



Opinia nr 66/2019

z dnia 14 sierpnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Defitelio (defibrodyd) w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Defitelio (defibrodyd) w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Defitelio (defibrodyd) w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (Cheuk 2015) porównujący interwencje w zakresie profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u osób poddawanych transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Ponadto odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo defibrodydu stosowanego w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych - badanie Corbacioglu 2012 oraz badanie HARMONY (badanie aktualnie jest w fazie rekrutacji, brak wyników).

Wnioski autorów poszczególnych publikacji nie są zgodne co do skuteczności defibrodydu. Autorzy przeglądu Cheuk 2015 wykazali, że odnalezione dowody naukowe nie pozwalają na potwierdzenie występowania różnic w częstości występowania VOD i przeżywalności pomiędzy porównywanymi grupami. Natomiast wyniki badania Corbacioglu 2012 wykazały, że profilaktyczne zastosowanie defibrodydu zmniejszyło częstość występowania VOD, jednakże wynik był na granicy istotności statystycznej.



Wyniki bezpieczeństwa na podstawie publikacji Cheuk 2015 wykazały, że defibrotyd był jedyną interwencją, dla której znaleziono dowody wskazujące na większą częstotliwość zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem leczenia.

Jednakże należy mieć na uwadze, że nie odnaleziono badań RCT potwierdzających skuteczność zastosowania defibrotynu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepie komórek krwiotwórczych u pacjentów dorosłych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Doprecyzowanie zlecenia MZ wskazuje, że ocenie ma podlegać wskazanie obejmujące profilaktykę choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu.

W zleceniu nie sprecyzowano wieku pacjentów poddawanych profilaktycznemu podawaniu defibrotynu.

Problem zdrowotny i istotność 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 śródbłonna 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.

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.

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.

VOD jest chorobą rzadką. Odsetek jej zareportowanych przypadków według Coppel 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%).

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne rekomendują defibrotyd w profilaktyce VOD/SOS. Ponadto jako potencjalną opcję do zastosowania wymieniają kwas ursodeoksycholowy, który jednak nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu. Pozostałe wymieniane przez wytyczne opcje terapeutyczne (tj. heparyna sodowa, heparyna drobnocząsteczkowa, prostaglandyna, antytrombina, pentoksyfilina) nie są zalecane do stosowania w profilaktyce VOD/SOS.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego dla defibrotydu nie ma technologii alternatywnej, która mogłaby być stosowana w ramach profilaktyki VOD.

W związku z powyższym za komparator dla defibrotydu uznano brak profilaktyki.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Defitelio jest lekiem zawierającym defibrotyd, który jest mieszaniną oligonukleotydów o działaniu przeciwzakrzepowym, fibrynolitycznym, przeciwadhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Mechanizm działania defibrotydu jest wieloczynnikowy. Jego działanie polega głównie na zmniejszaniu nadmiernej aktywacji komórek śródbłonna (zaburzenia czynności śródbłonna), modulacji homeostazy śródbłonna oraz przywracaniu równowagi między procesami zakrzepowymi i fibrynolizą. Dokładny mechanizm działania defibrotydu nie został jednak w pełni wyjaśniony.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Defitelio jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył (ang. *Veno-occlusive disease*, VOD) wątroby, nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. *Sinusoidal obstruction syndrome*, SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *Haematopoietic stem-cell transplantation*, HSCT).

Wnioskowane wskazanie nie znajduje odzwierciedlenia we wskazaniu zarejestrowanym dla ocenianego leku (dot. leczenia a nie profilaktyki), tym samym jego zastosowanie będzie odbywać się poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono:

- o Corbacioglu 2012 (NCT002729480) – otwarte, randomizowane badanie III fazy, porównujące profilaktyczne zastosowanie defibrotydu z brakiem profilaktyki. Celem badania była ocena profilaktycznego zastosowania defibrotydu u dzieci poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych z wysokim ryzykiem rozwoju choroby zarostowej żył wątroby (VOD), wpływającej na występowanie i ciężkość choroby. Do badania włączono 356 pacjentów, w tym 180 do grupy defibrotydu oraz 176 do grupy kontrolnej. Pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej defibrotyd, otrzymywali badany lek w ramach profilaktyki średnio przez 32,4 dni, brak jednoznacznych danych dot. okresu obserwacji.

Ryzyko błędu systematycznego ocenione wg narzędzia Cochrane Collaboration wskazuje na niskie ryzyko błędu dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, selektywne raportowanie, inne oraz wysokie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane.

- Cheuk 2015 (przegląd Cochrane) – przegląd systematyczny z metaanalizą, obejmujący 14 badań RCT, w tym badanie Corbacioglu 2012. Celem przeglądu było ustalenie wpływu różnych terapii profilaktycznych na częstość występowania VOD, ogólne przeżycie, śmiertelność, jakość życia (QOL) oraz bezpieczeństwo tych terapii u osób poddawanych HSCT:
 - w czterech badaniach (612 uczestników) porównywano kwas ursodeoksycholowy (z dodatkowym leczeniem lub bez dodatkowego leczenia) z placebo (z takim samym dodatkowym leczeniem lub bez);
 - w dwóch badaniach (259 uczestników) porównywano heparynę z brakiem leczenia;
 - w dwóch badaniach (106 uczestników) porównywano heparynę drobnocząsteczkową z placebo lub brakiem leczenia;
 - jedna próba (360 uczestników) porównywała defibrotyd z brakiem leczenia - Corbacioglu 2012;
 - w jednym badaniu (34 uczestników) porównywano glutaminę z placebo;
 - w dwóch badaniach (383 uczestników) porównywano świeżo mrożone osocze (z dodatkowym leczeniem lub bez niego) z brakiem leczenia lub takim samym dodatkowym leczeniem;
 - w jednym badaniu (30 uczestników) porównywano antytrombinę III z heparyną vs sama heparyna;
 - w jednym badaniu porównano heparynę (47 uczestników) z LMWH (46 uczestników) i prostaglandyną E1 (47 uczestników).

Ponadto odnaleziono randomizowane badanie III fazy HARMONY (NCT02851407), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo defibrotydu w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą (Best Supportive Care - BSC) w zapobieganiu chorobom żylna-okluzyjnym wątroby u pacjentów dorosłych i dzieci poddawanych przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych z grup wysokiego ryzyka lub bardzo wysokiego ryzyka rozwoju VOD. Jednak nie opublikowano dotychczas wyników badania w postaci pełnotekstowej, w związku z czym nie zostało ujęte w niniejszym dokumencie.

Skuteczność kliniczna

Cheuk 2015

W ramach przeglądu systematycznego Cheuk 2015 nie wykazano różnic istotnych statystycznie między defibrotydem a brakiem leczenia w zakresie częstości występowania VOD i przeżywalności.

Wyniki dotyczące pozostałych terapii uwzględnionych w przeglądzie Cheuk 2015 wykazały, że:

- kwas ursodeoksycholowy:
 - może zmniejszać częstość występowania VOD (ryzyko względne RR=0,60, 95%CI: 0,40; 0,88); liczba osób, które należy poddać leczeniu w celu uzyskania dodatkowego korzystnego wyniku (NNT=15, 95%CI: 7; 50), ale nie było dowodów na różnicę w całkowitym przeżyciu (współczynnik ryzyka (HR)=0,83, 95%CI: 0,59; 1,18).
 - może zmniejszać śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,70, 95%CI: 0,50; 0,99); (NNT=17, 95%CI: 8; 431) i śmiertelność z powodu VOD (RR=0,27, 95%CI: 0,09; 0,87); (NNT=34, 95%CI: 16; 220).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania VOD pomiędzy grupami interwencji i kontrolnymi dla:

- heparyny;

- LMWH;
- defibrotytu;
- glutaminy (brak VOD w obu grupach);
- FFP;
- antytrombiny III;
- pomiędzy heparyną a LMWH;
- pomiędzy heparyną a PGE1;
- między LMWH i PGE1.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w przeżywalności między grupami interwencji i kontrolnymi dla: heparyny (92,6% vs. 88,7%) i defibrotytu.

Nie było danych dotyczących przeżycia w badaniach dla LMWH, glutaminy, FFP, antytrombiny III, porównujących heparynę i LMWH, heparynę i PGE1 oraz LMWH i PGE1.

W żadnym badaniu nie było danych dotyczących jakości życia (QoL).

Corbacioglu 2012

Analiza wyników badania Corbacioglu 2012 dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT ang. *intention-to-treat analysis*) wykazała, że choroba rozwinęła się w ciągu 30 dni po HSCT u 12% pacjentów w grupie stosującej defibrotytu w profilaktyce VOD, w porównaniu z 20% pacjentów w grupie kontrolnej. Wynik był na granicy istotności statystycznej lub był nieistotny statystycznie, w zależności od zastosowanego testu statystycznego.

W ramach badania Corbacioglu 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie:

- mediany czasu od HSCT do rozpoznania VOD;
- częstości występowania przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi w 180 dniu po HSCT;
- śmiertelności związanej z VOD w 100 dni po HSCT;
- ogólnej śmiertelności w 100 i 180 dniu po HSCT (ogólna śmiertelność była w obu grupach taka sama).

Skuteczność praktyczna

Ekspert kliniczny w swojej opinii odniósł się do publikacji Corbacioglu 2017, stanowiącej konsensus ekspertów odnośnie zastosowania defibrotytu u dzieci i dorosłych z chorobą okluzyjną wątroby po przeszczepie komórek krwiotwórczych. W opracowaniu Corbacioglu 2017, poza głównymi badaniami RCT przedstawionymi w ramach przeglądu systematycznego Agencji, odniesiono się również do wyników z badań o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne i retrospektywne). Poniżej przedstawiono dane dot. profilaktyki.

W publikacji Corbacioglu 2017 odniesiono się do poniższych badań:

- Corbacioglu 2006 – badanie retrospektywne, przeprowadzonym na grupie 20 pacjentów poniżej 2 r.ż. po przebytych HSCT, porównujące profilaktykę defibrotydem z brakiem profilaktyki;
- Chalandon 2004 – badanie obserwacyjno-retrospektywne, porównujące 52 dorosłych pacjentów stosujących profilaktykę defibrotydem po przeszczepie z 52 dorosłymi pacjentami w historycznej grupie kontrolnej;

- Chalandon 2016 - badanie obserwacyjno-retrospektywne, porównujące 258 dorosłych pacjentów stosujących profilaktykę defibrotymem po przeszczepie z 258 pacjentami w historycznej grupie kontrolnej;
- Dignan 2007 – jednoramienna, retrospektywna analiza 58 przypadków dorosłych pacjentów otrzymujących profilaktykę defibrotymem podczas allogenicznego HSCT;
- Qureshi 2008 – badanie retrospektywne, obejmującego 47 pacjentów pediatrycznych, u których zastosowano profilaktykę defibrotymem podczas HSCT.

Badanie Corbacioglu 2006 wykazało, że ogólna częstość występowania VOD/SOS u pacjentów niestosujących profilaktyki defibrotymem wyniosła 63,6% (7/11 pacjentów), natomiast w grupie pacjentów stosujących profilaktykę defibrotymem (9 pacjentów) tylko u 1 pacjenta (11,1%) rozpoznano retrospektywnie umiarkowane VOD / SOS.

W badaniu Chalandon 2004 u żadnego z pacjentów leczonych defibrotymem nie rozwinął VOD/SOS, natomiast u 19% pacjentów w grupie kontrolnej stwierdzono VOD/SOS, a 3 zmarło z powodu VOD/SOS. W zaktualizowanym raporcie Chalandon 2016 u żadnego z pacjentów leczonych defibrotymem nie rozwinął VOD/SOS, natomiast u 4,8% pacjentów w grupie kontrolnej rozpoznano VOD/SOS. Ponadto autorzy zwrócili również uwagę, że odsetek ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) w populacji HSCT był znacząco niższy w grupie defibrotymu po 1 roku (31% vs 42%), chociaż wskaźnik przeżycia powyżej 100 dni od przeszczepu (ang. *day +100 survival rates*) był podobny (odpowiednio 27% i 29%).

Analiza Dignan 2007 wykazała, że żaden z pacjentów nie miał VOD / SOS i żaden z nich nie zmarł z powodu podejrzenia VOD/SOS w ciągu 100 dni od przeszczepu.

W wyniku badania Qureshi 2008 stwierdzono 4 przypadki klinicznego VOD / SOS, które ustąpiły w ciągu 14 dni po zwiększeniu dawki defibrotymu.

Bezpieczeństwo

W 11 badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Cheuk 2015 zgłoszono zdarzenia niepożądane.

Przegląd systematyczny Cheuk 2015 wykazał większą częstotliwość zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej defibrotym w porównaniu do grupy kontrolnej (brak profilaktyki) (RR=18,79, 95%CI: 1,10; 320,45). Raportowane zdarzenia niepożądane obejmowały koagulopatię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, krwotok i mikroangiopatię.

Nie stwierdzono różnic w częstości zdarzeń niepożądanych między grupami interwencji i kontrolnymi dla pozostałych porównań odnoszących się do profilu bezpieczeństwa.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

Ponadto, pomimo że w badaniach dotyczących stosowania defibrotymu w zarostowej chorobie żył nie zgłaszano występowania nadwrażliwości, są doniesienia o przypadkach nadwrażliwości, z anafilaksją włącznie, związanych z leczeniem dostępnymi wcześniej w obrocie preparatami defibrotymu. W związku z powyższym nadwrażliwość zaliczono do niepożądanych działań leku.

Dodatkowo, zgodnie z ChPL Defitelio, w badaniach obejmujących pacjentów poddawanych leczeniu VOD ponad 50% uczestników stanowiły dzieci. W przypadku stosowania produktu w dawkach przekraczających zalecane 25 mg/kg masy ciała na dobę, odsetek osób, u których występowały krwawienia był wyższy. Ze względu na to, że wiele tego typu zdarzeń odnotowano w okresie obserwacji kontrolnej po leczeniu, niemożliwe było ustalenie wyraźnego związku ich występowania ze

stosowaniem defibrotytu. W badaniu dotyczącym profilaktyki dawką 25 mg/kg mc. na dobę dzieci i młodzieży, częstość występowania jakichkolwiek krwawień była większa w grupie stosującej defibrotyd niż w grupie leczonej. Nie stwierdzono jednak żadnej różnicy w częstości występowania ciężkich krwawień ani krwawień prowadzących do zgonu. Poza tym częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Defitelio. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka i pozostaje ona nieznaną.

Natomiast zgodnie z opinią eksperta klinicznego stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest wysoki.

Ograniczenia analizy

- Autorzy przeglądu systematycznego Cheuk 2015 stwierdzają, że jakość włączonych dowodów była niska lub bardzo niska a wyniki między badaniami niespójne i nieprecyzyjne, w związku z czym przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością.
- W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono tylko 1 zakończone randomizowane badanie kliniczne (RCT) dot. stosowania ocenianej interwencji w profilaktyce VOD dla populacji pediatrycznej (Corbacioglu 2012), którego wiarygodność oceniona została jako umiarkowana. Pozostałe dowody, wskazane przez eksperta klinicznego, nie zostały odnalezione w ramach systematycznego wyszukiwania. Dane dla populacji dorosłych pochodzą z badań o niższej wiarygodności względem RCT biorąc pod uwagę hierarchię dowodów naukowych.
- W zleceniu MZ nie określono wieku pacjentów kwalifikujących się do terapii defibrotylem. W randomizowanym badaniu klinicznym (RCT) Corbacioglu 2012 uczestniczyli pacjenci w wieku do 18 r.ż. Autorzy badania Corbacioglu 2012 wskazują, że częstość występowania choroby żylna-okluzyjnej jest najwyższa u dzieci, jednak nie wiadomo w jakim zakresie populacja uczestnicząca w badaniu pokrywa się z populacją docelową dla leku w polskiej praktyce klinicznej.
- Ponadto z racji braku rejestracji ocenianego leku w profilaktyce VOD, ChPL nie wskazuje długości czasu podawania leku w tym wskazaniu. W badaniu Corbacioglu 2012 defibrotyd był podawany średnio przez 32,4 dni, przy czym nie ma pewności, że polska praktyka kliniczna będzie spójna z postępowaniem przedstawionym w badaniu, zaś efekty zdrowotne mogą być uzależnione od długości ekspozycji na lek.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano aktywnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej możliwych do zastosowania.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem MZ, koszt jednego cyklu leczenia lekiem Defitelio (80 fiolek leku), wynosi

████████████████████

Należy mieć jednak na uwadze fakt, że dawkowanie leku jest zależne od masy ciała pacjenta, tym samym koszty leku generowane w rzeczywistej praktyce klinicznej mogą się różnić od tych

przedstawionych powyżej. Z opinii eksperckiej wynika wyższe zużycie leku (105 fiolek) niż wskazano w zleceniu MZ.

Ponadto zgodnie z ChPL Defitelio, lek należy podawać najkrócej przez 21 dni i leczenie należy kontynuować do ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkiej VOD. Jednakże wskazanie zarejestrowane odnosi się wyłącznie do leczenia, nie zaś jak wskazano w zleceniu MZ profilaktyki. Wobec tego nie jest możliwe określenie zalecanego czasu podawania leku w ramach profilaktyki VOD (w zleceniu wskazano 1 cykl). Należy się jednak spodziewać, że okres ten nie powinien być dłuższy niż maksymalny czas stosowania leku w ramach RDTL, gdyż rozpoznania VOD dokonuje się najczęściej w pierwszych 3. tygodniach od przeszczepienia, zaś w około 20–30% choroba rozwija się po >3 tygodniach po przeszczepie.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii eksperta klinicznego populacje pacjentów pediatrycznych oszacowano w wariancie minimalnym na 50 pacjentów rocznie oraz w wariancie maksymalnym na 140 pacjentów rocznie.

Oszacowania uwzględniały zużycie fiolek na podstawie zlecenie MZ (80 fiolek) oraz wg opinii eksperta (105 fiolek).

Koszt 21-dniowej terapii produktem leczniczym Defitelio może wynieść:

- przy założeniu zużycia fiolek na podstawie zlecenia MZ – 80 fiolek:
 - w wariancie minimalnym – [REDACTED]
 - w wariancie maksymalnym – [REDACTED]
- przy założeniu zużycia fiolek wg eksperta klinicznego – 105 fiolek:
 - w wariancie minimalnym – [REDACTED]
 - w wariancie maksymalnym – [REDACTED]

Ograniczenia analizy

Ze względu na brak dokładnych danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej powyższe oszacowania mogą różnić się od rzeczywistego wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania:

- Dane wykorzystane w oszacowaniach pochodzą wyłącznie od jednego eksperta i mogą mieć charakter subiektywny. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla populacji polskiej umożliwiających zweryfikowanie liczebności populacji.
- Szacunki eksperta dotyczą wyłącznie populacji pediatrycznej. Mimo, iż piśmiennictwo wskazuje, że częstość występowania VOD jest najwyższa u dzieci, nie wiadomo w jakim zakresie uwzględniona w oszacowaniach populacja znajdzie odzwierciedlenie w polskiej praktyce klinicznej i czy udział pacjentów dorosłych będzie znikomy.
- Niepewność dotycząca zużycia leku, którego dawkowanie leku jest uzależnione od masy ciała pacjenta. W obliczeniach wykorzystano liczbę fiolek wg zlecenia MZ oraz opinii eksperta. Różnica w uwzględnionej liczbie fiolek miała znaczący wpływ na wysokość kosztów ponoszonych przez płatnika. Tym samym większy udział pacjentów dorosłych lub po prostu pacjentów o większej masie ciała będzie miał odzwierciedlenie we wzroście kosztów płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje klinicznych odnoszące się do choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, wydane przez:

- British Society for Haematology/ British Society for Blood and Marrow Transplantation (BCSH/BSBMT) 2013 (Wielka Brytania);
- European Association for the Study of the Liver (EASL) 2015 (Europa);
- European School of Haematology/ European Group for Blood and Marrow Transplantation (ESH/EBMT) 2013 (Europa).

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że defibrotyd jest rekomendowany w ocenianym wskazaniu (profilaktyka VOD). Pozostałe wymieniane przez wytyczne opcje terapeutyczne (tj. heparyna sodowa, heparyna drobnocząsteczkowa, prostaglandyna, antytrombina, pentoksyfilina) nie są zalecane do stosowania w profilaktyce VOD/SOS. Dwie rekomendacje kliniczne jako potencjalną opcję wymieniają kwas ursodeoksycholowy, który jednak nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.07.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3055.2019.2.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio (defibrotyd) w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii 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 oraz raportu nr OT.422.59.2019 Defitelio (defibrotyd) w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.