



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
retinoblastomą
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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

Nr: OT.422.79.2019

Data ukończenia: 9 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
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.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
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)
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	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	13
6. Analiza kliniczna	15
6.1. Opis metodyki przeglądu.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	15
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	16
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	18
9. Konkurencyjność cenowa	19
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	20
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	21
12. Piśmiennictwo	22
13. Załączniki.....	23
13.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	23
13.2. Strategie wyszukiwania publikacji	23

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

17-09-2019, PLD.46434.3053.2019.3.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 retinoblastomą 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 retinoblastomą 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 retinoblastomą

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

Zgodnie z otrzymanym w piśmie MZ nr PLD.46434.3526.2019.6.AB z dn. 2.10.2019 r. doprecyzowaniem zlecenia, dotyczy ono profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku retinoblastomą. 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: „retinoblastoma (kod ICD-10: C69.2)”.

Siatkówczak (retinoblastoma) jest najczęstszym, pierwotnym, wewnątrzgałkowym, złośliwym guzem oka (siatkówki) u dzieci. Częstość schorzenia szacuje się na 1:15 000–20 000 żywych urodzeń. W 60% przypadków guz jest jednostronny, a średnia wieku rozpoznania wynosi 2 lata. Nowoczesne metody leczenia siatkówczaka są wysoce skuteczne - w krajach rozwiniętych przeżywa około 98% leczonych dzieci, u większości jest możliwe zachowanie gałki ocznej, a często również użytecznego widzenia.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek 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).

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

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dotyczących stosowania defibrotydu w profilaktyce VOD po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych u pediatrycznych pacjentów z retinoblastomą.

Opis badań dotyczących stosowania defibrotydu 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 5 pacjentów pediatrycznych.

W skrajnych wariantach wydatki płatnika mogą wynieść:

- wariant minimalny: [REDACTED] w wariancie II – dawkowanie 40 fiolek/cykl,
- wariant maksymalny: [REDACTED] w wariancie I – dawkowanie 80 fiolek/cykl.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

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

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dn. 17.09.2019 r., znak PLD.46434.3053.2019.3.AB (doprecyzowanym w piśmie MZ nr PDL.46434.3526.2019.6.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 **pediatrycznych** poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych **w związku retinoblastomą** w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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 retinoblastomą

Wskazanie rejestracyjne leku Defitelio obejmuje leczenie 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).

Wskazanie „retinoblastoma (kod ICD-10: C69.2)” 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 defibrotydem 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 retinoblastomą) zawiera się we wskazaniu ocenionym w opracowaniu nr: OT.422.59.2019 (153/2019 w BIP Agencji¹) dotyczącym profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych. Opracowanie to dotyczyło wszystkich pacjentów wymagających profilaktyki choroby zarostowej żył po przeszczepie komórek krwiotwórczych, niezależnie od wieku i pierwotnej jednostki chorobowej.

¹ Raport nr: OT.422.59.2019 (153/2019 w BIP Agencji) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6173-153-2019-zlc>

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Zgodnie z otrzymanym w piśmie MZ nr PLD.46434.3526.2019.6.AB z dn. 2.10.2019 r. doprecyzowaniem zlecenia, dotyczy ono profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku retinoblastomą. 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: „retinoblastoma (kod ICD-10: C69.2)”.

Problem zdrowotny - retinoblastoma (kod ICD-10: C69.2).

Siatkówczak (retinoblastoma) to nowotwór jednego lub obydwu oczu, który występuje u małych dzieci. Jest to najczęstszy na świecie pierwotny nowotwór oczu. Co roku w Stanach Zjednoczonych diagnozuje się około 350 przypadków tej choroby. Siatkówczak występuje u dzieci wszystkich ras, w równych proporcjach u chłopców i dziewczynek. Siatkówczak przeciętnie jest rozpoznawany w wieku 2,5 roku, gdy występuje w jednym oku oraz w wieku 1 roku, gdy występuje w obydwu oczach. Siatkówczak rozwija się w siatkówce, światłoczułej warstwie oka, dzięki której możliwe jest widzenie. Jeśli siatkówczak występuje tylko w jednym oku, nazywa się go siatkówczakiem jednostronnym, natomiast jeśli występuje w obydwu oczach – siatkówczakiem obustronnym. W większości przypadków (75%) występuje tylko w jednym oku (jednostronny), w pozostałych przypadkach (25%) – w obu oczach (obustronny). W przypadku większości (90%) pacjentów wywiad rodzinny nie wskazuje na występowanie tej choroby, a tylko w niewielkim odsetku (10%) siatkówczak występuje u innych członków rodziny. Nowoczesne metody leczenia siatkówczaka są wysoce skuteczne - w krajach rozwiniętych przeżywa około 98% leczonych dzieci, u większości jest możliwe zachowanie gałki ocznej, a często również użytecznego widzenia.

Rozpoznanie

Rozpoznanie siatkówczaka opiera się na badaniu wzornikiem ocznym pośrednim oraz wykonaniu USG gałki ocznej. Ważną rolę w diagnostyce pełni badanie rezonansem magnetycznym oraz tomografia komputerowa. W zależności od stanu klinicznego diagnostykę uzupełnia się o badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego, punkcję aspiracyjną szpiku, scyntyografię kości długich i czaszki, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Leczenie siatkówczaka jest złożonym procesem, w którym biorą udział lekarze specjaliści w wielu różnych dziedzinach, w skład których wchodzi: okulisci, onkolodzy, radiolodzy, anesteziolodzy, genetycy, patomorfologowie. Celem leczenia jest zachowanie życia dziecka, utrzymanie gałki ocznej oraz zachowanie jak najlepszego widzenia. Od stopnia zaawansowania wewnątrzgałkowego choroby zależy rodzaj wdrożonego leczenia i jego skuteczność.

Epidemiologia

Siatkówczak jest najczęstszym, pierwotnym, wewnątrzgałkowym, złośliwym guzem oka (siatkówki) u dzieci. Częstość schorzenia szacuje się na 1:15 000–20 000 żywych urodzeń. W 60% przypadków guz jest jednostronny, a średnia wieku rozpoznania wynosi 2 lata. 15% tych guzów jest wrodzonych. Retinoblastoma jest obustronna w około 40% przypadków, a średni wiek rozpoznania wynosi wtedy 1 rok. Wszystkie obustronne i jednostronne wieloogniskowe guzy są wrodzone. Odnotowano pewne różnice w zapadalności na ten typ nowotworu w różnych krajach. Częstość jest wyższa w krajach rozwijających się, w niektórych krajach Ameryki Środkowej i Południowej retinoblastoma jest najczęstszym litym guzem u dzieci. Zapadalność w Polsce nie jest znana.

Patogeneza

Retinoblastoma jest nowotworem uwarunkowanym genetycznie, związanym z mutacją antyonkogenu RB1 znajdującego się na chromosomie 13 w locus 13q14. Dziedziczy się autosomalnie dominująco z 90-95% penetracją. Paradoksalnie dodatni wywiad rodzinny występuje w około 6%, co spowodowane jest częstym spontanicznym pojawianiem się mutacji. U chorych z rodzinnym siatkówczakiem istnieje prawie 50% prawdopodobieństwo przekazania obciążającej mutacji potomstwu. Do wystąpienia choroby konieczna jest mutacja obu alleli, co zostało opisane przez amerykańskiego genetyka Alfreda Knudsona jako tzw. hipoteza dwóch uderzeń (ang. two hits). Przypadki rodzinne, w których jeden wadliwy allel jest dziedziczony stanowią około 40% stwierdzanych siatkówczaków; pozostałe 60% to przypadki sporadyczne, gdzie mutacje obu alleli zachodzą dopiero w czasie rozwoju osobniczego.

Obraz kliniczny

Najważniejszymi wczesnymi obawami guza siatkówki są leukokoria (biały refleks źreniczny) i zez. Leukokoria z początku jest niestała, widoczna nie pod każdym kątem i zależna od warunków oświetlenia podczas badania. Niekiedy objaw widoczny jest na zdjęciach z lampą błyskową (wygląda inaczej niż zwykły efekt czerwonych oczu). Inne spotykane w siatkówczaku objawy to rubeoza tęczówki, wysięk ropny w przedniej komorze oka (rzekomy ropostek – pseudohypopyon) albo wylew krwi do przedniej komory oka (krwistek – hyphaema), woloocze (buphthalmia), zapalenie tkanki łącznej oczodołu i wytrzeszcz (exophthalmus). Niekiedy siatkówczak jest długo bezobjawowy. Do rozsiewu nowotworu dochodzi za pośrednictwem naczyń krwionośnych błony naczyniowej. Guz nacieka poza gałkę oczną przez nerw wzrokowy i drogą przestrzeni podpajęczynówkowej. Może też naciekać twardówkę i szerzyć się w obrębie oczodołu. Przerzuty stwierdza się w węzłach chłonnych przedusznych i szyjnych. Odległe przerzuty występują przede wszystkim do mózgu, kości czaszki i innych kości. Objawy kliniczne retinoblastoma zależą od typu wzrostu guza, czasu choroby, stopnia waskularyzacji guza oraz obecności zwapnień, rozsiewu do ciała szklistego, odwarstwienia siatkówki lub krwotoku.

Wyróżniamy trzy typy siatkówczaka:

- typ endofityczny – nowotwór rośnie do wnętrza gałki ocznej i jest widoczny w postaci białego lub białokremowego guzka uwypuklonego do ciała szklistego, przy czym naczynia siatkówki pokrywają jego powierzchnię. Wielkość guza może być bardzo różna: od zmian równej 1 średnicy tarczy nerwu wzrokowego do dużych guzów (do 2 cm średnicy tarczy nerwu wzrokowego) wypełniających prawie całą gałkę oczną. W niektórych przypadkach komórki nowotworowe mogą oderwać się od guza i przeniknąć do ciała szklistego. Widoczne są wówczas w postaci białych, małych kulek zawieszonych w cieple szklistym ponad siatkówką;
- typ egzofityczny – guz rozrasta się pod siatkówką i powoduje jej odwarstwienie wskutek gromadzenia się płynu przesiękowego w przestrzeni podsiatkówkowej. W niektórych przypadkach są widoczne ogniska zwapnień pod uniesioną siatkówką;
- typ rozsiany (nazywany też rozlanym) – charakteryzuje się rozsiewem komórek nowotworowych w cieple szklistym. Towarzyszy temu zazwyczaj płaski naciek w siatkówce. Obraz kliniczny może przypominać stan zapalny oka. Zmian guzowatych w siatkówce zazwyczaj wtedy nie widać. Ten typ siatkówczaka jest bardzo trudny do rozpoznania i odróżnienia go od zapalenia wnętrza gałki ocznej, występuje zwykle u starszych dzieci (5 lat).

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja siatkówczaka

Grupa	Nazwa skrócona	Cechy kliniczne
A	mały guz	– guz o średnicy <3 mm
B	większy guz obejmujący płamkę, okołotarczowy płyn podsiatkówkowy	– guz o średnicy >3 mm a bo umiejscowiony w płamce (w odl. <3 mm od dołeczka płamki), – przy tarczy nerwu wzrokowego (w odl. <1,5 mm od tarczy), – płyn podsiatkówkowy w odl. <3 mm od granicy guza
C	rozsiew miejscowy	– guz z towarzyszącymi zmianami: <ul style="list-style-type: none"> • rozsiewem komórek nowotworowych pod siatkówką w odl. <3 mm od granic guza • rozsiewem komórek nowotworowych do ciała szklistego w odl. <3 mm od granic guza, • rozsiewem komórek nowotworowych pod siatkówką i do ciała szklistego w odl. <3 mm od granic guza
D	rozsiew rozlany	– guz z towarzyszącymi zmianami: <ul style="list-style-type: none"> • płynem podsiatkówkowym w odl. >3 mm od granicy guza, • rozsiewem komórek nowotworowych pod siatkówką w odl. >3 mm od granic guza, • rozsiewem komórek nowotworowych do ciała szklistego w odl. >3 mm od granic guza, • rozsiewem komórek nowotworowych pod siatkówką i do ciała szklistego w odl. >3 mm od granic guza
E	zaawansowane zmiany	– guz obejmujący więcej niż 50% gałki a bo: <ul style="list-style-type: none"> • jaskra neowaskularna, • nieprzeziernie ośrodki optyczne po krwotoku do komory przedniej, ciała szklistego lub przestrzeni podsiatkówkowej, • naciek nerwu wzrokowego (do tyłu od blaszki sitowej), naczyńówki (>2 mm), twardówki, oczodołu, komórki nowotworowe w komorze przedniej oka, • zanik gałki ocznej, • stan zapalny oczodołu spowodowany aseptyczną martwicą guza

Metody leczenia siatkówczaka

1. Chemiochirurgia tętnicy ocznej (OAC): OAC (czasem nazywana chemioterapią dotętniczną) to metoda obejmująca przejście przez tętnicę oczną w celu podania małych ilości leków do chemioterapii bezpośrednio do nowotworu w samym oku.

2. Chemioterapia doszkliskowa obejmuje wstrzykiwanie małych ilości leków do chemioterapii przez ścianę oka do ciała szklanego. Zabieg ten wykonuje się w warunkach ambulatoryjnych u dziecka poddanego znieczuleniu. Zazwyczaj leczenie stosuje się co miesiąc, przeciętnie 3–4 razy. Leczenie to zazwyczaj nie powoduje żadnego bólu, chociaż biała część oka może czasem przez kilka dni być zaczerwieniona.

3. Chemioterapia okołoooczna: Chemioterapia okołoooczna to metoda polegająca na wstrzykiwaniu leków do chemioterapii pod jedną z warstw tkanek otaczających oko. Igła nie jest wprowadzana do oka. Zamiast tego leki do chemioterapii opłukują zewnętrzną stronę oka i przechodzą przez ścianę do jego wnętrza. Leczenie to można stosować jednocześnie z innymi terapiami (chemiochirurgią tętnicy ocznej lub chemioterapią doszkliskową).

4. Laseroterapia to nieinwazyjne leczenie siatkówczaka. Może być przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych podczas badania dziecka w znieczuleniu. Laseroterapia bardzo skutecznie niszczy małe guzy siatkówczaka. Można ją również stosować w połączeniu z innymi opcjami leczenia do kontrolowania większych guzów. Ten typ leczenia zazwyczaj wykonuje się, skupiając niewidoczne światło przez źrenicę, kierując je do guza i wokół guza. Światło to powoli rozgrzewa guz i niszczy go. Laseroterapia zazwyczaj nie powoduje występowania bólu po zabiegu.

5. Krioterapia to kolejna terapia, która jest przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych podczas badania dziecka w znieczuleniu. Krioterapia polega na zamrażaniu małych guzów siatkówczaka. Można ją również stosować w połączeniu z innymi opcjami leczenia do kontrolowania większych guzów. Podobną do długopisu sondę umieszcza się delikatnie na twardówce obok guza i guz ulega zamrożeniu. Do zniszczenia wszystkich komórek nowotworowych konieczne może być kilkukrotne powtórzenie krioterapii.

6. Chemioterapia ogólnoustrojowa (chemioredukcja): W tej technice lek do chemioterapii podawany jest dożylnie lub przez wkłucie centralne. Lek dostaje się do krwiobiegu, a przepływając przez oko, powoduje zmniejszanie się guza. Ten proces nazywamy chemioredukcją. Chociaż chemioterapia ogólnoustrojowa może skutecznie powodować zmniejszanie się guza, rzadko sama powoduje wyleczenie siatkówczaka.

7. Płytki radioaktywne to krążki, które wydzielają promieniowanie, które zabija komórki guza siatkówczaka. Opracowano je w latach 30-tych XX wieku. Płytki wykonuje się indywidualnie dla każdego dziecka. Dziecko musi przebywać w szpitalu i konieczne jest przeprowadzenie dwóch operacji: pierwsza polega na wprowadzeniu płytki, a druga, po upływie 1–4 dni, na wyjęciu płytki. Chirurg umieszcza mały krążek promieniotwórczy na oku, aby zniszczyć guza(-y) siatkówczaka. Po zabiegu operacyjnym pacjenci otrzymują krople lub maść do oczu przez 3–4 tygodnie, aby zapobiegać zakażeniu i stanowi zapalnemu. Długoterminowe działania niepożądane mogą obejmować zaćmy, retinopatię popromienną (rozpad siatkówki, powodujący krwawienie i wysięk z siatkówki) oraz upośledzenie widzenia.

8. Enukleacja to chirurgiczne usunięcie samego oka. Od czasu opracowania chemiochirurgii tętnicy ocznej liczba przypadków, gdy konieczna jest enukleacja, uległa dramatycznemu zmniejszeniu. Mimo to enukleacja jest w dalszym ciągu dobrą opcją leczenia siatkówczaka zbyt zaawansowanego, aby można było zastosować chemiochirurgię tętnicy ocznej. Podczas enukleacji oko jest całkowicie usuwane.

Rokowanie

Opracowano kilka klasyfikacji klinicznych wewnątrzgałkowego siatkówczaka, z których dwie: klasyfikacja Reese'a i Ellswortha oceniająca szansę zachowania oka w przypadku radioterapii guza i klasyfikacja ABC, oceniająca szansę zachowania oka przy wdrożeniu nowszych terapii, używane są najczęściej. Niedawno zaproponowano nową klasyfikację (International Retinoblastoma Classification) oceniającą rokowanie w przypadku całego spektrum choroby, także guzów naciekających poza oczodół. Przeżywalność w przypadku samego siatkówczaka jest obecnie doskonała u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym guzem; w krajach zachodnich wskaźnik wyleczeń wynosi około 95%. Zachowanie widzenia w zajęтым oku zależy od metody leczenia, objętości guza w momencie rozpoznania, relacji anatomicznej nowotworu do plamki żółtej i nerwu wzrokowego oraz wystąpienia ewentualnych efektów niepożądanych leczenia (zaćma, krwotok do ciała szklanego). Na wieloletnie przeżycie w dziedzicznej postaci siatkówczaka mają wpływ inne nowotwory związane z mutacjami w genie RB1. Niedawne badania wykazały, że po 50 latach od zdiagnozowania siatkówczaka inne nowotwory rozwijają się u 36% pacjentów z dziedziczną i u 5,7% pacjentów z niedziedziczną postacią guza. Leczenie pacjentów z dziedzicznym siatkówczakiem może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów w innych niż gałka oczna lokalizacjach, przez indukcję utraty heterozygotyczności w innych tkankach organizmu. Stwierdzono, że teleradioterapia u niemowląt i chemioterapia mogą mieć odległe następstwa w postaci wystąpienia wtórnych nowotworów. Najczęściej rozwijają się kościopochodne mięsaki czaszki i kości długich, mięsaki tkanek miękkich, czerniak złośliwy skóry, guzy mózgu, raki sutka i płuc.

[źródło: raport AOTMiT OT.422.44.2019 (BIP 125/2019)]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. 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	Def brotyd
Wnioskowane wskazanie (na podstawie zlecenia MZ)*	Profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych, u którego przeprowadzono auto-HSCT w ramach terapii retinoblastomy*
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	Def brotyd jest mieszaniną oligonukleotydów o działaniu przeciwzakrzepowym, fibrynolitycznym, przeciwadhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Mechanizm działania defibrotynu jest wieloczynnikowy. Jego działanie polega głównie na zmniejszaniu nadmiernej aktywacji komórek śródbłonka (zaburzenia czynności śródbłonka), modulacji homeostazy śródbłonka oraz przywracaniu równowagi między procesami zakrzepowymi i fibrylizacją. Dokładny mechanizm działania defibrotynu 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”.

** dawkowanie z ChPL dotyczące leczenia ciężkiej postaci zarostowej choroby żył występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, jednakże jest ono takie samo jak podane w zleceniu MZ (4 x 6,25 mg/kg).

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. 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. Venous-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 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).

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane 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 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby	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 5. 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 6. 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 defibrotynu. 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 „Defibrotyn – to jedyny lek o udowodnionej skuteczności w profilaktyce i terapii choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT.”

Tabela 7. 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 pierwotnych dotyczących stosowania defibrotynu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) występującej po auto-HSCT u pacjentów z retinoblastomą, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.09.2019 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 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci po auto-HSCT wykonanym w ramach terapii retinoblastomy, 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	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 retinoblastomą.

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 defibrotydu w zarostowej chorobie żył nie zgłaszano występowania nadwrażliwości, są doniesienia o przypadkach nadwrażliwości, z anafilaksją włącznie, związanych z leczeniem dostępnymi wcześniej w obrocie preparatami defibrotydu. 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 9. 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 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
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	wybroczyny
	Często	wylew krwawy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	krwimocz
		krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika
	Niezbyt często	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 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

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 retinoblastomą, byłyby stosowany u 5 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 fiołce znajduje się 80 mg substancji czynnej, co odpowiada 200 mg w fiołce 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 15 kg; średni czas trwania profilaktyki 21 dni – średnia liczba fiolek wynosi 40 fiolek.*”.

W związku z powyższym, w wariantcie II Agencja przyjęła zużycie 40 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 II – dawkowanie 40 fiolek/cykl
- wariant maksymalny: ██████████ w wariantcie I – dawkowanie 80 fiolek/cykl.

Tabela 10. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym Defitelio oraz szacowane wydatki.

Szacowane wydatki	
Dane kosztowe	Populacja - 5 pacjentów
Wariant I – zużycie fiolek na podstawie zlecenia MZ – 80 fiolek	
██████████	823 561,20 PLN
██████████	933 918,40 PLN
Wariant II – zużycie fiolek wg eksperta – Prof. dr hab. med. Jana Styczyńskiego – 40 fiolek	
██████████	411 780,60 PLN
██████████	466 959,20 PLN

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

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania defibrotydu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) występującej po auto-HSCT u pacjentów z retinoblastomą, 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 retinoblastomą, u których stosuje się profilaktykę VOD po zabiegu auto-HSCT.

Opis wytycznych praktyki klinicznych dotyczących stosowania defibrotydu 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

Badania	
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 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
Raport OT.422.44.2019	Raport AOTMiT nr OT.422.44.2019 (BIP 125/2019)

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 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 20.09.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	defibrotide	489
2	defibrinotide	489
3	defitelio	489
4	"defibrotide"[Supplementary Concept]	389
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	489
6	"Retinoblastoma"[Mesh]	7 168
7	Retinoblastoma*[Title/Abstract]	15 941
8	Glioma*, Retinal[Title/Abstract]	219
9	Neuroblastoma*, Retinal[Title/Abstract]	110
10	Eye Cancer*, Retinoblastoma[Title/Abstract]	91
11	Cancer, Retinoblastoma Eye[Title/Abstract]	1 401
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	17 467
13	#5 AND #12	0

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 20.09.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	defibrotide.af.	1 436
2	defibrinotide.af.	1
3	defitelio.af.	34
4	exp defibrotide/	1 403
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 438
6	exp retinoblastoma/	10 363
7	Neuroblastoma*, Retinal.af.	1
8	Glioma*, Retinal.af.	0
9	Eye Cancer*, Retinoblastoma.af	11
10	Cancer, Retinoblastoma Eye.af	0
11	"Retinoblastoma*".af	27 141
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	27 141

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
13	#5 AND #12	2

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 20.09.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	defibrotide:ti,ab,kw	175
2	defibrinotide:ti,ab,kw	0
3	defitelio:ti,ab,kw	3
4	#1 OR #2 OR #3	175
5	MeSH descriptor: [Retinoblastoma] explode all trees	21
6	Retinoblastoma*:ti,ab,kw	156
7	Glioma*, Retinal:ti,ab,kw	0
8	Neuroblastoma*, Retinal:ti,ab,kw	0
9	Eye Cancer*:ti,ab,kw	694
10	Cancer,Retinoblastoma Eye:ti,ab,kw	0
11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	832
12	#4 AND #11	0