



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 248/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Technologia lekowa nie była dotychczas oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu. Raport dotyczy stosowania defibrotydu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10 K76.5).*

*Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Defitelio nie obejmują profilaktyki VOD (a jedynie leczenie ciężkiej postaci VOD), w związku z czym oceniane wskazanie stanowi wskazanie „off-label”.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo defibrotydu stosowanego w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych: badanie Corbacioglu 2012 oraz badanie HARMONY (badanie aktualnie jest w fazie rekrutacji).*

*Odnaleziono ponadto przegląd systematyczny z metaanalizą Cheuk 2015 (przegląd Cochrane), porównujący interwencje w zakresie profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u osób poddawanych transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Do oceny skuteczności profilaktycznego*



zastosowania defibrotynu we wnioskowanym wskazaniu w metaanalizie Cochrane włączono odnalezione przez Agencję badanie Corbacioglu 2012.

Wyniki badania Corbacioglu 2012 wykazały, że profilaktyczne zastosowanie defibrotynu zmniejszyło częstość występowania VOD, jednakże wynik był na granicy istotności statystycznej. U 12% (22/180) pacjentów w grupie stosującej defibrotyn w profilaktyce, VOD rozwinęła się w ciągu 30 dni po HSCT, w porównaniu z 20% (35/176) pacjentów w grupie kontrolnej ( $p = 0,0488$ , test Z). Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Cochrane, odnalezione dowody naukowe nie pozwalają na potwierdzenie występowania różnic w częstości występowania VOD i przeżywalności między grupą badaną i kontrolną.

Natomiast odnalezione 2 wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że defibrotyn jest rekomendowany w ocenianym wskazaniu (profilaktyka VOD). Pozostałe wymienianie przez wytyczne opcje terapeutyczne (tj. heparyna sodowa, heparyna drobnocząsteczkowa, prostaglandyna, antytrombina, pentoksyfilina) nie są zalecane do stosowania w profilaktyce VOD/SOS.

Ponadto ekspert kliniczny Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, w przesłanej przez siebie opinii stwierdza, że „defibrotyn – to jedyny lek o udowodnionej skuteczności w profilaktyce i terapii choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT”.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL, do działań niepożądanych Defitelio, najczęściej obserwowanych podczas leczenia zarostowej choroby żył wątroby, zalicza się krwotoki (w tym, między innymi, krwotoki z przewodu pokarmowego, płucne i z nosa) oraz niedociśnienie.

Defibrotyn był jedyną interwencją, dla której w przeglądzie publikacji znaleziono dowody wskazujące na większą częstotliwość zdarzeń niepożądanych między grupą badaną, a kontrolną. Defibrotyn powodował więcej zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem leczenia (RR= 18,79, 95% CI 1,10 do 320,45). Te zdarzenia niepożądane obejmowały koagulopatię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, krwotok i mikroangiopatię, jednak jakość dowodów była niska lub bardzo niska.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Defitelio, ale zdaniem eksperta relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest wysoka.

#### Konkurencyjność cenowa

Jest to jedyny lek na rynku.

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wydatki płatnika mogą wynieść:

- wariant minimalny: [REDAKTOWANE] w wariantcie I, przy 50-osobowej populacji,
- wariant maksymalny: [REDAKTOWANE] w wariantcie II, przy 140-osobowej populacji.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dwie rekomendacje kliniczne wymieniają jako potencjalną opcję kwas ursodeoksycholowy, który może zmniejszać częstość występowania VOD, ale nie ma dowodów na różnicę w całkowitym przeżyciu i nie jest on zarejestrowany w ocenianym wskazaniu.

Główne argumenty decyzji

Rada uważa, że w ramach RDTL nie powinien być rozważany lek działający profilaktycznie, szczególnie bez rejestracji w ChPL. Lek ma udowodnioną skuteczność w leczeniu VOD, ale nie w profilaktyce stanu, który dotyczy ok. 4% pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.59.2019 „Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Gentium Srl).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Gentium Srl) 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Gentium Srl).