



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.59.2019

Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniami 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gentium Srl

Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
BCSH	British Society for Haematology
BSBMT	British Society for Blood and Marrow Transplantation
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBMT	European Society for Blood and Marrow
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESH	European School of Hematology
FFP	świeżo mrożone osocze (ang. fresh frozen plasma)
GvHD	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
HSCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa (ang. low molecular weight heparin)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p	poziom istotności statystycznej
PGE1	prostaglandyna E1
QoL	jakość życia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
SOS	zespół niedrożności zatokowej wątroby (ang. sinusoidal obstruction syndrome)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373)
TRM	śmiertelność związana z przeszczepem (ang. transplant-related-mortality),
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 r., poz.1373)
VOD	choroba zarostowa żył wątroby (ang. veno-occlusive disease)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana	10
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	11
6. Analiza kliniczna	13
6.1. Opis metodyki przeglądu.....	13
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	16
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	18
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
9. Konkurencyjność cenowa	21
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	23
12. Piśmiennictwo	26
13. Załączniki.....	27
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

17-07-2019, PLD.46434.3055.2019.2.AB

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Defitelio, defibrotyd, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

- Wnioskowane wskazanie:

w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ PLN netto (koszt wnioskowanej terapii)

██████████ PLN netto (koszt 10 fiolek)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego 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 lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu. Powstała natomiast analiza weryfikacyjna dotycząca stosowania defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10 K76.5)¹.

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”.

Problem zdrowotny

Choroba zarostowa żył wątroby (VOD), nazywana także zespołem niedrożności zatokowej wątroby (SOS), to potencjalnie zagrażające życiu, rzadkie powikłanie występujące najczęściej po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). 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.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej).

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo defibrotynu stosowanego w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepie komórek krwiotwórczych: badanie Corbacioglu 2012 oraz badanie HARMONY (badanie aktualnie jest w fazie rekrutacji; nie opublikowano dotychczas wyników badania w postaci pełnotekstowej).

Odnaleziono ponadto przegląd systematyczny 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 przeglądzie 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, się rozwinęła w ciągu 30 dni po HSCT, w porównaniu z 20% (35/176) pacjentów w grupie kontrolnej ($p = 0,0488$, test Z).

Z kolei 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

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL Defitelio do działań 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.

¹ Biuletyn Informacji Publicznej. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie 105/2016 <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4569-105-2016-zlc>

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „*lek jest bardzo bezpieczny. Daje szansę przeżycia około 50% w postaci ciężkiej.*”

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

Zgodnie z opinią eksperta, Prof. dr hab. med. Jana Styczyńskiego, Agencja przyjęła, że populacja wyniesie 50-140 pacjentów pediatrycznych. Ze względu na brak danych epidemiologicznych dla populacji dorosłej, Agencja przeprowadziła dalsze obliczenia z wykorzystaniem oszacowania dla populacji dziecięcej, jednakże jak wskazują autorzy badania Corbacioğlu 2012, częstość występowania choroby żyłno-okluzyjnej jest najwyższa u dzieci.

W skrajnych wariantach wydatki płatnika mogą wynieść:

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

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W rozważanym przypadku nie ma technologii lekowej, która mogłaby stanowić alternatywną terapię dla defibrotynu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dn. 16.07.2019 r., znak PLD.46434.3055.2019.2.AB, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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 lekowych (RDTL).

Agencja zidentyfikowała rozbieżności w zakresie wskazania do zastosowania ww. produktu leczniczego pomiędzy treścią ww. zlecenia, a informacjami zawartymi w punkcie 2. załącznika dołączonego do zlecenia. W załączniku dotyczącym informacji o chorobie lub problemie zdrowotnym wskazano retinoblastomę określoną kodem ICD-10: C69.2.

W piśmie MZ nr PLD.46434.3055.2019.4.AB z dn. 24.07.2019 r., doprecyzowano wskazanie, informując, że właściwym wskazaniem w zleceniu jest: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu.

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”.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

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.

[Źródła: 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]

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]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Defitelio, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Defitelio, 80 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC	B01AX01 - Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe
Substancja czynna	defibrotyd
Wnioskowane wskazanie (na podstawie zlecenia MZ)*	„w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych**
Dawkowanie (na podstawie ChPL)	Zalecana dawka to 6,25 mg/kg masy ciała podawane co 6 godzin (25 mg/kg mc. na dobę). Produkt leczniczy należy podawać najkrócej przez 21 dni i leczenie należy kontynuować do ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkiej zarostowej choroby żył.
Droga podania	Produkt leczniczy Defitelio przeznaczony jest do podawania dożylnie. Podaje się go w infuzji dożylniej przez 2 godziny.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia (na podstawie zlecenia MZ)	1 cykl
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Defibrotyd 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 fibrylizacją. Dokładny mechanizm działania defibrotydu nie został jednak w pełni wyjaśniony.

* 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”.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Defitelio]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 18.10.2013 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy 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). Produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby, i z powodów etycznych uniemożliwiających przeprowadzenie badań z grupą kontrolną placebo, nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

Źródło: ChPL Defitelio, EMA²

² European Medicines Agency. Defitelio. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio>

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 1 z nich.

Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg eksperta klinicznego

Skutki następstw młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	
Obniżenie jakości życia	

Uzasadnienie eksperta:

Ciężka postać choroby zarostowej żył wątrobowych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych prowadzi do zgonu w ponad 80% przypadków.

Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg eksperta klinicznego

Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Rokowania pacjentów
„W ciężkiej postaci choroby weno-okluzyjnej żył wątrobowych (VOD, SOS) śmiertelność przekracza 80-90%. Najskuteczniejszą metodą postępowania jest profilaktyka (z zastosowaniem defibrotydu).”
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby
„Zakrzepica żył wątrobowych, obrzęki, puchlina brzuszna, przyrost masy ciała, niewydolność wątroby, niewydolność wielonarządowa, zgon.”

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg eksperta klinicznego

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x

Uzasadnienie eksperta:

Ciężka postać choroby zarostowej żył wątrobowych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych prowadzi do zgonu w ponad 80% przypadków. Na chwilę obecną skuteczność profilaktyczną wykazano jedynie w przypadku leku defibrotyd. Zastosowanie tego leku w profilaktyce daje duże szanse na uniknięcie tego powikłania.

Ponadto Prof. Styczyński wskazał, że „Nie ma żadnej innej metody skutecznego zapobiegania i leczenia choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych auto-HSCT i allo-HSCT” oraz „Defibrotyd

– to jedyny lek o udowodnionej skuteczności w profilaktyce i terapii choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT.”

Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		x
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 1 sierpnia 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba. Przegląd abstraktów został przeprowadzony przez 2 analityków.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci poddawani przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Defibrotyd stosowany jako profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia (np. jeśli defibrotyd stosowany był wyłącznie w leczeniu VOD)
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	Dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; Publikacje dostępne w pełnym tekście. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tyko metodyki).

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo defibrotynu stosowanego w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepie komórek krwiotwórczych.

- **Corbacioglu 2012** – otwarte, randomizowane badanie III fazy, porównujące profilaktyczne zastosowanie defibrotynu z brakiem profilaktyki u dzieci (wiek <18 lat) z ≥ 1 czynnikami ryzyka rozwoju VOD / SOS po HSCT. Celem tego badania jest ocena, czy profilaktyczne zastosowanie defibrotynu u dzieci poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych i u których istnieje wysokie ryzyko rozwoju choroby zarostowej żył wątroby (VOD) wpływa na występowanie i ciężkość choroby. Pacjenci przydzielani do ramienia profilaktyki defibrotynu otrzymywali lek w dawce 25 mg/kg/dobę dożylnie w 4 dawkach, rozpoczynając stosowanie w dniu kondycjonowania i kończąc w dniu +30 po przeszczepie komórek macierzystych (HSCT) lub po wypisaniu z leczenia szpitalnego.
- **badanie HARMONY** – randomizowane badanie III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo defibrotynu z najlepszą opieką podtrzymującą w porównaniu z samą najlepszą opieką wspomagającą w zapobieganiu VOD / SOS u dzieci (wiek ≥ 1 miesiąc i ≤ 16 lat) oraz u dorosłych pacjentów poddawanych HSCT, którzy są w grupie wysokiego ryzyka lub bardzo wysokiego ryzyka rozwoju VOD. Badanie aktualnie jest w fazie rekrutacji; nie opublikowano dotychczas wyników badania w postaci pełnotekstowej. Dostępne informacje na temat badania pochodzą z abstraktu konferencyjnego³ oraz ze strony ClinicalTrials.gov⁴.

³ Grupp S, Pagliuca A, Corbacioglu S, Hume R, Liang W, Tappe W, Richardson P. Design of phase 3, randomized trial of defibrotide for prevention of hepatic veno-occlusive disease/ sinusoidal obstruction syndrome. 23rd Congress of the European Hematology Association Stockholm, Sweden, June 14-17, 2018. Abstract: PB2460.

⁴ Clinicaltrials.gov. NCT02851407: Study comparing efficacy and safety of defibrotide vs best supportive care in the prevention of hepatic veno-occlusive disease in adult and pediatric patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02851407>

Odnaleziono ponadto **przegląd systematyczny Cheuk 2015** (przegląd Cochrane) porównujący interwencje w zakresie profilaktyki żylna-okluzyjnej choroby wątroby u osób poddawanych transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Do oceny skuteczności profilaktycznego zastosowania defibrotynu we wnioskowanym wskazaniu w przeglądzie Cochrane włączono odnalezione przez Agencję badanie Corbacioglu 2012.

W ramach dodatkowych informacji przedstawiono **dowody naukowe przedstawione przez prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)**. W swoich danych źródłowych prof. Styczyński powołał się na publikację Corbacioglu 2017, stanowiącą konsensus ekspertów odnośnie zastosowania defibrotynu 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).

Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Brak wyników badania RCT potwierdzającego skuteczność zastosowania defibrotynu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepie komórek krwiotwórczych u pacjentów dorosłych, jednakże jak wskazują autorzy badania Corbacioglu 2012, częstość występowania choroby żylna-okluzyjnej jest najwyższa u dzieci.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania wtórne			
Cheuk 2015 (Cochrane)	<p>Typ badania: Przegląd systematyczny</p> <p>Cel: ustalenie wpływu różnych terapii profilaktycznych na: częstotliwość występowania VOD, ogólne przeżycie, śmiertelność, jakość życia (QOL) oraz bezpieczeństwo tych terapii u osób poddawanych HSCT.</p> <p>Metody: w styczniu 2015 r przeszukano the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, materiały konferencyjne trzech międzynarodowych towarzystw hematologiczno-onkologicznych i dwóch rejestrów badań.</p> <p>Włączano tylko badania RCT.</p> <p>Kryteria włączenia: Badania dotyczące porównania terapii profilaktycznych (z placebo lub bez leczenia) lub porównania różnych terapii VOD u osób poddawanych HSCT.</p>	<p>Populacja</p> <p>Włączono 14 badań RCT. W tym jedno badanie - Corbacioglu 2012 - liczące 360 pacjentów porównujące def brotyd z brakiem leczenia.</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania VOD (odsetek uczestn ków, u których rozwinęła się VOD w okresie badania) • Całkowite przeżycie <p>Drugorzędowe punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (odsetek zmarłych uczestn ków) • Śmiertelność związana z VOD (odsetek uczestn ków, którzy zmarli z powodu VOD w okresie badania) Jakość życia • Częstość zdarzeń niepożądanych
Badania pierwotne			
HARMONY NCT02851407 Źródło finansowania Jazz Pharmaceuticals	<p>Badanie 3 fazy, otwarte (open-label), równoległe (parallel assignment) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku powyżej 1 miesiąca; • pacjent musi mieć zaplanowane allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek 	Pierwszorzędowy

	<p>defibrotytu w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą (Best Supportive Care - BSC) w zapobieganiu chorobom żyłno-okluzyjnym wątroby u pacjentów dorosłych i dzieci poddawanych przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych</p> <p>Interwencja Defibrotyd + BSC</p> <p>Komparator BSC</p> <p>Czas obserwacji Badanie w trakcie.</p>	<p>macierzystych(dzieci lub dorośli) lub autologiczne HSCT (tylko pacjenci pediatryczni) i być w grupie wysokiego ryzyka lub bardzo wysokiego ryzyka rozwoju choroby żyłno-okluzyjnej (VOD).</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentki (i partnerki mężczyzn w wieku rozrodczym), które są aktywne seksualnie, muszą zgodzić się na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas ekspozycji na defibrotyd i przez 1 tydzień po ostatniej dawce defibrotynu. zgoda pacjenta <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niestabilność hemodynamiczna w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem badania; ostre krwawienie, które jest klinicznie istotne w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem badania; stosowanie leków, które zwiększają ryzyko krwawienia w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem badania; używanie lub planowanie użycia innego badanego środka w celu zapobiegania lub leczenia VOD; brak zgody poważna czynna choroba lub współistniejąca choroba, zakłócająca leczenie w ocenie badacza, ciąża lub karmienie piersią, nadwrażliwość na defibrotyd lub którąkolwiek substancję pomocniczą, udział w innym badaniu <p>Liczba pacjentów N = 400</p>	<p>Przeżycie wolne od choroby żyłno-okluzyjnej (VOD) w 30. dniu po hemotopoetycznym przeszczepieniu komórek macierzystych (HSCT)</p> <p>Drugorzędowy przeżycie wolne od choroby eno-okluzyjnej (VOD) w 100. dniu po hemotopoetycznym przeszczepieniu komórek macierzystych (HSCT)</p> <p>Brak opublikowanych wyników – badanie w trakcie.</p>
<p>Corbacioglu 2012 NCT00272948</p> <p>Źródło finansowania European Group for Blood and Marrow Transplantation; Jazz Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie 3 fazy, otwarte (open-label), równoległe (parallel assignment) porównujące profilaktyczne zastosowanie defibrotynu z brakiem profilaktyki u dzieci (wiek <18 lat) z ≥ 1 czynnikiem ryzyka rozwoju VOD / SOS po HSCT.</p> <p>Interwencja Defibrotyd 25 mg / kg / dobę dożylnie w 4 dawkach, zaczynając od dnia kondycjonowania do dnia +30 lub do wypisu z opieki szpitalnej (przy minimalnym leczeniu 14 dni), jeśli VOD nie wystąpi.</p> <p>Komparator Brak leczenia. Pacjenci przydzieleni do ramienia kontrolnego otrzymają badany lek (defibrotyd) od dnia zdiagnozowania VOD.</p> <p>Czas obserwacji Pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej defibrotyd, otrzymywali badany lek w ramach profilaktyki średnio przez 32,4 dni (SD 9,2; mediana 35,0 [zakres 4–71]).</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek <18 lat; kondycjonowanie mieloablacyjne i autologiczne lub allogeniczne przeszczep komórek macierzystych z co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka VOD: <ul style="list-style-type: none"> Wcześniej istniejąca choroba wątroby Drugi mieloablacyjny HSCT; Historia leczenia gemtuzumabem ozogamycyny; Alogeniczny HSCT z powodu drugiego nawrotu białaczki; Osteopetroza (OP); Kondycjonowanie busulfanem i melfalanem; Zespoły aktywujące makrofagi (MAS, takie jak limfohistiocytoza hemofagocytarna, Griscelli, Chediak-Higashi); Adrenoleukodystrofia (ALD) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w ciąży; Pacjenci, którzy zostali przeszczepieni, ale nie spełniają żadnego z wyżej wymienionych kryteriów. <p>Liczba pacjentów N = 356 (populacja ITT) 180 w grupie defibrotynu 176 w grupie kontrolnej</p>	<p>Pierwszorzędowy ocena, czy profilaktyczne zastosowanie defibrotynu ma wpływ na częstość występowania VOD [ramy czasowe: + 30 dni po HSCT]</p> <p>Drugorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> Wystąpienie niewydolności wielonarządowej; przeżycie (wszystkie przyczyny śmiertelności) <p>[Ramy czasowe: +100 dni po HSCT]</p>

6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa defibrotynu na podstawie publikacji Cheuk 2015 (Cochrane)

W przypadku defibrotynu nie znaleziono dowodów wskazujących na różnice między grupą badaną i kontrolną w:

- częstości występowania VOD (RR= 0,62, 95% CI: 0,38 do 1,02, niska jakość dowodów)
- przeżywalności (HR= 1,04, 95% CI: 0,54 do 2,02, niska jakość dowodów).

Defibrotyd był jedyną interwencją, dla której znaleziono dowody wskazujące na większą częstotliwość zdarzeń niepożądanych między grupą badaną, a kontrolną. Defibrotyd 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. Jakość dowodów była niska lub bardzo niska.

Wyniki dotyczące pozostałych terapii uwzględnionych w przeglądzie Cochrane:

Wyniki wykazały, że kwas ursodeoksycholowy może zmniejszać częstość występowania VOD, ale nie ma dowodów na różnicę w całkowitym przeżyciu. Kwas ursodeoksycholowy może zmniejszyć całkowitą śmiertelność i śmiertelność z powodu VOD. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania VOD między grupami badanymi, a kontrolnymi dla: heparyny, LMWH, glutaminy, FFP, antytrombiny III, między heparyną i LMWH, między heparyną a PGE1 oraz między LMWH i PGE1. Nie odnaleziono dowodów na istnienie różnicy w przeżyciu między grupami badanymi, a kontrolnymi dla heparyny (i defibrotynu). Nie było danych dotyczących przeżycia w badaniach dla LMWH, glutaminy, FFP, antytrombiny III, między heparyną i LMWH, między heparyną a PGE1 oraz między LMWH i PGE1. W żadnym badaniu nie było danych dotyczących jakości życia (QoL). W jedenastu badaniach zgłoszono zdarzenia niepożądane. Nie było dowodów na różnicę w częstości zdarzeń niepożądanych między grupami badanymi, a kontrolnymi (z wyjątkiem jednego badania wykazującego, że defibrotyd powodował więcej zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem leczenia).

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa defibrotynu na podstawie publikacji Corbacioglu 2012

W pierwotnej analizie (populacja ITT), u 12% (22/180) pacjentów w grupie stosującej defibrotyd w profilaktyce VOD, choroba rozwinęła się w ciągu 30 dni po HSCT, w porównaniu z 20% (35/176) pacjentów w grupie kontrolnej [95% CI: -15,3; -0,1; wartość p dla testu Z była na granicy istotności statystycznej (p = 0,0488); wynik dla test log-rank był nieistotny statystycznie (p = 0,0507)].

Mediana czasu od HSCT do rozpoznania VOD nie różniła się między grupami

Tabela 9. Skuteczność defibrotynu na podstawie publikacji Corbacioglu 2012

	Grupa defibrotynu	Grupa kontrolna	Wartość p
VOD zdiagnozowany po 30 dni (populacja ITT)	22/180 (12%)	35/176 (20%)	-
Analiza ryzyka konkurencyjności (ang. <i>Competing risk analysis</i>) ^a	13% (8–19)	20% (15–27)	0,0488*
Analiza Kaplana-Meiera ^b	13% (9–19)	20% (15–27)	0,0507**
VOD zdiagnozowany po 30 dni (Per-protocol population)	18/159 (11%)	34/166 (20%)	-
Analiza ryzyka konkurencyjności (ang. <i>Competing risk analysis</i>) ^a	11% (7–17)	20% (15–28)	0,0225*
Analiza Kaplana-Meiera ^b	11% (7–18)	21% (15–28)	0,0234**
Mediana czasu do diagnozy (dni)	17,5 (0–30, 7–22)	14,0 (4–29, 8–19)	0,52

* wartość p dla testu Z

** wartość p dla testu log-rank (z analizy Kaplana-Meiera);

^a Ryzyko konkurencyjności jest zdarzeniem, po którym pacjent jest cenzurowany (nie można go obserwować) i które może zmienić prawdopodobieństwo pierwszego zdarzenia będącego przedmiotem zainteresowania. Ryzyko to jest uważane za informujące o stanie pacjenta, a tym samym cenzura pacjenta może nie być odpowiednią tradycyjną metodą Kaplana-Meiera. Wszystkich pozostałych pacjentów, u których nie występowała choroba okluzyjna, cenzurowano po 30 dniach lub ostatniej znanej obserwacji (w przypadku przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

^b Przeprowadzono wspomagającą analizę za pomocą testu log-rank i szacunków Kaplana-Meiera dotyczących częstości występowania choroby żylna-okluzyjnej, w której pacjentów bez choroby żylna-okluzyjnej ocenzurowano po 30 dniach, po ostatniej znanej obserwacji lub w czasie występowania ryzyka konkurencyjności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

W 180 dniu po HSCT, częstość występowania przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi nie różniła się między grupami: 9% (16/180) pacjentów w grupie defibrotynu w porównaniu z 10% (17/176) w grupie kontrolnej ($p = 0,8022$).

Wskaźniki śmiertelności związanej z VOD w 100 dni po HSCT nie różniły się statystycznie między pacjentami w grupie defibrotynu [2% (4/180)], a pacjentami w grupie kontrolnej [6% (10/176)], $p = 0,10$.

Ogólna śmiertelność między grupami była taka sama w 100 dni i 180 dni po przeszczepie.

Dodatkowe informacje o skuteczności

W ramach dodatkowych informacji przedstawiono dowody naukowe przedstawione przez prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej). W swoich danych źródłowych prof. Styczyński powołał się na publikację **Corbacioglu 2017**, stanowiącą konsensus ekspertów odnośnie zastosowania defibrotynu 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 główne wnioski z tych badań, dotyczące zastosowania defibrotynu w profilaktyce choroby okluzyjnej wątroby po przeszczepie komórek krwiotwórczych.

Autorzy konsensusu w opracowaniu zwrócili uwagę, że dostępne wyniki badań sugerują skuteczność defibrotynu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

W badaniu retrospektywnym **Corbacioglu 2006** przeprowadzonym na grupie 20 pacjentów poniżej 2 r.ż. po przebyciu HSCT, ogólna częstość występowania VOD / SOS u pacjentów niestosujących profilaktyki defibrotynem wyniosła 63,6% (7/11 pacjentów), natomiast w grupie pacjentów stosujących profilaktykę wnioskowaną terapią (9 pacjentów) tylko u 1 pacjenta (11,1%) rozpoznano retrospektywnie umiarkowane VOD / SOS.

W innym badaniu obserwacyjno-retrospektywnym (**Chalandon 2004**), 52 dorosłych pacjentów stosujących profilaktykę defibrotynem po przeszczepie, porównano z 52 pacjentami w historycznej grupie kontrolnej. Żaden z pacjentów leczonych defibrotynem nie rozwinął VOD / SOS (według kryteriów Baltimore), natomiast 19% pacjentów w grupie kontrolnej rozwinęło VOD / SOS, a 3 zmarło z powodu VOD / SOS. W zaktualizowanym raporcie (**Chalandon 2016**) o rozszerzonej grupie pacjentów (258 pacjentów stosujących profilaktykę defibrotynem i 258 pacjentów w grupie kontrolnej), żaden z pacjentów otrzymujących defibrotynem nie rozwinął VOD / SOS w porównaniu z 4,8% pacjentów w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Autorzy konsensusu zwrócili również uwagę, że odsetek ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) w tej populacji HSCT był znacząco niższy w grupie defibrotynu po 1 roku (31% vs 42%; $p = 0,026$), chociaż wskaźnik przeżycia powyżej 100 dni od przeszczepu (ang. *day +100 survival rates*) był podobny (odpowiednio 27% i 29%).

Jednoramienna, retrospektywna analiza danych od 58 pacjentów (**Dignan 2007**), którzy otrzymali profilaktykę defibrotynu podczas allogenicznego HSCT, 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 innym retrospektywnym badaniu (**Qureshi 2008**) analizowano stan zdrowia 47 pacjentów, u których zastosowano profilaktykę defibrotynem podczas HSCT. Stwierdzono 4 przypadki klinicznego VOD / SOS, które ustąpiły w ciągu 14 dni po zwiększeniu dawki defibrotynu.

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na podstawie ChPL Defitelio

Do działań 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 defibrotynu w zarostowej chorobie żył nie zgłaszano występowania nadwrażliwości, są doniesienia o przypadkach nadwrażliwości, z anafilaksją włącznie, związanych z leczeniem dostępnymi wcześniej w obrocie preparatami defibrotynu. Dlatego nadwrażliwość zaliczono do niepożądanych działań leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono obserwowane działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 10. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymujące produkt leczniczy Defitelio [ChPL Defitelio]

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość
		reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	krwotok mózgowy
	Niezbyt często	krwiak wewnątrzmożgowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	krwotok podspojówkowy
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	niedociśnienie
	Często	krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	krwotok płucny
	Niezbyt często	krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	krwiak opłucnej
		krwotok z przewodu pokarmowego
		wymioty
		biegunka
		nudności
		krwawe wymioty
	Niezbyt często	krwotok z jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	smoliste stolce
		wysypka
		świąd
	Niezbyt często	wybroczyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	wylew krwawy
		krwiomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika
		gorączka
	Niezbyt często	krwotok w miejscu wstrzyknięcia

Dzieci i młodzież

W badaniach obejmujących leczonych pacjentów ponad 50% uczestników stanowiły dzieci. W przypadku stosowania produktu w dawkach przekraczających zalecaną dawkę 25 mg/kg masy ciała na dobę, w grupie leczonej dużą dawką 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 defibrotydu. W badaniu dotyczącym leczenia profilaktycznego 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. Nie są wskazane żadne specjalne środki ostrożności.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „*lek jest bardzo bezpieczny. Daje szansę przeżycia około 50% w postaci ciężkiej.*”

9. Konkurencyjność cenowa

Technologia alternatywna

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla wnioskowanej populacji (patrz rozdz. 11. niniejszego opracowania).

Ponadto ekspert kliniczny - Prof. dr hab. med. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej), w przesłanej przez siebie opinii stwierdza, że: „*defibrotyd – to jedyny lek o udowodnionej skuteczności w profilaktyce i terapii choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT.*”

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

Zgodnie z opinią eksperta, Prof. dr hab. med. Jana Styczyńskiego, Agencja przyjęła, że populacja wyniesie 50-140 pacjentów pediatrycznych. Ze względu na brak danych epidemiologicznych dla populacji dorosłej, Agencja przeprowadziła dalsze obliczenia z wykorzystaniem oszacowania dla populacji dziecięcej, jednakże jak wskazują autorzy badania Corbacioglu 2012, częstość występowania choroby żylna-okluzyjnej jest najwyższa u dzieci.

Aktualny stan finansowania produktu Defitelio

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. produkt leczniczy Defitelio nie jest refundowany w ramach żadnego wskazania.

Informacje na temat finansowania produktu Defitelio w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych

Wariant I

Zlecenie MZ obejmuje finansowanie 80 fiolek po 80 ml produktu Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. W 1 ml płynu w fiolce znajduje się 80 mg substancji czynnej, co odpowiada 200 mg w fiolce 2,5 ml i stężeniu roztworu po rozcieńczeniu mieszczącym się w zakresie od 4 mg/ml do 20 mg/ml. Dawkowanie przedstawione w zleceniu MZ to: 1 cykl: 4 x 6,25 mg/kg.

Wariant II

Ekspert – Prof. dr hab. med. Jan Styczyński przedstawił następujący schemat dawkowania i zużycia leku: „Przyjmując: Dawkowanie: 25 mg/kg na dobę; średnia masa ciała pacjenta 40 kg; średni czas trwania profilaktyki 21 dni – średnia liczba fiolek wynosi 105 fiolek.”.

W związku z powyższym, w wariantcie II Agencja przyjęła zużycie 105 fiolek na cykl leczenia.

Wartość netto analizowanego produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu MZ wynosi ██████████ PLN za opakowanie zawierające 10 fiolek. Lek nie jest aktualnie refundowany w żadnym wskazaniu dlatego nie można porównać tej ceny z urzędową ceną zbytu widniejącą na aktualnym Obwieszczeniu MZ.

Oszacowany koszt brutto (po doliczeniu 8% podatku VAT i 5% marży hurtowej) wnioskowanej technologii wynosi ██████████ PLN.

W skrajnych wariantach wydatki płatnika mogą wynieść:

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

Tabela 11. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym Defitelio oraz szacowane wydatki.

Dane kosztowe	Szacowane wydatki	
	Populacja	
	50 pacjentów	140 pacjentów
Wariant I – zużycie fiolek na podstawie zlecenia MZ – 80 fiolek		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
Wariant II – zużycie fiolek wg eksperta – Prof. dr hab. med. Jana Styczyńskiego – 105 fiolek		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, w dniu 05.08.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD);
- British Society for Haematology (BCSH);
- British Society for Blood and Marrow Transplantation (BSBMT);
- European Association for the Study of the Liver (EASL);
- International Liver Foundation (ILF);
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT);
- Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR);
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT);
- European Society for Blood and Marrow (EBMT);
- International Society Of Liver Surgeons (ISLS).

Uwzględniono jedynie wytyczne odnoszące się do wskazania VOD (Veno-Occlusive Disease; choroba zarostowa żył wątroby), także funkcjonującego pod nazwą SOS (Sinusoidal Obstruction Syndrome; zespół niedrożności zatokowej). Przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące ocenianego wskazania (tj. profilaktyki VOD/SOS).

Ze względu na fakt, że rejestracja produktu leczniczego Defitelio nastąpiła w 2013 r., analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania rekomendacji z lat wcześniejszych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne:

- BCSH/BSBMT (British Society for Haematology/ British Society for Blood and Marrow Transplantation) z 2013 r. dotyczące diagnostyki i leczenia VOD u pacjentów po HSCT;
- EASL (European Association for the Study of the Liver) z 2015 r. dotyczące zaburzeń naczyniowych wątroby;
- ESH/EBMT (European School of Hematology/ European Society for Blood and Marrow) z 2012 r. (aktualizacja 2013 r.) dotyczące postępowania związanego z przeszczepem HSCT.

Defibrotyd został wymieniony we wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych jako lek rekomendowany w profilaktyce VOD/SOS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
BCSH/BSBMT 2013 (Wielka Brytania)	<p>Zakres: Diagnostyka, zapobieganie i leczenie VOD po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku.</p> <p>Metodyka: 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>Zalecenia dotyczące profilaktyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defibrotyd jest rekomendowany (ang. <i>recommended</i>) w dawce 6,25 miligrama / kg dożylnie cztery razy dziennie w celu zapobiegania VOD/SOS <u>u dzieci</u> poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych z następującymi czynnikami ryzyka: wcześniej istniejąca choroba wątroby, drugi przeszczep mieloablacyjny, allogeniczny przeszczep białaczki po drugim nawrocie, kondycjonowanie z wykorzystaniem schematów zawierających busulfan, wcześniejsze leczenie gemtuzumabem ozogamycyny, diagnoza pierwotnej limfohistiocytozy hemofagocytarnej, adrenoleukodystrofii lub osteopetrozy (1A) • Defibrotyd jest sugerowany (ang. <i>suggested</i>) w dawce 6,25 miligrama / kg dożylnie cztery razy dziennie w celu zapobiegania VOD/SOS <u>u dorosłych</u> poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych z następującymi czynnikami ryzyka: wcześniej istniejąca choroba wątroby, drugi przeszczep mieloablacyjny, allogeniczny przeszczep białaczki po drugim nawrocie, kondycjonowanie z wykorzystaniem schematów zawierających busulfan, wcześniejsze leczenie gemtuzumabem ozogamycyny, diagnoza pierwotnej limfohistiocytozy hemofagocytarnej, adrenoleukodystrofii lub osteopetrozy (2B) • Prostaglandyna E1 nie jest zalecana w profilaktyce VOD/SOS ze względu na brak skuteczności i toksyczności (1B) • Pentoksyfilina nie jest zalecana w profilaktyce VOD ze względu na brak skuteczności (1A)

	<ul style="list-style-type: none"> • Kwas ursodeoksycholowy jest potencjalną opcją (ang. <i>suggested for use</i>) do stosowania w profilaktyce VOD/SOS (2C) • Heparyna (niefrakcjonowana i o niskiej masie cząsteczkowej) nie jest zalecana do stosowania w profilaktyce VOD/SOS ze względu na ryzyko zwiększonej toksyczności (2B) • Antytrombina nie jest zalecana w profilaktyce VOD/SOS z powodu braku skuteczności (2B) <p>Ocena:</p> <table border="1" data-bbox="400 405 1445 1133"> <tr> <th colspan="2" data-bbox="400 405 1445 454">Siła zaleceń/rekomendacji (ang. <i>strength of recommendations</i>):</th> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="400 454 1445 555">Silne (ang. <i>strong</i>) zalecenia (stopień 1) są wydawane, gdy istnieje pewność, że korzyści przewyższają efekty negatywne. Zalecenia stopnia 1 można zastosować u większości pacjentów. Należy uznawać za „rekomendowane” (ang. <i>recommend</i>’).</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="400 555 1445 656">Słabe (ang. <i>weak</i>) zalecenia (stopień 2) są wydawane, gdy wiekość korzyści nie jest pewna. Zalecenia stopnia 2 wymagają rozważnego zastosowania u poszczególnych pacjentów. Należy uznawać za „sugerowane” (ang. <i>suggest</i>’).</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="400 656 1445 705">Jakość dowodów (ang. <i>quality of evidence</i>):</th> </tr> <tr> <td data-bbox="400 705 608 779">(A) Wysoka (ang. <i>high</i>)</td> <td data-bbox="608 705 1445 779">Dalsze badania raczej nie zmieniają wiarygodności oszacowania efektu. Aktualne dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 779 608 1037">(B) Umiarkowana (ang. <i>moderate</i>)</td> <td data-bbox="608 779 1445 1037">Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i mogą wiązać się z jego zmianą. Aktualne dowody pochodzą z: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowanych badań klinicznych, jednak z ważnymi ograniczeniami (np. niespójne wyniki, niedokładność - szerokie przedziały ufności lub wady metodologiczne - np. brak zaślepienia, duża utrata pacjentów w okresie <i>follow-up</i>, nieprzestrzeganie protokołu - zaburzenie analizy ITT) • bardzo silne dowody z badań obserwacyjnych lub serii przypadków (np. duże lub bardzo duże (próby) i spójne oceny wielkości efektu leczenia lub wykazanie zależności dawka-odpowiedź). </td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1037 608 1133">(C) niska (ang. <i>low</i>)</td> <td data-bbox="608 1037 1445 1133">Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie. Aktualne dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub opinii ekspertów.</td> </tr> </table>	Siła zaleceń/rekomendacji (ang. <i>strength of recommendations</i>):		Silne (ang. <i>strong</i>) zalecenia (stopień 1) są wydawane, gdy istnieje pewność, że korzyści przewyższają efekty negatywne. Zalecenia stopnia 1 można zastosować u większości pacjentów. Należy uznawać za „rekomendowane” (ang. <i>recommend</i> ’).		Słabe (ang. <i>weak</i>) zalecenia (stopień 2) są wydawane, gdy wiekość korzyści nie jest pewna. Zalecenia stopnia 2 wymagają rozważnego zastosowania u poszczególnych pacjentów. Należy uznawać za „sugerowane” (ang. <i>suggest</i> ’).		Jakość dowodów (ang. <i>quality of evidence</i>):		(A) Wysoka (ang. <i>high</i>)	Dalsze badania raczej nie zmieniają wiarygodności oszacowania efektu. Aktualne dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń.	(B) Umiarkowana (ang. <i>moderate</i>)	Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i mogą wiązać się z jego zmianą. Aktualne dowody pochodzą z: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowanych badań klinicznych, jednak z ważnymi ograniczeniami (np. niespójne wyniki, niedokładność - szerokie przedziały ufności lub wady metodologiczne - np. brak zaślepienia, duża utrata pacjentów w okresie <i>follow-up</i>, nieprzestrzeganie protokołu - zaburzenie analizy ITT) • bardzo silne dowody z badań obserwacyjnych lub serii przypadków (np. duże lub bardzo duże (próby) i spójne oceny wielkości efektu leczenia lub wykazanie zależności dawka-odpowiedź). 	(C) niska (ang. <i>low</i>)	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie. Aktualne dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub opinii ekspertów.
Siła zaleceń/rekomendacji (ang. <i>strength of recommendations</i>):															
Silne (ang. <i>strong</i>) zalecenia (stopień 1) są wydawane, gdy istnieje pewność, że korzyści przewyższają efekty negatywne. Zalecenia stopnia 1 można zastosować u większości pacjentów. Należy uznawać za „rekomendowane” (ang. <i>recommend</i> ’).															
Słabe (ang. <i>weak</i>) zalecenia (stopień 2) są wydawane, gdy wiekość korzyści nie jest pewna. Zalecenia stopnia 2 wymagają rozważnego zastosowania u poszczególnych pacjentów. Należy uznawać za „sugerowane” (ang. <i>suggest</i> ’).															
Jakość dowodów (ang. <i>quality of evidence</i>):															
(A) Wysoka (ang. <i>high</i>)	Dalsze badania raczej nie zmieniają wiarygodności oszacowania efektu. Aktualne dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń.														
(B) Umiarkowana (ang. <i>moderate</i>)	Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i mogą wiązać się z jego zmianą. Aktualne dowody pochodzą z: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowanych badań klinicznych, jednak z ważnymi ograniczeniami (np. niespójne wyniki, niedokładność - szerokie przedziały ufności lub wady metodologiczne - np. brak zaślepienia, duża utrata pacjentów w okresie <i>follow-up</i>, nieprzestrzeganie protokołu - zaburzenie analizy ITT) • bardzo silne dowody z badań obserwacyjnych lub serii przypadków (np. duże lub bardzo duże (próby) i spójne oceny wielkości efektu leczenia lub wykazanie zależności dawka-odpowiedź). 														
(C) niska (ang. <i>low</i>)	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie. Aktualne dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub opinii ekspertów.														
<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 dotyczące profilaktyki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowane jest stosowanie defibrotynu w celu zapobiegania SOS podczas przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (B2). Inne środki profilaktyczne* wymagają dalszych badań. <p>* Meta-analiza wyników stosowania heparyny nie wykazała pozytywnego efektu.</p> <p>Ocena:</p> <table border="1" data-bbox="400 1391 1445 1749"> <tr> <th colspan="2" data-bbox="400 1391 1329 1440">Ocena dowodów (<i>grading of evidence</i>)</th> <th data-bbox="1329 1391 1445 1440">Symbol</th> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1440 644 1514">Umiarkowana jakość</td> <td data-bbox="644 1440 1329 1514">Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i mogą wiązać się z jego zmianą.</td> <td data-bbox="1329 1440 1445 1514">B</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="400 1514 1329 1563">Ocena rekomendacji (<i>grading recommendation</i>)</th> <th data-bbox="1329 1514 1445 1563">Symbol</th> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1563 644 1749">Słaba (ang. <i>weaker</i>)</td> <td data-bbox="644 1563 1329 1749">W przypadku zmian preferencji (ang. <i>variability in preferences</i>) i wartości lub zwiększenia niepewności – zasadne jest uznanie rekomendacji za słabą (ang. <i>weak</i>). W przypadku wyższego kosztu lub większego zużycie zasobów rekomendacja jest wydawana z mniejszą pewnością (ang. <i>less certainty</i>).</td> <td data-bbox="1329 1563 1445 1749">2</td> </tr> </table>	Ocena dowodów (<i>grading of evidence</i>)		Symbol	Umiarkowana jakość	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i mogą wiązać się z jego zmianą.	B	Ocena rekomendacji (<i>grading recommendation</i>)		Symbol	Słaba (ang. <i>weaker</i>)	W przypadku zmian preferencji (ang. <i>variability in preferences</i>) i wartości lub zwiększenia niepewności – zasadne jest uznanie rekomendacji za słabą (ang. <i>weak</i>). W przypadku wyższego kosztu lub większego zużycie zasobów rekomendacja jest wydawana z mniejszą pewnością (ang. <i>less certainty</i>).	2		
Ocena dowodów (<i>grading of evidence</i>)		Symbol													
Umiarkowana jakość	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i mogą wiązać się z jego zmianą.	B													
Ocena rekomendacji (<i>grading recommendation</i>)		Symbol													
Słaba (ang. <i>weaker</i>)	W przypadku zmian preferencji (ang. <i>variability in preferences</i>) i wartości lub zwiększenia niepewności – zasadne jest uznanie rekomendacji za słabą (ang. <i>weak</i>). W przypadku wyższego kosztu lub większego zużycie zasobów rekomendacja jest wydawana z mniejszą pewnością (ang. <i>less certainty</i>).	2													
<p>ESH/EBMT 2013 (Europa)</p>	<p><u>Zakres:</u> Profilaktyka i leczenie wczesnych pow kłan po HSCT.</p> <p><u>Metodyka:</u> Brak informacji.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące profilaktyki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Heparyna sodowa: 100 U / kg / dzień w ciągłym wlewie. Poza dwoma randomizowanymi badaniami wykazującymi korzystny efekt, inne sugerują, że heparyna jest nieskuteczna i niebezpieczna. • Prostaglandyna E1: 0,3 µg / kg / h w ciągłym wlewie. Oceniana w kilku badaniach klinicznych zwykle w skojarzeniu z heparyną. W monoterapii nie zaobserwowano korzystnego efektu. 														

	<ul style="list-style-type: none"> • Kwas ursodeoksycholowy: 600–900 mg / dzień na os. Cztery randomizowane badania i 2 historycznie kontrolowane badania wykazały zmniejszenie VOD i TRM. • Heparyna drobnocząsteczkowa: enoksaparyna 40 mg / dzień lub fraksyparyna [ang. fraxiparin] (5000 jednostek / dzień s.c. Stosunkowo bezpieczna, może wykazywać efekt; potrzebne jest badanie randomizowane. • Defibrotyd: Tyko jedno randomizowane badanie z udziałem dzieci wyraźnie wykazało zmniejszenie częstości występowania VOD i GvHD. <p><u>Ocena:</u> Nie odnaleziono.</p>
--	---

VOD – choroba zarostowa żył wątroby (ang. Veno-Occlusive Disease), **SOS** – zespół niedrożności zatokowej (ang. Sinusoidal Obstruction Syndrome), **TRM** – śmiertelność związana z przeszczepem (ang. transplant-related-mortality), **GvHD** – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)

Podsumowanie

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 wskazaniu⁵.

Ponadto ekspert kliniczny, Prof. dr hab. med. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej), w przesłanej przez siebie opinii stwierdza, że „defibrotyd – to jedyny lek o udowodnionej skuteczności w profilaktyce i terapii choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT.”

⁵ Zarejestrowane wskazania dla kwasu ursodeoksycholowego – na podstawie ChPL Prousan: rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych (...), pierwotna żółciowa marskość wątroby (w początkowym stadium choroby), zapalenie błony śluzowej żołądka wywołane zarzucaniem żółci.

12. Piśmiennictwo

Badania	
Corbacioglu 2012	Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2012;379(9823): 1301–9.
	NCT00272948 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00272948
Corbacioglu 2017	Corbacioglu i wsp. Defibrotide for children and adults with hepatic veno-occlusive disease post hematopoietic cell transplantation. <i>Expert Rev Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 Oct;11(10):885-898.
HARMONY	NCT02851407 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02851407
	EUCTR2016-002004-10-GB https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2016-002004-10-GB
	Grupp 2018 Grupp S, Pagliuca A, Corbacioglu S, Hume R, Liang W, Tappe W, Richardson P. Design of phase 3, randomized trial of defibrotide for prevention of hepatic veno-occlusive disease/ sinusoidal obstruction syndrome. 23rd Congress of the European Hematology Association Stockholm, Sweden, June 14-17, 2018. Abstract: PB2460. https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/216061/stephan.grupp.design.of.phase.3.randomized.trial.of.defibrotide.for.prevention.html?f=menu=6*ce_id=1346*ot_id=19071
Cheuk 2015	Cheuk DK, Chiang AK, Ha SY, Chan GC. Interventions for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in people undergoing haematopoietic stem cell transplantation. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015 May 27;(5):CD009311.
Corbacioglu 2006	Corbacioglu S, Honig M, Lahr G, et al. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2006;38(8):547–553.
Chalandon 2004	Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, et al. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2004;10(5):347–354.
Chalandon 2016	Chalandon Y, Simonetta F, Dantin C, et al. Efficient prophylaxis with defibrotide for sinusoidal obstruction syndrome (SOS) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). <i>Blood.</i> 2016;128:2204.
Dignan 2007	Dignan F, Gujral D, Ethell M, et al. Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2007;40(1):79–82.
Qureshi 2008	Qureshi A, Marshall L, Lancaster D. Defibrotide in the prevention and treatment of veno-occlusive disease in autologous and allogeneic stem cell transplantation in children. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2008;50(4):831–832.
Rekomendacje kliniczne	
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 2013	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, 2013, rozdział 11 - Early complications after HSCT autorstwa Carreras E.
Pozostałe publikacje	
ChPL Defitelio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Defitelio https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.
Szczeklik 2015	Zaucha J, Hellmann A, Przeszczepienie komórek krwiotwórczych, w: w: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
Mohty 2016	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, <i>Bone Marrow Transplantation</i> (2016), 1–7
Coppell 2010	Coppell JA., Richardso PG, Soiffer R, et.al, Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome, <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2010 February ; 16(2): 157–168.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 01.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	defibrotide	486
2	bovine lung polydeoxyribonucleotide	1
3	dasovas	0
4	defibrinotide	486
5	defitelio	486
6	"fraction p"	1928
7	noravid	0
8	procyclide	2
9	proclide	0
10	procyclide	1
11	"defibrotide"[Supplementary Concept]	385
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	2 415
13	hepatic veno-occlusive disease	1 752
14	Sinusoidal Obstruction Syndrome	1 984
15	Disease, Hepatic Veno-Occlusive	1 752
16	Syndrome, Sinusoidal Obstruction	1 984
17	Hepatic Veno Occlusive Disease	1 752
18	Veno-Occlusive Disease, Hepatic	1 752
19	Veno Occlusive Disease, Hepatic	1 752
20	obstruction, liver vein	1 844
21	liver venous obstruction	1 834
22	liver vein occlusion	2 200
23	hepatic vein occlusion	1 787
24	hepatic vein obstruction	4 774
25	Hepatic Veno-Occlusive Disease[MeSH Terms]	1 302
26	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	9 535
27	#12 AND #26	153
28	prophylaxis	1 420 545
29	prevention	1 668 509
30	preventive	233 375
31	protective	309 880
32	#28 OR #29 OR #30 OR #31	2 077 294
33	#27 AND #32	65

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 01.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	defibrotide.af.	1 425
2	'bovine lung polydeoxyribonucleotide'.af.	0
3	dasovas.af.	2
4	defibrinotide.af.	1
5	defitelio.af.	34
6	"fraction p".af.	1 729
7	noravid.af.	19
8	prociclide.af.	37
9	proclide.af.	2
10	procyclide.af.	4
11	exp defibrotide/	1 392
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3 154
13	exp liver vein obstruction/	3 669
14	hepatic vein obstruction.af.	99
15	hepatic vein occlusion.af.	99
16	hepatic veno-occlusive disease.af.	901
17	'liver vein occlusion.af.	2
18	liver venous obstruction.af.	0
19	obstruction, liver vein.af.	0
20	sinusoidal obstruction syndrome.af.	988
21	veno occlusive disease, hepatic.af.	4
22	veno-occlusive disease hepatic.af.	4
23	hepatic veno occlusive disease.af.	901
24	syndrome, sinusoidal obstruction.af.	0
25	disease, hepatic veno-occlusive.af.	2
26	hepatic veno-occlusive disease.af.	901
27	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	4 121
28	#12 AND #27	493
29	prophylaxis.af.	193 552
30	prevention.af.	1 723 847
31	protective.af.	368 908
32	preventive.af.	325 872
33	#29 OR #30 OR #31 OR #32	2 290 092
34	#28 AND #33	266

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 01.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	defibrotide:ti,ab,kw	175
2	bovine lung polydeoxyribonucleotide:ti,ab,kw	0
3	dasovas:ti,ab,kw	0
4	defibrinotide:ti,ab,kw	0
5	defitelio:ti,ab,kw	3
6	fraction p:ti,ab,kw	266
7	noravid:ti,ab,kw	1
8	prociclide:ti,ab,kw	3
9	proclide:ti,ab,kw	0
10	procyclide:ti,ab,kw	1
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	441
12	hepatic veno-occlusive disease:ti,ab,kw	87
13	Sinusoidal Obstruction Syndrome:ti,ab,kw	52
14	Disease, Hepatic Veno-Occlusive:ti,ab,kw	104
15	Syndrome, Sinusoidal Obstruction:ti,ab,kw	54
16	Hepatic Veno Occlusive Disease:ti,ab,kw	104
17	Veno-Occlusive Disease, Hepatic:ti,ab,kw	104
18	Veno Occlusive Disease, Hepatic:ti,ab,kw	57
19	obstruction, liver vein:ti,ab,kw	36
20	liver venous obstruction:ti,ab,kw	12
21	liver vein occlusion:ti,ab,kw	63
22	hepatic vein occlusion:ti,ab,kw	48
23	hepatic vein obstruction:ti,ab,kw	18
24	Hepatic Veno-Occlusive Disease: Mesh	42
25	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	164
26	#11 AND #25	7
27	prophylaxis:ti,ab,kw	23 397
28	prevention:ti,ab,kw	165 357
29	preventive:ti,ab,kw	12 869
30	protective:ti,ab,kw	15 336
31	#27 OR #28 OR #29 OR #30	189 439
32	#26 AND #31	20