciała u dorosłych i dzieci, kwalifikującego do VOD. Określenie u dzieci kryterium rozpoznania VOD na poziomie 5%, natomiast u dorosłych na poziomie 2%, bez wskazania klinicznych przesłanek, powoduje w tej sytuacji nierówność w dostępie do świadczenia dla populacji pediatrycznej.</p>

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>Stopień ciężki zarostowej choroby żył wątroby określany jest na podstawie:</p> <p>1) wystąpienia niewydolności wielonarządowej definiowanej jako pojawienie się dysfunkcji w obrębie co najmniej 2 układów/narządów:</p> <p>a) nerek – poziom kreatyniny przekraczające normę ≥ 2 razy lub ≥ 2 razy mniejsze niż wartości referencyjne lub klirens kreatyniny lub współczynnik filtracji kłębuszkowej $\leq 50\%$ lub konieczność przeprowadzania dializ, (...)</p>		<p>Zapis „poziom kreatyniny przekraczające normę ≥ 2 razy lub ≥ 2 razy mniejsze niż wartości referencyjne” jest niejasny i powinien ulec zmianie. Proponowany zapis: „poziom kreatyniny przekraczające normę/ wartości referencyjne ≥ 2 razy”</p>
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Zalecany okres leczenia to 21 dni lub do momentu uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>Produkt leczniczy Defitelio należy podawać najkrócej przez 21 dni i leczenie należy kontynuować do ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkiej zarostowej choroby żył.</p>	<p>Stwierdzenie „Zalecany okres leczenia to 21 dni lub do momentu uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie” sugeruje, iż lek ten może być stosowany zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie czasu. Tymczasem w pkt. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania ChPL Defitelio, znajduje się zapis, iż „produkt leczniczy Defitelio należy podawać najkrócej 21 dni i leczenie należy kontynuować do ustąpienia podmiotowych przedmiotowych objawów ciężkiej zarostowej choroby żył”. Zdaniem analityków Agencji zapis znajdujący się w programie powinien zostać dostosowany do zapisu znajdującego się w ChPL.</p>
<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) Masa ciała;</p> <p>2) USG jamy brzusznej (w razie możliwości z oceną dopplerowską układu wrotnego);</p> <p>3) Badania biochemiczne surowicy krwi (bilirubina bezpośrednia i pośrednia, mocznik, kreatynina, AsAT, AlAT, sód, potas, białko, albuminy);</p> <p>4) Morfologia krwi i płytki krwi;</p> <p>5) Układ krzepnięcia: czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny (PTT), fibrynogen, D-dimery AT III.</p>		<p>Wśród badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu nie uwzględniono badań pozwalających stwierdzić stopień ciężki VOD: brak wśród badań kwalifikujących do programu, pulsoksymetrii, gazometrii.</p>

Otrzymałe uwagi Prezesa NFZ dotyczące projektu programu lekowego zawierały również odniesienie do warunków rejestracji przez EMEA. *Przedmiotowy lek, z uwagi na brak wystarczających danych klinicznych, został zarejestrowany przez EMEA na specjalnych warunkach. Ponadto jego stosowanie, zgodnie z informacją ze strony EMEA, z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących jego bezpieczeństwa, ma być prowadzone pod szczególnym nadzorem, a dane z monitoringu leczenia powinny być gromadzone w specjalnym rejestrze prowadzonym przez podmiot. W opisie programu brak jest informacji dotyczących zakresu gromadzonych danych z monitoringu leczenia oraz sposobu ich przekazywania do rejestru wymaganego przez EMEA.*

Prezes Narodowego Funduszu zdrowia negatywnie zaopiniował projekt przedmiotowego programu.

Dwóch z trzech ekspertów, których opinia została wyrażona w korespondencji z Ministrem Zdrowia nie zgłosiło żadnych uwag do programu. Jeden z ekspertów, wskazał natomiast, że w przypadku pacjentów poniżej 18 r.ż. kryterium ciężkości VOD nie powinno stanowić o możliwości włączenia do programu leczenia defibrotidem. Według jego opinii u dzieci leczenie włączane jest wcześniej, zanim wystąpią objawy niewydolności

wielonarządowej, która wiąże się z ogromną śmiertelnością. Włączenie leczenia w momencie pojawienia się hiperbilirubinemii, powiększenia wątroby i zatrzymania płynów w organizmie daje szansę na uratowanie pacjenta i powstrzymanie rozwoju niewydolności wielonarządowej. Zdaniem eksperta *rezygnacja z kryterium ciężkości VOD przynajmniej w odniesieniu do populacji pediatrycznej nie spowoduje znacznego wzrostu kosztów, a wręcz przeciwnie, może je ograniczyć, gdyż nie dojdzie do niewydolności wielonarządowej wymagającej leczenia w oddziałach intensywnej terapii.*

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, w wyniku którego odnaleziono pozytywne rekomendacje: walijską (AWMSG 2015), angielską (NHS 2015), francuską (HAS 2014) i szkocką (SMC 2014).

W dniu 28.06.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia dodatkowych lub aktualniejszych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych defibrotidu:

- NICE – <http://www.nice.org.uk/>
- SMC – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- AWMSG – <http://www.awmsg.org/>
- NCPE – <http://www.ncpe.ie/>
- CADTH – <http://www.cadth.ca/>
- HAS – <http://www.has-sante.fr/>
- Zorginstituut Nederland – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- G-BA / IQWiG – <https://www.g-ba.de/> / <https://www.iqwig.de/>
- ministerstwo zdrowia Australii – <http://www.health.gov.au>
- PHARMAC – <http://www.pharmac.health.nz>

Zastosowano słowa kluczowe: *Defitelio, defibrotide*.

Nie odnaleziono innych rekomendacji niż przedstawione przez wnioskodawcę. Według informacji ze strony NCPE instytut ten ocenił w 2014 r., że do wydania rekomendacji na temat Defitelio, z uwagi na jego cenę, konieczna jest pełna analiza HTA, ta zaś nie została dostarczona przez wnioskodawcę.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla leku Defitelio (defibrotyd)

Organizacja, rok, kraj/region	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2015 (Walia)	Tożsame z wnioskowanym.	Rekomendacja pozytywna. <u>Uzasadnienie:</u> Przy wydaniu rekomendacji wzięto pod uwagę wyniki analizy weryfikacyjnej materiałów HTA dostarczonych przez wnioskodawcę, uwagi wnioskodawcy do analizy weryfikacyjnej, opinie pacjentów/opiekunów oraz osoby bez wiedzy specjalistycznej. Uwzględniono także zaproponowany RSS (Patient Access Scheme).
NHS 2015 (Anglia)	Leczenie dorosłych i dzieci z sVOD po HSCT zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Baltimore lub Seattle, lub histopatologicznie.	Rekomendacja pozytywna. <u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja uzasadniona jest dowodami klinicznymi wskazującymi na skuteczność defibrotidu w leczeniu VOD oraz jego niską toksyczność. Oceniono także, iż defibrotyd redukuje czas hospitalizacji pacjenta. Oszacowane inkrementalne wydatki związane z terapią defibrotidem przypadające na 1 pacjenta wynoszą 4283 GBP.
HAS 2014 (Francja)	Tożsame z wnioskowanym.	Rekomendacja pozytywna. <u>Uzasadnienie:</u> Korzyści produktu leczniczego Defitelio są umiarkowane. Dostępne dane cechuje niski poziom dowodów, lecz ze względu na ciężkość choroby oraz brak alternatywnych opcji terapeutycznych uznano, iż Defitelio oferuje niewielką poprawę względem obecnych metod leczenia.

Organizacja, rok, kraj/region	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2014 (Szkocja)	Tożsame z wnioskowanym.	Rekomendacja pozytywna. <u>Uzasadnienie:</u> Podstawę decyzji stanowiły dane kliniczne wskazujące na znaczącą poprawę przeżycia pacjentów, sierocy status leku oraz zaproponowany RSS (Patient Access Scheme). W uzasadnieniu wskazano w szczególności, iż: <ul style="list-style-type: none">• W badaniu klinicznym z historyczną grupą kontrolną wykazano przewagę defibrotidu nad leczeniem objawowym w zakresie przeżycia pacjentów i całkowitej odpowiedzi na leczenie.• Zaproponowano mechanizm RSS polegający na obniżeniu ceny leku.• Choć analiza ekonomiczna cechowała się pewnymi ograniczeniami, w jej ocenie wzięto pod uwagę, iż defibrotid jest lekiem sierocym, a oczekiwane korzyści z jego stosowania przeważają nad względnie wysokimi kosztami.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Belgia	Co do zasady, pacjent nie dokonuje płatności za leczenie z wykorzystaniem leku Defitelio, niemniej możliwa jest sytuacja dokonania indywidualnej płatności.	Brak refundacji w ramach ubezpieczeń zdrowotnych; finansowanie ze środków organizacji dobroczynnych lub indywidualnie przez pacjenta.	nie
Bułgaria	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Chorwacja	brak dystrybucji	brak dystrybucji	nie/ brak dystrybucji
Cypr	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Czechy	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Dania	100%	Finansowanie substancji, wprost z budżetu świadczeniodawcy, gdyż Defitelio nie jest uwzględnione w wycenie procedury przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.	nie
Estonia	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Finlandia	100%	Finansowanie substancji, wprost z budżetu świadczeniodawcy, gdyż Defitelio nie jest uwzględnione w wycenie procedury przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.	nie
Francja	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy, gdyż Defitelio nie jest uwzględnione w wycenie procedury przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.	nie
Grecja	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Hiszpania	100%	Decyzja o objęciu leku refundacją przyznawana jest indywidualnie dla poszczególnego pacjenta.	nie

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Holandia	100%	Brak ograniczeń, leczenie jest refundowane zgodnie z indywidualnymi decyzjami firm - ubezpieczycieli - zapewniających finansowanie świadczeń ochrony zdrowia.	nie
Irlandia	100%	Finansowanie substancji w ramach procedur leczenia szpitalnego, refundowane przez płatnika publicznego. Refundacja również <i>off-label</i> , w profilaktyce.	tak
Islandia	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Liechtenstein	brak dystrybucji	brak dystrybucji	nie / brak dystrybucji
Litwa	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Luksemburg	brak dystrybucji	brak dystrybucji	nie / brak dystrybucji
Łotwa	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Malta	brak dystrybucji	brak dystrybucji	nie / brak dystrybucji
Niemcy	100%	Refundacja ze środków publicznych w ramach systemu szybkiego udostępniania pacjentom nowych, obiecujących technologii medycznych (tzw. system NUB).	nie
Norwegia	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Portugalia	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Rumunia	100%	Decyzja o objęciu leku refundacją przyznawana jest indywidualnie dla poszczególnego pacjenta.	nie
Słowacja	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Słowenia	100%	Decyzja o objęciu leku refundacją przyznawana jest indywidualnie dla poszczególnego pacjenta.	nie
Szwajcaria	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Szwecja	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Węgry	100%	Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio; finansowanie wprost z budżetu świadczeniodawcy.	nie
Wielka Brytania	100%	Decyzja o objęciu leku refundacją przyznawana jest przez płatnika publicznego indywidualnie dla poszczególnego pacjenta.	tak
Włochy	100%	Finansowanie substancji w ramach procedur leczenia szpitalnego, wprost z budżetu świadczeniodawcy. Udział płatnika publicznego w kosztach leczenia może różnić się pomiędzy poszczególnymi regionami Włoch. Brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji leku Defitelio oraz środków finansowych wyłącznie na refundację leku Defitelio.	nie

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Defitelio jest obecnie refundowany w 27 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Lek nie jest dostępny w Chorwacji, kraju o zbliżonym do Polski PKB. We wszystkich krajach, w których lek jest refundowany pacjent nie dokonuje płatności za leczenie. Jedynie w Belgii wskazano możliwość dokonania przez pacjenta indywidualnej płatności. W przypadku Austrii, Bułgarii, Cypru, Czech, Danii, Estonii, Finlandii, Francji, Grecji, Islandii, Litwy, Łotwy, Norwegii, Portugalii, Słowacji, Szwajcarii, Szwecji, Węgier i Włoch finansowanie leku Defitelio odbywa się wprost z budżetu świadczeniodawcy, ze względu na brak wyodrębnionego mechanizmu refundacji wnioskowanej technologii. W Belgii finansowanie terapii odbywa się tylko ze środków organizacji dobroczynnych lub indywidualnie przez pacjenta. W Hiszpanii, Rumunii, Słowenii i Wielkiej Brytanii natomiast wydawana jest indywidualna zgoda na leczenie pacjentów. W Holandii leczenie Defitelio finansowane jest ze środków pochodzących od ubezpieczycieli. W Irlandii istnieje możliwość podawania leku pacjentom w ramach profilaktyki (off-label). W Niemczech natomiast lek Defitelio refundowany jest pacjentom w ramach systemu szybkiego udostępniania pacjentom nowych, obiecujących technologii medycznych (tzw. system NUB).

Jedynie w Wielkiej Brytanii i Irlandii wprowadzony został instrument dzielenia ryzyka.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 1 opinię eksperta klinicznego dotyczącą finansowania terapii defibrotidem we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych
<p>[REDACTED]</p>	<p>Leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (VOD/SOS) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych powinno być finansowane ze środków publicznych, gdyż choroba ta w postaci ciężkiej jest obciążona śmiertelnością pacjentów przekraczającą 90%. Aktualne opublikowane rekomendacje oparte na dowodach naukowych pokazują, że spośród wszystkich stosowanych metod terapii VOD, defibrotyd jest jedynym lekiem, który istotnie zwiększa wyleczenie pacjentów z tej choroby i przeżycie (Dignan et al, BJH, 2013, Cheuk et al, Cochrane Database Sys Rev, 2015). Dane z ostatnich 2 lat pokazują zwiększenie wyleczalności tej choroby o 9-23%, zarówno wśród dzieci, jak i pacjentów dorosłych. Defibrotyd jest jedynym lekiem zaakceptowanym w Unii Europejskiej do terapii VOD po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (Keating, Clin Drug Investig. 2014).</p>	<p>Przedstawiona opinia nie dotyczy takiej opcji.</p>	<p>W chwili obecnej, nie ma żadnego innego leku, który w leczeniu VOD/SOS istotnie zwiększa wyleczalność tej choroby, chociaż poprawa wyleczalności nie jest radykalna, bo obejmuje do 23% pacjentów, niezależnie od wieku. Rekomendacje przedstawione w różnych krajach (Wielka Brytania, USA) pokazują, że jest to jedyny lek, który w świetle obecnej wiedzy, doświadczenia i dowodów naukowych ma uzasadnienie do stosowania w terapii VOD.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania Analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.04.2016 r., znak PLA.4600.67.2016.3.DJ (data wpływu do AOTMiT 21.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Defitelio (defibrotidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/ml, 10 fiolek po 2,5 ml, kod EAN 5909991185923, we wskazaniu: leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (VOD), nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *Haematopoietic stem-cell transplantation*, HSCT), u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.

Lek Defitelio posiada status leku sierocego.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują: zakwalifikowanie leku do nowej grupy limitowej oraz kategorię dostępności – lek stosowany w ramach programu lekowego. Wnioskowana cena zbytu netto to [] PLN za opakowanie zawierające 10 fiolek o poj. 2,5 ml, zawierających 80 mg/ml defibrotidu. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Lek Defitelio nie podlegał do tej pory ocenie Agencji.

Problem zdrowotny

Choroba zarostowa żył wątroby (VOD) jest chorobą rzadką, stanowiącą powikłanie występujące najczęściej po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Choroba ta ma związek przyczynowy ze stosowanymi lekami. Najczęściej rozpoznania dokonuje się w pierwszych 3. tygodniach od HSCT, aczkolwiek w około 20-30% przypadkach choroba rozwija się po upływie 3 tygodni od przeszczepu.

VOD charakteryzuje się różnym przebiegiem, może mieć on postać łagodną lub ciężką. W przypadku ciężkiego przebiegu dochodzić może do niewydolności wielonarządowej (MOF). Ogólnie śmiertelność w VOD wynosi około 20%. U większości pacjentów choroba stopniowo ustępuje w okresie kilku tygodni. Natomiast VOD o ciężkim przebiegu wiąże się z wysoką śmiertelnością przewyższającą 80%.

Dotychczas istniały dwa zestawy kryteriów klinicznych mających na celu ułatwienie postawienia rozpoznania VOD. Są to kryteria Seattle i Baltimore (kryteria Baltimore są bardziej rygorystyczne). Oceniają one obecność hiperbilirubinemii (w kryteriach Baltimore jest to kryterium niezbędne), zwiększonej masy ciała, powiększenia wątroby i wodobrzusza w ciągu pierwszych 3 tygodni od HSCT. Nie uwzględniają one jednak pojawienia się VOD po więcej niż 21 dniach po przeszczepie. Nowe rekomendacje dotyczące kryteriów rozpoznawania i kwalifikacji stopnia ciężkości VOD u osób dorosłych wydane w 2016 r. stanowią zmodyfikowane kryteria Baltimore i uwzględniają możliwość rozpoznania choroby po 21 dniach od wykonania przeszczepu. Jednocześnie zmieniają one definicję ciężkiego VOD, w którym nie występuje MOF. W rekomendacjach tych bowiem obecność niewydolności wielonarządowej charakteryzuje VOD o bardzo ciężkim przebiegu.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologią alternatywną dla defibrotidu wskazał najlepsze leczenie objawowe (BSC). Zdaniem analityków Agencji wybór tego komparatora jest zasadny.

Wszystkie z 4 dostępnych rekomendacji klinicznych wskazują na leczenie objawowe jako element terapii VOD. Ponadto wymieniane są defibrotyd (2 wytyczne), przeszczep wątroby (3 wytyczne), wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe (wskazane przez 2 wytyczne, przeciwwskazane przez 1), metyloprednizolon (1 wytyczne). Zarazem ekspert kliniczny Agencji jako technologię, która najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez defibrotyd, wskazał aktywator tkankowy plazminogenu (t-PA). Technologia ta jest jednak przeciwwskazana przez 2 wytyczne kliniczne, zaś 2 pozostałe nie wymieniają jej jako opcji terapeutycznej, w związku z czym zdaniem analityków Agencji nie stanowiłaby właściwego komparatora dla wnioskowanej technologii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przedstawione wyniki skuteczności klinicznej bazują na badaniach bardzo niskiej wiarygodności i dlatego uzyskane w nich wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Do analizy skuteczności klinicznej włączono 1 nierandomizowane badanie porównawcze z historyczną grupą kontrolną (DEF vs BSC), 1 badanie RCT porównujące dwie dawki defibrotidu, z którego w analizie uwzględniono pojedyncze ramię stosujące defibrotyd w dawce zgodnej z ChPL, oraz 2 badania jednoramienne. W badaniu z grupą kontrolną BSC wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść defibrotidu w zakresie odsetka pacjentów dożywających 100. dnia po HSCT (38,2% vs 25,0%), a także odsetka pacjentów, u których odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) 100 dni po HSCT (25,5% vs 12,5%), natomiast różnica między grupami w odsetkach pacjentów dożywających 180. dnia po HSCT (32,4% vs 25,0%) nie była istotna statystycznie. Analiza badań bez grupy kontrolnej wykazała, że przeżycie w 100. dniu po HSCT wynosiło od 35,2% do 45,3%, zaś odsetki pacjentów z CR – od 24,1% do 48,6%.

W analizie skuteczności praktycznej uwzględniono 1 rejestrowe badanie porównawcze (DEF vs BSC) oraz 1 badanie nieporównawcze zbierające wyniki pacjentów stosujących defibrotyd w ramach *compassionate use program* (CUP). Autorzy badania rejestrowego nie przeprowadzili analizy statystycznej, lecz obliczenia wnioskodawcy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie przeżycia 100 dni po HSCT (39,0% vs 30,9%) oraz na istotną statystycznie różnicę w odsetkach pacjentów z CR (51,2% vs 29,1%). U pacjentów leczonych w ramach CUP obserwowano przeżycie wynoszące 37%–40%, CR wynoszącą 24%–27% oraz częściową odpowiedź wynoszącą 12% w 100. dniu po HSCT.

Główne ograniczenie analizy skuteczności stanowi niska jakość przedstawionych dowodów. Jedynie 2 spośród przedstawionych badań porównywały defibrotyd z wybranym komparatorem. W pierwszym z nich porównanie przeprowadzono z historyczną grupą kontrolną, co wiąże się z szeregiem ograniczeń, takich jak nielosowy dobór prób, brak zaślepienia pacjentów i badaczy oraz możliwych różnicach w praktyce medycznej między okresami leczenia obu grup. W dodatku liczebność grupy kontrolnej ($n = 32$, w porównaniu z $n = 102$ w grupie DEF; zredukowana z $n = 86$ w wyniku ponownej selekcji) była znacząco niższa od planowanej i była zbyt mała, aby możliwe było przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej wyników metodą wykorzystaną przez autorów badania (z korektą ze względu na wskaźniki skłonności, ang. *propensity score adjustment*). Analiza wrażliwości przeprowadzona przez FDA (opisana w dokumentach rejestracyjnych leku Defitelio) wskazuje ponadto, iż wybrany przez autorów sposób stratyfikacji ze względu na wskaźniki skłonności prowadzi do najkorzystniejszych rezultatów, zaś 5 z 7 wariantów analizy wrażliwości wskazywało na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia między grupami w 100. dniu po HSCT.

W badaniu rejestrowym oceniającym skuteczność praktyczną interwencji porównywane grupy znacząco różniły się pod względem istotnych czynników prognostycznych, takich jak wiek pacjentów czy wynik w skali sprawności Karnofsky'ego, które nie były kontrolowane w analizie statystycznej, co ogranicza możliwość wnioskowania na temat efektów interwencji. Nie jest też znane dawkowanie defibrotidu stosowane u poszczególnych pacjentów.

Pozostałe przedstawione dowody mają charakter nieporównawczy i tym samym nie pozwalają na wiarygodne wnioskowanie na temat skuteczności interwencji.

W większości badań stosowano też nieco inne kryteria diagnozy VOD (Baltimore) lub diagnozy ciężkiej postaci VOD (MOF obejmująca 1 dodatkowy narząd lub wysokie prawdopodobieństwo ciężkiej VOD określone na podstawie modelu Bearmana) niż określone w proponowanym programie lekowym (odpowiednio kryteria Seattle i MOF obejmująca co najmniej 2 dodatkowe narządy).

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie grupy leczonej defibrotidem z historyczną grupą kontrolną (BSC) w głównym badaniu klinicznym w analizie wnioskodawcy wskazuje na podobny odsetek wystąpień zdarzeń niepożądanych w obu grupach (99% vs 100%) oraz na zbliżone odsetki pacjentów, którzy zmarli z powodu zdarzenia niepożądanego (63,7% vs 68,8%). W grupie DEF u większego odsetka pacjentów wystąpiło natomiast krwawienie prowadzące do zgonu (14,7% vs 6,3%), jednak wyników tych nie analizowano pod kątem istotności statystycznej.

W badaniu rejestrowym najczęstszą przyczynę zgonów w grupach DEF i BSC stanowiły natomiast niewydolność przeszczepu i infekcje (32,0% vs 34,2% dla obu zdarzeń).

Ogółem we włączonych badaniach eksperymentalnych odsetek pacjentów leczonych defibrotidem doświadczających ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniósł od 60,1% do 77,5%; zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu: 41,5%–63,7%; a zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3–5: 56,4%–84,3%. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zostały określone w 1 badaniu, a odsetek doświadczających ich pacjentów wyniósł 13,4%. Wśród pacjentów w leczonych w ramach CUP zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 47,4%, ciężkie zdarzenia niepożądane u 45,2%, zaś zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu u 44,1%.

Główne ograniczenie analizy bezpieczeństwa stanowi jakość dostępnych dowodów. Uwzględnienie historycznej grupy kontrolnej w jednym z badań porównawczych oznacza, że nie była możliwa ocena stopnia występujących w niej zdarzeń niepożądanych, natomiast informacje na temat bezpieczeństwa w badaniu rejestrowym były ograniczone. Pozostałe dowody mają charakter nieporównawczy, co ze względu na dużą liczbę zdarzeń niepożądanych związanych ze stanem zdrowia pacjentów utrudnia wnioskowanie na temat profilu bezpieczeństwa defibrotidu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-konsekwencji, kosztów-efektywności (CEA) i kosztów-użyteczności (CUA). Ze względu na różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem wykazane w nierandomizowanym badaniu klinicznym przedstawionym w analizie klinicznej, wybór techniki analitycznej jest prawidłowy. Jednocześnie w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Według oszacowań wnioskodawcy zastosowanie Defitelio w miejsce leczenia objawowego prowadzi do większych kosztów, ale też większych efektów zdrowotnych. Oszacowana w analizie podstawowej wartość ICUR wynosi 188 990 zł/QALY bez RSS i 184 077 zł/QALY z RSS. Maksymalna wartość ICUR oszacowana w analizie wrażliwości wyniosła 387 866 zł/QALY bez RSS i 377 961 zł/QALY z RSS, natomiast najniższa wartość ICUR wyniosła 80 472 zł/QALY bez RSS i 78 209 zł/QALY z RSS.

Wyznaczona przez analityków Agencji cena zbytu netto leku Defitelio zgodna z art. 13 ustawy o refundacji wynosi 797,40 zł bez RSS i [redacted] zł z RSS.

Zdaniem analityków Agencji wyniki analizy wnioskodawcy cechują się bardzo dużą niepewnością, związaną m.in. z niską jakością danych dotyczących skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii, wykorzystania przez wnioskodawcę jedynie części informacji z badania klinicznego, braku danych na temat długotrwałych efektów defibrotidu oraz optymistycznych założeń wnioskodawcy dotyczących śmiertelności i jakości życia pacjentów dożywających fazy „długoterminowej” modelu. Wymienione źródła niepewności nie były testowane w ramach analizy wrażliwości. Wątpliwości budzi też przyjęcie dobowej dawki defibrotidu znacząco niższej niż wskazana w ChPL i programie lekowym.

Analitycy Agencji testowali wątpliwe parametry i założenia analizy w ramach obliczeń własnych. Przyjęcie konserwatywnych założeń w zakresie powyższych aspektów modelu prowadzi do znacznego wzrostu wartości ICUR (do 3,28 razy).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB wnioskodawcy przeprowadzono w wariacie podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Testowany scenariusz minimalny uwzględniał przyjęcie średniej dobowej dawki defibrotidu z badania Richardson 2016 ([redacted]), natomiast w scenariuszu maksymalnym uwzględniono większą populację, zgodną z opinią eksperta wnioskodawcy. Wnioskodawca założył, iż defibrotyd w połączeniu z BSC przejmie 100% rynku stosowania leczenia objawowego rozumianego jako BSC.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio spowoduje w wariacie bez RSS, według szacunków wnioskodawcy, wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 7,4 mln w I roku refundacji (wrzesień - grudzień 2016 r.), 23,6 mln PLN w II roku refundacji i ok. 25,1 mln PLN w III roku refundacji. W przypadku uwzględnienia proponowanego RSS koszty te wyniosą odpowiednio 7,2 mln PLN, 23,0

mln PLN oraz 24,5 mln PLN. Wnioskodawca wskazał na oszczędności związane z prowadzeniem BSC w związku ze stosowaniem defibrotidu w populacji pacjentów z ciężką postacią VOD.

Analitycy Agencji zidentyfikowali liczne ograniczenia modelu wnioskodawcy wpływające na wiarygodność ostatecznych oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego. W analizie wnioskodawcy oszacowano średnią masę ciała pacjentów pediatrycznych i osób dorosłych na podstawie danych GUS dotyczących stanu ludności Polski w 2009 r. Zdaniem analityków Agencji oszacowania te nie pozwalają na uwzględnienie możliwości występowania w tej populacji niedożywienia, którego ryzyko występowania jest zwiększone w tej grupie chorych. Jednocześnie brak jest możliwości weryfikacji niektórych danych zaczerpniętych z publikacji. Przeprowadzona weryfikacja zgodności założeń wnioskodawcy z przeprowadzoną wśród ekspertów ankietą również wskazała na istnienie pewnych nieścisłości. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono wpływu na budżet płatnika publicznego dodatkowych kosztów związanych z opieką ambulatoryjną nad pacjentami wyleczonymi.

W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono oszacowania własne, w związku z propozycją NFZ rozliczania hospitalizacji związanej z udziałem pacjenta w programie lekowym w ramach OAiT. Wyniki przeprowadzonych obliczeń wskazały na znacznie wyższe koszty hospitalizacji pacjentów zarówno w porównaniu z kosztami prowadzenia samego BSC, jak i BSC związanego z terapią defibrotidem oszacowanymi przez wnioskodawcę.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencja otrzymała uwagi do zapisów programu lekowego od ekspertów klinicznych. Według jednego z ekspertów podwyższony poziom bilirubiny pojawia się jako ostatni w sekwencji objawów VOD u dzieci, stąd w populacji pediatrycznej, leczenie powinno zostać rozpoczęte przed wzrostem poziomu tego parametru. Inny ekspert zaznaczył, iż stosowanie defibrotidu nie powinno być ograniczane w populacji pediatrycznej jedynie do postaci ciężkiej VOD. Obydwaj eksperci zwrócili uwagę na fakt, iż zapis dotyczący możliwości stosowania defibrotidu powyżej 30 dni jest niewłaściwy. Według jednego z ekspertów powinien on zostać usunięty, natomiast według innego eksperta, w przypadku konieczności podawania ograniczenia powinno ono wynieść 60 dni.

W uwagach zawartych w piśmie Prezesa NFZ poinformowano o konieczności wprowadzenia zmian w treści programu lekowego uwzględniających zapisy ChPL w zakresie populacji docelowej i kryteriów wykluczenia pacjentów, u których występuje krwawienie. Jednocześnie w piśmie poinformowano o braku w projekcie programu lekowego informacji dotyczących zakresu gromadzenia danych z monitoringu leczenia oraz sposobu ich przekazywania do rejestru wymaganego przez EMA. Prezes NFZ wyraził negatywną opinię na temat przedmiotowego programu lekowego.

Analitycy Agencji zwrócili uwagę na fakt, iż według najnowszych wytycznych kryteria rozpoznawania VOD u osób dorosłych oparte są na zmodyfikowanych kryteriach Baltimore. W programie natomiast planuje się wykorzystywanie kryteriów Seattle, które są mniej rygorystyczne. Pozostałe uwagi dotyczą nieuzasadnionego braku spójności w kryteriach kwalifikacji VOD w zakresie wzrostu masy ciała u osób dorosłych i dzieci, dostosowania zapisów programu do ChPL odnośnie czasu trwania terapii oraz braku wśród badań kwalifikujących do programu pulsoksymetrii i gazometrii.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: walijską (AWMSG z 2015 r.), angielską (NHS z 2015 r.), francuską (HAS z 2014 r.) i szkocką (SMC z 2014 r.). Wszystkie rekomendacje były pozytywne dla finansowania Defitelio w leczeniu ciężkiej postaci VOD po HSCT. Rekomendacje wydano m.in. przy uwzględnieniu wykazanej przewagi klinicznej nad leczeniem objawowym, sierocego statusu leku, opinii pacjentów oraz zaproponowanych RSS.

Uwagi dodatkowe

Lek Defitelio został dopuszczony do obrotu przez EMA w wyjątkowych okolicznościach ze względu na brak możliwości uzyskania pełnej informacji dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa tego produktu leczniczego spowodowany rzadkim występowaniem choroby, a także z powodów etycznych uniemożliwiających przeprowadzenie badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Szczegółowym zobowiązaniem podmiotu

odpowiedzialnego przed wprowadzeniem do obrotu leku było utworzenie rejestru pacjentów w celu zbadania długoterminowego bezpieczeństwa, skutków zdrowotnych oraz sposobów utylizacji defibrotyny podczas normalnego stosowania.

Należy również zauważyć, iż American Association for the Study of Liver Diseases w 2009 r. nie wydała rekomendacji dla stosowania defibrotyny w leczeniu VOD ze względu na brak RCT.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Ashton 2014	Ashton LJ, Le Marsney RE i in. A population-based cohort study of late mortality in adult autologous hematopoietic stem cell transplant recipients in Australia. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2014 Jul;20(7):937-45.
Carreras 2011	Carreras E, Diaz-Beya M i in. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2011;17:1713-1720.
Carreras 2007	Carreras E., Olavarria E i in. Defibrotide for the treatment of veno-occlusive disease post SCT: preliminary results of EU compassionate use program in 332 patients confirm promising activity and manageable toxicity, <i>Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)</i> 2007; 110:613.
Chopra 2000	Chopra R, Eaton JD i in. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. <i>Br J Haematol</i> 2000;111:1122-1129.
Corbacioglu 2014	Corbacioglu S, Carreras E i in. Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-occlusive Disease: An Update From the International Compassionate-Use Program in 710 Patients, Presented at the 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition December 6–9, 2014, San Francisco, California, poster: 1138
Richardson 2016	Richardson PG, Riches ML i in. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. <i>Blood.</i> 2016 Mar 31;127(13):1656-65.
Richardson 2015	Richardson PG, Smith AR i in. Defibrotide for pediatric and adult patients with hepatic veno-occlusive disease: interim age subgroup survival analysis from an ongoing expanded access program in the US, EBMT 2015, 41st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, O127.
Richardson 2014	Richardson PG, Smith AR i in. Updated results from a large, ongoing, treatment IND study using defibrotide for patients with hepatic veno-occlusive disease, Presented at the 56th American Society of Hematology, Annual Meeting and Exposition, 2014, poster 2470
Richardson 2013	Richardson PG, Smith AR i in. Result of the large prospective study on the use of defibrotide (DF) in the treatment of hepatic veno-occlusive disease (VOD) in hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Early intervention improves outcome – updates results of a treatment IND (T-IND) expanded access protocol, American Society of Hematology, 2013.
Richardson 2010	Richardson PG, Soiffer RJ i in. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial, <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2010; 16 (7): 1005-1017.
Richardson 2009	Richardson PG, Tomblyn M i in. Defibrotide (DF) in the Treatment of Severe Hepatic Veno-Occlusive Disease (VOD) with Multi-Organ Failure (MOF) Following Stem Cell Transplantation (SCT): Results of a Phase 3 Study Utilizing a Historical Control, Oral Session: Clinical Care - Transplantation Regimen Toxicities and Engraftment: Novel Approaches to Predict, Assess and Reduce Transplant Related Organ Toxicities, December 7, 2009, abstrakt 654.
Richardson 2002	Richardson PG, Murakami C i in. 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. <i>Blood</i> 2002;100:4337-4343.
Pidala 2009	Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Blood.</i> 2009 Jul 2;114(1):7-19.
Strouse 2016	Strouse C, Richardson P i in. Defibrotide for Treatment of Severe Veno-Occlusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2016 Jul;22(7):1306-12.
Syrjala 2005	Syrjala KL, Langer SL i in. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. <i>J Clin Oncol.</i> 2005 Sep 20;23(27):6596-606.
Triplett 2015	Triplett BM, Kuttub HI i in. Escalation to high-dose defibrotide in patients with hepatic veno-occlusive-disease, <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 21, 2015: 2148-2153.
Wingard 2011	Wingard JR, Majhail NS i in. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>J Clin Oncol.</i> 2011 Jun 1;29(16):2230-9.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AASLD 2009	Laurie D. DeLeve, Dominique-Charles Valla and Guadalupe Garcia-Tsao. Vascular disorders of the liver- AASLD Practice Guidelines. <i>Hepatology</i> 2009; 49; 5; 1729–1764.
AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Defibrotide (Defitelio) 80 mg/ml concentrate for solution for infusion. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 0515 – March 2015.
BCSH/BCMT 2013	Dignan FL, Wynn RF i in. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. <i>British Journal of Haematology</i> 2013;163:444-57.
EASL 2015	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. <i>J Hepatol.</i> 2016 Jan;64(1):179-202.
ESH/EGBM 2012	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.
HAS 2014	Haute Autorité de santé (HAS). DEFITELIO 80 mg/ml, concentrate for solution for infusion - 2.5 ml vial. Transparency Committee Opinion, 09 July 2014.
NHS 2015	NHS England. B04/P/c Clinical Commissioning Policy: Use of defibrotide in severe veno-occlusive disease following stem cell transplant. January 2015.
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium (SMC). Defibrotide, 80mg/mL, concentrate for solution for infusion (Defitelio®). SMC No. (967/14). 09 May 2014.

Pozostałe publikacje

- Ara 2008** Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1131-43.
- Coppell 2010** Coppell JA., Richardso PG, Soiffer R, et.al, Hepatic Venno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome, *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 February ; 16(2): 157–168.
- Dignan** Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, BCSH/BSBMT Guideline: Diagnosis and Management of Venno-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) following Haematopoietic Stem Cell Transplantation European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Defitelio. 25 lipca 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002393/WC500153152.pdf, dostęp: 29.06.2016]
- EMA 2013** Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 208114Orig1s000. Medical Review(s). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208114Orig1s000MedR.pdf, dostęp: 29.06.2016]
- FDA Medical Review 2016** Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 208114Orig1s000. Statistical Review(s). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208114Orig1s000StatR.pdf, dostęp: 29.06.2016]
- FDA Statistical Review 2016** Mohty M, Malard M, Abecassis M, Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) *Bone Marrow Transplantation* (2015), 1–9
- Mohty 2015** Mohty M, Malard M, Abecassis M, Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation, *Bone Marrow Transplantation* (2016), 1–7
- Mohty 2016** Zaucha J, Hellmann A, Przeszczepienie komórek krwiotwórczych, w: w: *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna*, Kraków 2015
- Szczeklika 2015** Krawczyk J, Leczenie żywieniowe pacjentów poddawanych przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, *Actahaematologica polonica* 44 (2013) 232 – 237
- Krawczyk 2013** Martin-Salces M, Paz R, Canales MA, Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation, *Nutrition* 24 (2008) 769–775
- Martin-Salces 2008**

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych, [REDACTED], Kraków, listopad 2015
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, [REDACTED], Kraków, listopad 2015
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, [REDACTED], Kraków, listopad 2015
- Zał. 4. 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, [REDACTED], Kraków, grudzień 2015
- Zał. 5. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Defitelio (defibrotide) stosowanego w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, [REDACTED], Kraków, grudzień 2015
- Zał. 6. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych – uzupełnienie, Kraków, dnia 24.05.2016 r.
- Zał. 7. Uzupełnienie Instytutu Arcana do raportu oceny technologii medycznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotidum) w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 17 maja 2016 r. znak PLR.4600.163.2016.2.KWA, Kraków, dnia 03.06.2016 r.