



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Defitelio (defibrotyd)
we wskazaniu:

w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD)
u pacjentów pediatrycznych poddawanych autologicznej
transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego w
związku z mięsakiem Ewinga (C49.0)

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

Nr: OT.422.80.2019

Data ukończenia: 10 października 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 Taryfikacji
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	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	12
6. Analiza kliniczna	14
6.1. Opis metodyki przeglądu.....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	14
6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	14
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	15
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
9. Konkurencyjność cenowa	17
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	18
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	19
12. Piśmiennictwo	20
13. Załączniki.....	21
13.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	21
13.2. Strategie wyszukiwania publikacji	21

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

17-09-2019, PLD.46434.3526.2019.3.AB

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Defitelio, defibrotyd, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

- Wnioskowane wskazanie:

w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (kod ICD-10: C49.0) 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 pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (ICD-10: C49.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

W związku z przeprowadzoną przez Agencję w bieżącym roku ceną produktu leczniczego Defitelio w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) niezależnie wieku i od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu, Agencja zwróciła się z prośbą do MZ o doprecyzowanie wskazania.

W piśmie MZ nr PDL.46434.3526.2019.6.AB z dnia 2 października 2019 r. doprecyzowano wskazanie, informując, że właściwym wskazaniem w zleceniu jest: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (ICD-10: C49.0).

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”.

W załączniku do zlecenia zamieszczono informację, że pacjent przeszedł megachemioterapię i że planowane jest wykonanie HSCT.

Problem zdrowotny

Zgodnie z otrzymanym w piśmie PDL.46434.3526.2019.6.AB z dnia 2 października 2019 r. doprecyzowaniem zlecenia, dotyczy ono profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (ICD-10: C49.0). Informacje dotyczące zastosowania Defitelio (defibrotyd) w ramach profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) znajdują się w opracowaniu Agencji nr: OT.422.59.2019 (153/2019 w BIP Agencji) stanowiącym załącznik do niniejszego opracowania. Poniżej przedstawiono krótki opis problemu zdrowotnego: „mięsak Ewinga”.

Mięsak Ewinga należy do mięsaków drobnokomórkowych i składa się z małych okrągłych komórek wywodzących się głównie z kości rzadziej z tkanek miękkich. Najczęściej dotyczy trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

Do nowotworów z grupy mięsaka Ewinga należy: mięsak kości Ewinga (ES - Ewing sarcoma), pozakostna postać mięsaka Ewinga, prymitywny nowotwór neuroektodermalny (PNET- primitive neuroectodermal tumor), neuroepithelioma oraz guz Askina. Wśród tych typów nowotworów stwierdza się wspólne cechy histologiczne, immunocytochemiczne i molekularne.

W 1. i 2. dekadzie życia mięsak Ewinga jest 2. — po kostniakomięsaku — pod względem częstości występowania (3 przypadki na 1 000 000 — około 40–60 zachorowań rocznie) pierwotnym nowotworem złośliwym kości (u ok. połowy chorych między 10. a 20. rż., dzieci poniżej 5. rż. rzadko, chłopcy częściej).

[Źródło: OT.422.23.2019, Rutkowski 2018]

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 2 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) oraz od prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej).

Ekspersi potwierdzają zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio (defibrotyd) we wnioskowanym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dotyczących stosowania defibrotydu w profilaktyce VOD po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych u pediatrycznych pacjentów z mięsakiem Ewinga (ICD-10: C49.0).

Opis badań dotyczących stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, znajdują się w opracowaniu nr: OT.422.59.2019 (153/2019 w BIP Agencji), stanowiącym załącznik do niniejszego opracowania.

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.

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 docelowa wyniesie 10 pacjentów pediatrycznych.

W skrajnych wariantach wydatki płatnika mogą wynieść:

- wariant minimalny: [REDACTED] w wariantcie I – dawkowanie 80 fiolek/cykl
- wariant maksymalny: [REDACTED] w wariantcie II – dawkowanie 150 fiolek/cykl.

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 pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (kod ICD-10: C49.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dn. 17.09.2019 r., znak PLD.46434.3526.2019.3.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 związku z mięsakiem Ewinga (ICD-10: C49.0) 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 PDL.46434.3526.2019.6.AB z dnia 2 października 2019 r. doprecyzowano wskazanie, informując, że właściwym wskazaniem w zleceniu jest: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (ICD-10: C49.0). MZ przekazało również sprostowanie odrębnym pismem (PLD. 46434.3526.2019.5.AB z dnia 24 września 2019 r.), w którym wskazało jako prawidłowe wskazanie mięsaka Ewinga (ICD-10: C49.0).

Wskazanie rejestracyjne leku Defitelio obejmuje leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył (ang. Venocclusive 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).

Wskazanie „mięsak Ewinga (ICD-10: C49.0)” określone w zleceniu MZ zgodnie z ChPL nie stanowi wskazania do stosowania defibrotydu. Wskazanie to zawęża jedynie populację wnioskowaną do pacjentów pediatrycznych cierpiących na dany typ nowotworu, u których występuje ryzyko rozwoju choroby zarostowej żył wątrobowych w wyniku przeprowadzenia auto-HSCT. Ponadto w zleceniu MZ wskazano, iż defibrotyd ma być stosowany w ramach profilaktyki choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów poddawanych auto-HSCT, tymczasem lek jest zarejestrowany w leczeniu tego schorzenia co oznacza, że zlecenie MZ dotyczy wskazania off-label.

Produkt leczniczy Defitelio podlegał ocenie Agencji w 2016 roku. Wniosek dotyczył objęcia refundacją leku Defitelio w ramach programu lekowego „Leczenie defibrotylem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10: K76.5)”. Oceniane wskazanie stanowiło wskazanie rejestracyjne. Postępowanie zawieszono po opublikowaniu AWA na stronie BIP AOTMiT, jednak przed wydaniem opinii Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTMiT. Dodatkowo produkt leczniczy Defitelio w latach 2018 i 2019 był przedmiotem oceny Agencji w ramach RDTL we wskazaniach:

- „zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47)” – opracowanie nr: OT.422.48.2018 (nr 234/2018 w BIP Agencji, Opinia Rady Przejrzystości negatywna (nr 2/2019 z dnia 14 stycznia 2019 r.), Opinia Agencji pozytywna (nr 1/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r.);
- „w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych” – opracowanie nr: OT.422.59.2019 (153/2019 w BIP Agencji, Opinia Rady Przejrzystości negatywna (nr 248/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 r.) Opinia Agencji negatywna (nr 66/2019 z dnia 14 sierpnia 2019 r.).

Należy zwrócić uwagę, iż wnioskowane wskazanie (profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (ICD-10: C49.0) zawiera się we wskazaniu ocenionym w opracowaniu nr: OT.422.59.2019 (153/2019 w BIP Agencji) dotyczącym profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych. Opracowanie to dotyczyło wszystkich pacjentów wymagających profilaktyki choroby zarostowej żył przed przeprowadzeniem przeszczepu, niezależnie od wieku i pierwotnej jednostki chorobowej.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Defitelio nie obejmują profilaktyki VOD (a jedynie leczenie ciężkiej postaci VOD), stąd oceniane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.

W załączniku do zlecenia zamieszczono informację, że pacjent przeszedł megachemioterapię i że planowane jest wykonanie HSCT.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Zgodnie z otrzymanym w piśmie PDL.46434.3526.2019.6.AB z dnia 2 października 2019 r. doprecyzowaniem zlecenia, dotyczy ono profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (ICD-10: C49.0). Informacje dotyczące zastosowania Defitelio (defibrotyd) w ramach profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) znajdują się w opracowaniu Agencji nr: OT.422.59.2019 (153/2019 w BIP Agencji) stanowiącym załącznik do niniejszego opracowania. Poniżej przedstawiono krótki opis problemu zdrowotnego: „mięsak Ewinga”.

MIĘSAK EWINGA (ICD-10: C49.0)

Definiowanie problemu zdrowotnego

Mięsak Ewinga należy do mięsaków drobnokomórkowych i składa się z małych okrągłych komórek wywodzących się głównie z kości rzadziej z tkanek miękkich. Najczęściej dotyczy trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

[Źródło: OT.422.23.2019]

Epidemiologia

W 1. i 2. dekadzie życia mięsak Ewinga jest 2. — po kostniakomięsaku — pod względem częstości występowania (3 przypadki na 1 000 000 — około 40–60 zachorowań rocznie) pierwotnym nowotworem złośliwym kości (u ok. połowy chorych między 10. a 20. rż., dzieci poniżej 5. rż. rzadko, chłopcy częściej).

[Źródło: Rutkowski 2018]

Obraz kliniczny

Mięsak Ewinga rozwija się w jamie szpikowej kości jako miękki, rosnący ekspansywnie guz. W kościach długich najczęściej lokalizuje się w trzonie, gdzie zwykle przechodzi poza jamę szpikową, wnikając w warstwę korową i okostną, co daje charakterystyczny obraz "łupin cebuli". Najczęstszymi lokalizacjami guza są kości kończyny dolnej (kość udowa oraz piszczelowa) oraz miednicy. Szybko dochodzi do zajęcia okolicznych tkanek miękkich i do powstania przerzutów, zwykle do płuc, innych kości, szpiku kostnego i mózgu. Objawy kliniczne tego mięsaka drobnokomórkowego są niecharakterystyczne, zaś w wielu przypadkach klinicysta napotyka towarzyszącą tzw. maskę zapalną, co zwykle utrudnia szybkie postawienie prawidłowej diagnozy. Dostyc często, bo aż w ok. 40% przypadków, występują objawy ogólne takie jak gorączka, utrata masy ciała, leukocytoza, podwyższone OB czy anemia. Co czwarty chory w momencie rozpoznania ma już chorobę w stadium rozsianym. Zwykle pierwszym zgłaszanym objawem jest miejscowy ból, zwykle silniejszy w nocy i stopniowo narastający w przeciągu kolejnych tygodni. Innymi sygnałami ostrzegawczymi mogą być: ograniczenie ruchomości, deformacja kości, patologiczne złamanie, obrzęk miejscowy. W przypadku zajęcia okolicy miednicy zdarzają się objawy wynikające z ucisku rdzenia kręgowego, w tym niedowłady i porażenia.

[Źródło: OT.422.23.2019]

Diagnostyka

U pacjentów, u których podejrzewany jest mięsak, podstawowym badaniem jest zdjęcie przeglądowe rentgenograficzne (RTG) całej kości w dwóch projekcjach z objęciem sąsiedniego stawu. W tej grupie nowotworów obraz RTG jest niestety dość mało charakterystyczny, szczególnie we wczesnych postaciach choroby i u osób młodych. Nowotwór niszczy zdrową kość poprzez ubytki osteolityczne lub naciekanie. Często uwidocznione zostają złośliwe odczyny okostnowe (trójkąt Codmana, spikule, „łuski cebuli"). Obraz radiologiczny mięsaka Ewinga może zostać pomyłony z osteomyelitis. W celu dokładniejszej diagnostyki zalecanym badaniem jest rezonans magnetyczny (MRI, Magnetic resonance imaging), który pozwala zobrazować rozległość zmian. Badanie to jest również podstawowym w celu monitorowania odpowiedzi na zastosowane leczenie. Użyteczna jest również scyntygrafia, dzięki której można wykluczyć inne zmiany w kościach oraz pozytronowa emisyjna tomografia (PET- CT, positron emission tomography - computed tomography). W celu ustalenia zaawansowania wyjściowego choroby bardzo istotne jest, by pamiętać również o badaniach obrazowych klatki piersiowej, gdyż w około 1/4 przypadków choroba jest już rozsiana w momencie postawienia diagnozy. Rozpoznanie histologiczne ustala się na podstawie badania tkankowego materiału uzyskanego z biopsji operacyjnej lub oligobiopsji pobranej metodą otwartą.

[Źródło: OT.422.23.2019]

Leczenie

Większość chorych na mięsaka Ewinga wymaga leczenia skojarzonego, dobranego indywidualnie pod kątem każdego przypadku, prowadzonego przez doświadczony zespół wielodyscyplinarny. Chorego zawsze należy uprzedzić o długim czasie trwania intensywnego leczenia (ok. 12 miesięcy) z następową rehabilitacją oraz badaniami kontrolnymi po zakończonym leczeniu przez okres co najmniej 5 lat. Podstawowym celem w leczeniu mięsaków jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Zalecane jest radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów- ich radykalne chirurgiczne usunięcie. Zwykle zabieg chirurgiczny wykonuje się po chemioterapii indukcyjnej. Radykalność wycięcia mięsaka Ewinga ocenia się przy pomocy klasyfikacji R: R0- resekcja mikroskopowo radykalna, R1- resekcja mikroskopowo nieradykalna, tzn. znaleziono w badaniu mikroskopowym nacieki komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego, oraz R2- resekcja makroskopowo nieradykalna. W sytuacji resekcji R1 czy R2 zalecana jest ponowna reoperacja celem uzyskania właściwych marginesów[8]. Postępowanie chirurgiczne składa się z trzech elementów: wycięcia nowotworu, rekonstrukcji kostnej oraz pokrycia ubytku tkankami miękkimi. Obecnie, w znakomitej większości pacjentów, udaje się uniknąć amputacji chorej kończyny. Większość chorych po leczeniu operacyjnym wymaga uzupełniającej radioterapii. Tak prowadzone leczenie pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej a przeżycia chorych nie różnią się od przypadków, gdzie zdecydowano się na amputację.

Radioterapia jest niezbędna w przypadkach, gdy margines zdrowych tkanek okazał się niemożliwy do uzyskania, a także wśród pacjentów którzy z różnych przyczyn nie mogli zostać zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego (jako leczenie pierwotne miejscowe). Główną obawą do stosowania radioterapii jako leczenia miejscowego jest fakt pojawiania się nowotworów indukowanych.

Mięsaki te są nowotworami niskozróżnicowanymi, wrażliwymi na działanie cytostatyków, przez co dają wysoki odsetek odpowiedzi na chemioterapię wielolekową okołoperacyjną. Standardowym programem chemioterapii w mięsaku Ewinga jest protokół w składzie: winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid z aktynomycyną D, podawaną naprzemiennie z ifosfamidem i etopozydem. U osób z chorobą uogólnioną prowadzi się wysokodawkową chemioterapię z napromienianiem całego ciała bądź bez i autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku. Dzieci oraz młodzi dorośli poddawani leczeniu z powodu tego nowotworu mogą utracić płodność w wyniku terapii cytostatykami, naświetlenia okolicy miednicy czy samego zabiegu chirurgicznego tej okolicy. Dlatego też przed wdrożeniem leczenia specjalistycznego, w okresie jak najkrótszym od momentu rozpoznania, należałoby wziąć pod uwagę konsultację ginekologiczną celem zapobiegnięcia utraty zdolności rozrodczych przez młodego pacjenta w przyszłości.

[Źródło: OT.422.23.2019]

Rokowanie

Na przestrzeni ostatnich lat uzyskano znaczącą poprawę przeżyć u pacjentów dzięki najnowszym osiągnięciom terapeutycznym w leczeniu mięsaka Ewinga. Co również istotne, częściej udaje się zachować chorą kończynę od amputacji. W okresie od 1975 do 2010 roku spadła śmiertelność z powodu tej choroby o przeszło 50%. Wskaźnik 5- letniego przeżycia wśród pacjentów w wieku 15- 19 lat wzrósł z 20% do 60%, zaś w grupie wiekowej poniżej 15. roku życia wzrósł z 59% do 78%. W badaniu opublikowanym w 1999 roku przez European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study (EICES) wskaźnik 3- letniego przeżycia u osób z guzem zlokalizowanym wynosił 66%, u pacjentów z przerzutami do płuc już tylko 43%, zaś w przypadku choroby rozsianej – 29%. Wyróżniono jednocześnie czynniki szczególnie źle rokujące przy tym typie nowotworu, którymi są: płeć męska, wiek poniżej 12. roku życia, pierwotna lokalizacja guza w kościach miednicy, duża wielkość guza (tzn. >100 ml objętości lub wymiar >8 cm), słaba odpowiedź na cytostatyki, anemia, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, obecność przerzutów w momencie rozpoznania. Rozsiew do płuc rokuje lepiej niż przerzuty do innych narządów. Za najlepiej rokującą lokalizację pierwotną uznaje się zmianę w tkankach miękkich, zaś spośród mięsaków Ewinga w kościach za najmniej złośliwy typ uznaje się ten w częściach dystalnych kończyn. W zlokalizowanych postaciach choroby rokowanie jest pomyślne- wyleczenie osiąga się u 50-75% chorych bez przerzutów.

[Źródło: OT.422.23.2019]

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)*	Profilaktyka 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 zmniejszeniu 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, EMA¹

¹ 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 2 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) oraz od prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej).

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.

Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak przesłał poniższą opinię:

„[...] w sprawie zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio (defibrotyd) we wskazaniach: mieszany guz germinalny (ICD10:C-71.5), retinoblastoma (ICD10:C69.2), mięsak Ewinga (ICD10:C49.0), u pacjentów pediatrycznych poddanych przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pragnę stwierdzić, iż w samym tytule wniosku jest pewna nieścisłość.

Defitelio (defibrotyd) nie jest lekiem p-nowotworowym stosowanym w ww. wskazaniach, jak sugeruje zadane mi pytanie, ale lekiem wykorzystywanym do terapii ratunkowej pacjentów z ciężką postacią choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD), która wystąpiła po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, wykonanych między innymi u tych chorych.

Sądzę, że intencją autorów wniosku było pytanie o zasadność finansowania ze środków publicznych terapii za pomocą defibrotynu u pacjentów pediatrycznych mających do tego wskazania.

Przy tak sformułowanym pytaniu moja odpowiedź jest twierdząca.

Ciężką postacią VOD charakteryzuje się wysokim stopniem umieralności, który dzięki stosowaniu Defitelio daje się znacznie obniżyć. O skuteczności Defitelio w leczeniu VOD i celowości jego refundacji mówi się także o rekomendacjach walijskich, angielskich, francuskich i szkockich z lat 2014 – 2015 cytowanych w ocenie AOTMiT dotyczącej wniosku dotyczącego leczenia ciężkich postaci zastoinowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepie komórek macierzystych Nr OT.4351.15.2016, a także w stanowisku EMA.

Uważam zatem, że dane te przemawiają za zasadnością finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio (defibrotyd) we wskazaniach: mieszany guz germinalny (ICD10:C-71.5), retinoblastoma (ICD10:C69.2), mięsak Ewinga (ICD10:C49.0), u pacjentów pediatrycznych poddanych przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.”

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

Skutki następstw mięsaka Ewinga	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 defibrotynu).”
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	
	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
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 choroby zarostowej żył wątroby (VOD) występującej po auto-HSCT u pacjentów z mięsakiem Ewinga, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 24 i 25 września 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.2. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba. Przegląd abstraktów został przeprowadzony przez 1 analityka.

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 po auto-HSCT wykonanym w ramach terapii mięsaka Ewinga, u których występuje ryzyko rozwoju choroby zarostowej żył wątroby (VOD)	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 nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dotyczących stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych u pediatrycznych pacjentów z mięsakiem Ewinga.

Opis badań dotyczących stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu, znajdują się w opracowaniu nr: OT.422.59.2019, stanowiącym załącznik do niniejszego opracowania

6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Brak dowodów naukowych dotyczących ocenianej technologii medycznej.

Dostępne dowody naukowe dotyczące szerszego wskazania (pacjenci wymagających profilaktyki choroby zarostowej żył po przeprowadzeniu przeszczepu, niezależnie od wieku i pierwotnej jednostki chorobowej) znajdują się w opracowaniu nr: OT.422.59.2019 (153/2019 w BIP Agencji).

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.

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 8. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej 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 pods spojówkowy
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	niedociśnienie
	Często	krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	krwotok płucny
	Niezbyt często	krwawienie z nosa
		krwiak opłucnej
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	krwotok z przewodu pokarmowego
		wymioty
		biegunka
		nudności
		krwawe wymioty
		krwotok z jamy ustnej
	Niezbyt często	smoliste stolce
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	świąd
		wybroczyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	wylew krwawy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	krwimocz
	Niezbyt często	krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika
		gorączka
		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 defibrotynu. W badaniu dotyczącym leczenia profilaktycznego dawką 25 mg/kg mc. na dobę dzieci i młodzieży, częstość występowania jakichkolwiek krwawień była większa w grupie stosującej defibrotyn 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

Liczebność populacji docelowej Agencja przyjęła na podstawie opinii eksperta prof. dr hab. med. Jana Styczyńskiego, który wskazał, że defibrotyd w *profilaktyce lub leczeniu choroby zarostowej żył wątrobowych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, u pacjentów pediatrycznych z mięsakiem Ewinga, byłby stosowany u 10 pacjentów.*

Oszacowanie liczebności populacji oraz wpływu na wydatki płatnika publicznego w związku z finansowaniem defibrotynu w szerszej populacji tj. profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, przedstawiono w raporcie nr: OT.422.59.2019 (153/2019 w BIP Agencji).

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 aktualnie refundowany w ramach żadnego wskazania.

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 fiolece znajduje się 80 mg substancji czynnej, co odpowiada 200 mg w fiolece 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 60 kg; średni czas trwania profilaktyki 21 dni – średnia liczba fiolek wynosi 150 fiolek.*”.

W związku z powyższym, w wariantcie II Agencja przyjęła zużycie 150 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 – dawkowanie 80 fiolek/cykl
- wariant maksymalny: ████████ w wariantcie II – dawkowanie 150 fiolek/cykl.

Tabela 9. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym Defitelio oraz szacowane wydatki.

Szacowane wydatki	
Dane kosztowe	Populacja - 10 pacjentów
Wariant I – zużycie fiolek na podstawie zlecenia MZ – 80 fiolek	
██████████	██████████
██████████	██████████
Wariant II – zużycie fiolek wg eksperta – Prof. dr hab. med. Jana Styczyńskiego – 150 fiolek	
██████████	██████████
██████████	██████████

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

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania defibrotynu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) występującej po auto-HSCT u pacjentów z mięsakiem Ewinga, w dniu 07.10.2019 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).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej dotyczących analizowanej populacji, tj: populacji pacjentów pediatrycznych z mięsakiem Ewinga, u których stosuje się profilaktykę VOD po zabiegu auto-HSCT.

Opis wytycznych praktyki klinicznych dotyczących stosowania defibrotynu w szerszej populacji pacjentów tj. w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, niezależnie wieku i od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu, przedstawiono w raporcie nr: OT.422.59.2019 (153/2019 w BIP Agencji)

12. Piśmiennictwo

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 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
- OT.422.23.2019** Raport AOTMiT nr OT.422.23.2019 (BIP 48/2019). Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C41). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.
- Rutkowski 2018** Rutkowski P, Świtaj T, Mazurkiewicz T et al. Bone sarcomas. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 115–128. DOI: 10.5603/OCP.2018.0018. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_10_Miesaki_kosci_20190214.pdf

13. Załączniki

13.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Nr Raportu Agencji	Tytuł
OT.422.59.2019	Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

13.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 24.09.2019 r.)

L.p.	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Search #6 or #8	8
#8	Search #5 and #7	3
#7	Search (meta-analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract])	135 828
#6	Search #3 or #4 Filters: Meta-Analysis	6
#5	Search #3 or #4	490
#4	Search (defibrotide[Title/Abstract] OR defitelio[Title/Abstract] OR def brinotide[Title/Abstract] OR JZP-381[Title/Abstract] OR JZP381[Title/Abstract])	458
#3	Search "defibrotide" [Supplementary Concept]	389

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 24.09.2019 r.)

L.p.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp defibrotide/	1 124
2	(defibrotide or defitelio or defibrinotide or JZP-381 or JZP381).ab,kw,ti.	642
3	1 or 2	1 155
4	limit 3 to meta analysis	22
5	(meta-analysis or metaanalysis).ab,kw,ti.	180 482
6	3 and 5	7
7	4 or 6	23
8	limit 7 to ((english or polish) and (article or article in press or "review"))	13

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 24.09.2019 r.)

L.p.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(defibrotide or defitelio or defibrinotide or JZP-381 or JZP381):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	175
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 or #2 in Cochrane Reviews	2

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 25.09.2019 r.)

L.p.	Kwerenda	Liczba rekordów
#30	Search #23 or #25 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2019/12/31; Humans; English; Polish	43
#26	Search #23 or #25	118

L.p.	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	Search #21 and #24	101
#24	Search (trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR case[Title/Abstract] OR report[Title/Abstract])	9 759 409
#23	Search #3 and #20 Filters: Case Reports; Clinical Study	57
#21	Search #3 and #20	175
#20	Search #17 or #18	31 163
#18	Search (venoocclusive[Title/Abstract] OR veno-occlusive[Title/Abstract] OR VOD[Title/Abstract] OR HVOD[Title/Abstract] OR VODI[Title/Abstract] OR SOS[Title/Abstract] OR sinusoidal[Title/Abstract])	30 883
#17	Search "Hepatic Venous Occlusive Disease"[Mesh]	1 310
#3	Search #1 or #2	490
#2	Search (defibrotide[Title/Abstract] OR defitelio[Title/Abstract] OR defibrinotide[Title/Abstract] OR JZP-381[Title/Abstract] OR JZP381[Title/Abstract])	458
#1	Search "defibrotide" [Supplementary Concept]	390

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 25.09.2019 r.)

L.p.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp defibrotide/	1 124
2	(defibrotide or defitelio or defibrinotide or JZP-381 or JZP381).ab,kw,ti.	642
3	1 or 2	1 155
4	(venoocclusive or veno-occlusive or VOD or HVOD or VODI or SOS or sinusoidal).ab,kw,ti.	28 628
5	exp liver venoocclusive disease/	1 942
6	4 or 5	29 366
7	3 and 6	639
8	(trial or study or case or report).ab,kw,ti.	10 699 574
9	exp clinical study/	7 133 115
10	8 or 9	13 014 347
11	7 and 10	500
12	limit 11 to (human and (english or polish) and yr="2014 - 2019" and (article or article in press))	80

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 25.09.2019 r.)

L.p.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(defibrotide or defitelio or defibrinotide or JZP-381 or JZP381):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	175
2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
3	#1 or #2 with Publication Year from 2014 to 2019, in Trials	41