



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 324/2019 z dnia 14 października 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mieszanym guzem germinalnym (ICD-10: C71.5)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mieszanym guzem germinalnym (ICD-10: C71.5).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Guzy germinalne (pochodzenia zarodkowego) należą do najrzadziej występujących nowotworów wieku dziecięcego i stanowią jedynie 1–3% nowotworów złośliwych rozpoznawanych do 15. roku życia. Nowotwory germinalne mieszane stanowią 8% guzów germinalnych. Chemioterapia lub naświetlania mogą uszkadzać szpik kostny, co jest wskazaniem do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego (hemopoietic stem cell transplantation – HSCT), której rzadkim, ale ciężkim i często śmiertelnym powikłaniem może być zarostowa choroba żył (venous occlusive disease – VOD) wątroby. Defidelio zarejestrowany jest w leczeniu ciężkiej VOD, ale nie w jej profilaktyce. Jeden z dwóch ekspertów (Konsultant Krajowy) uważa jednak, że lek może być stosowany zarówno w leczeniu jak też w profilaktyce VOD. W sierpniu 2019 r RP zaopiniowała negatywnie finansowanie Defitelio w profilaktyce VOD po HSCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Defibrotyd jest mieszaniną oligonukleotydów o działaniu przeciwzakrzepowym, fibrynolitycznym, przeciwadhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Jego działanie



polega głównie na zmniejszaniu nadmiernej aktywacji komórek śródbłonka (zaburzenia czynności śródbłonka), modulacji homeostazy śródbłonka oraz przywracaniu równowagi między procesami zakrzepowymi i fibrynolizą. Dokładny mechanizm działania defibrotynu nie został jednak w pełni wyjaśniony.

Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych, dotyczących stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD po HSCT u pediatrycznych pacjentów z guzami germinalnymi. Lek został zarejestrowany przez EMA w 2013 r, w leczeniu ciężkiej postaci VOD przy braku kompletnych informacji o jego korzyściach i bezpieczeństwie („under exceptional circumstances”), które mają być rejestrowane przez producenta leku i corocznie przeglądane przez EMA (ostatnio 17.05.2019).

Odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo defibrotynu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych: Corbacioglu 2012 oraz badanie HARMONY, które będzie zakończone w 2021 r. Odnaleziono też przegląd systematyczny Cochrane z metaanalizą (Cheuk 2015), porównujący interwencje w zakresie profilaktyki VOD u osób poddawanych HSCT., obejmujący jedno badanie z użyciem defibrotynu (Corbacioglu 2012). Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Cochrane, badania niskiej jakości wskazują, że tylko kwas ursodeoksycholowy może zmniejszać częstość VOD wątroby oraz śmiertelność. Optymalna profilaktyka nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparynu, defibrotynu, glutaminy, antytrombiny i PGE1. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia wysokiej jakości RCT.

Odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej rekomendujące stosowanie defibrotynu w profilaktyce VOD.

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej napisał, że „defibrotyn – to jedyny lek o udowodnionej skuteczności w profilaktyce i terapii choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT”.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

We wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Defitelio nie ma wnioskowanego wskazania (profilaktyka VOD po HSCT). Tym samym, EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka dla niniejszego wskazania.

Zgodnie z opinią KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „lek jest bardzo bezpieczny. Daje szansę przeżycia około 50% w postaci ciężkiej.”

Konkurencyjność cenowa

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

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

Zgodnie z opinią KK, Agencja przyjęła, że populacja docelowa wyniesie 5 pacjentów pediatrycznych. Zgodnie z opinią Konsultanta krajowego, Agencja przyjęła, że populacja wyniesie 5 pacjentów pediatrycznych. W skrajnych wariantach wydatki płatnika mogą wynieść w wariantcie minimalnym [REDACTED], zaś w wariantcie maksymalnym [REDACTED].

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

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

Główne argumenty decyzji

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

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.78.2019, „Defitelio (defibrotyn) we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mieszanym guzem germinalnym (ICD-10: C71.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 9 października 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gentium Srl.