



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 405/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.0) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.0) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego.*

#### Uzasadnienie

*Niniejsza opinia została przygotowana w związku z pismem Ministerstwa Zdrowia z dn. 06.11.2019 r., gdzie wskazano, iż wcześniejsze opracowanie w brzmieniu „Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (ICD-10: C49.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” nie może „(...) stanowić podstawy wydania decyzji, ani w żaden sposób przyczynić się do rozpoznania sprawy, w prowadzonych przez Ministra Zdrowia postępowaniach, jako że opiniuje zasadność finansowania leku w innych niż zlecone przez Ministra Zdrowia wskazaniach”.*

*Na podstawie powyższego zlecenia w dniu 14.10.2019 r. Rada Przejrzystości wydała opinię (nr 325/2019) uznając za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (...). Prezes Agencji również nie*



rekomendował finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio w ww. wskazaniu (Opinia z dnia 17.10.2019 r., nr 86/2019).

W obecnej Opinii Rada podtrzymuje negatywną ocenę co do zasadności stosowania Defitelio w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD).

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Siatkówczak (retinoblastoma) jest najczęstszym, pierwotnym, wewnątrzgałkowym, złośliwym guzem siatkówki u dzieci. Częstość choroby szacuje się na 1:15 000–20 000 żywych urodzeń. Oporne i nawrotowe siatkówczaki mogą być wskazaniem do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego (hemopoietic stem cell transplantation – HSCT). Jego rzadkim (ok. 4%), ale ciężkim i często śmiertelnym powikłaniem może być zarostowa choroba żył (venous occlusive disease – VOD) wątroby. Defidelio zarejestrowany jest w leczeniu ciężkiej VOD, ale nie w jej profilaktyce. W sierpniu 2019 roku RP zaopiniowała negatywnie finansowanie Defitelio w profilaktyce VOD po HSCT.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Defibrotyd jest mieszaniną oligonukleotydów o działaniu przeciwzkrzepowym, fibrynolitycznym, przeciwadhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Jego działanie polega głównie na zmniejszaniu nadmiernej aktywacji komórek śródbłonna oraz przywracaniu równowagi między procesami zkrzepowymi i fibrynolizą. Dokładny mechanizm działania defibrotydu nie został jednak w pełni wyjaśniony.

Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych, dotyczących skuteczności defibrotydu w profilaktyce VOD po HSCT u pediatrycznych pacjentów z retinoblastomą. Lek został zarejestrowany przez EMA w 2013 r, w leczeniu ciężkiej postaci VOD, przy braku kompletnych informacji o jego korzyściach i bezpieczeństwie („under exceptional circumstances”), które mają być rejestrowane przez producenta leku i corocznie przeglądane przez EMA.

Odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo defibrotydu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych: Corbacioglu 2012 oraz badanie HARMONY, które będzie zakończone w 2021 r. Odnaleziono też przegląd systematyczny Cochrane z metaanalizą (Cheuk 2015), porównujący interwencje w zakresie profilaktyki VOD u osób poddawanych HSCT, obejmujący jedno badanie z użyciem defibrotydu (Corbacioglu 2012). Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Cochrane, badania niskiej jakości wskazują, że tylko kwas ursodeoksycholowy może zmniejszać częstość VOD wątroby oraz śmiertelność. Optymalna profilaktyka nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyn,

defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia wysokiej jakości RCT.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych leku, najczęściej obserwowanych podczas leczenia VOD, zalicza się krwotoki (z przewodu pokarmowego, płucne i krwawienia z nosa) oraz niedociśnienie.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

We wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Defitelio nie ma wnioskowanego wskazania (profilaktyka). Tym samym, EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka dla niniejszego wskazania. Zgodnie z opinią KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „lek jest bardzo bezpieczny. Daje szansę przeżycia około 50% w postaci ciężkiej.”

#### Konkurencyjność cenowa

Optymalna profilaktyka VOD nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyn, defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1, a słabe dowody wskazują na skuteczność stosowania kwasu ursodeoksycholowego, który nie jest drogi i dostępny w Polsce.

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

Zgodnie z opinią KK, Agencja przyjęła, że populacja docelowa wyniesie około 10 pacjentów pediatrycznych. Związane z tym prognozowane wydatki płatnika publicznego nie są wysokie.

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

Optymalna profilaktyka VOD nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyn, defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1, a słabe dowody wskazują na skuteczność kwasu ursodeoksycholowego.

#### Główne argumenty decyzji

Rada uważa, że w ramach RDTL nie powinien być rozważany lek stosowany profilaktycznie, szczególnie poza wskazaniami w ChPL. Defibrotyd ma udowodnioną skuteczność w leczeniu VOD wątroby, ale nie w jej profilaktyce.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.80.2019A, „Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.0) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki

choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.