

Opinia nr 85/2019

z dnia 17 października 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Defitelio (defibrotyd) w profilaktyce 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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Defitelio (defibrotyd) w profilaktyce 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.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Defitelio (defibrotyd) w profilaktyce 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.

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania wykonanego w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań odpowiadających określonej w zleceniu Ministra Zdrowia populacji.

Badania odnoszące się do szerszej populacji, zostały uwzględnione ramach raportu OT.422.59.2019, który odnosił się do zastosowania defibrotynu w profilaktyce VOD po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu. W ramach raportu OT.422.59.2019 przedstawiono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (Cheuk 2015) porównujący interwencje w zakresie profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u osób poddawanych transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Ponadto odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo defibrotynu stosowanego w profilaktyce choroby

zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych - badanie Corbacioglu 2012 oraz badanie HARMONY (badanie aktualnie jest w fazie rekrutacji, brak wyników).

Wnioski autorów poszczególnych publikacji nie są zgodne co do skuteczności defibrotynu. Autorzy przeglądu Cheuk 2015 wykazali, że odnalezione dowody naukowe nie pozwalają na potwierdzenie występowania różnic w częstości występowania VOD i przeżywalności pomiędzy porównywanymi grupami. Natomiast wyniki badania Corbacioglu 2012 wykazały, że profilaktyczne zastosowanie defibrotynu zmniejszyło częstość występowania VOD, jednakże wynik był na granicy istotności statystycznej.

Wyniki bezpieczeństwa na podstawie publikacji Cheuk 2015 wykazały, że defibrotyn był jedyną interwencją, dla której znaleziono dowody wskazujące na większą częstotliwość zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem leczenia.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Defitelio (defibrotyn), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego w związku z mieszanym guzem germinalnym, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie

art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Choroba zarostowa żył wątroby (ang. *veno-occlusive disease*, VOD), nazywana także zespołem niedrożności zatokowej wątroby (ang. *sinusoidal obstruction syndrome*, SOS), to potencjalnie zagrażające życiu, rzadkie powikłanie występujące najczęściej po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Choroba ta ma związek przyczynowy ze stosowanymi lekami. VOD jest wynikiem bezpośredniego toksycznego uszkodzenia śródbłonna zatok wątrobowych, co powoduje powstanie nadciśnienia wrotnego, stanu miejscowej nadkrzepliwości i odkładania się fibryny. Czasami do rozwoju powikłania dochodzi już w trakcie postępowania przygotowawczego, jeszcze przed infuzją przeszczepu. Najczęściej rozpoznania dokonuje się w pierwszych 3. tygodniach od przeszczepienia (około 16. dnia po transplantacji), aczkolwiek w około 20–30% choroba rozwija się po > 3 tygodniach po przeszczepie. Wydłużenie się czasu od przeszczepienia do wystąpienia objawów VOD może być spowodowane zmniejszoną intensywnością i toksycznością leczenia i możliwością dokonania przeszczepienia od dawcy alternatywnego.

Do objawów klinicznych należą: bolesne powiększenie wątroby, zatrzymanie wody w ustroju z wodobrzuszem oraz żółtaczką. Żółtaczką zazwyczaj występuje w VOD u osób dorosłych. Może ona nie występować w przypadku VOD, które rozwija się późno po HSCT, a często nie stwierdza się jej także u dzieci.

Uszkodzenie naczyń i hepatocytów prowadzi do martwicy komórek wątroby, zwłóknienia i zamknięcia światła naczyń, a ostatecznie prowadzi u części pacjentów do niewydolności wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego, niewydolności wielonarządowej i śmierci. Śmiertelność w VOD wynosi około 20% (VOD o ciężkim przebiegu wiąże się z wysoką śmiertelnością > 80%). Niemniej jednak u większości pacjentów choroba stopniowo ustępuje w okresie kilku tygodni. Według danych NFZ zgon w czasie trwania hospitalizacji wśród pacjentów po HSCT (hospitalizowanych w ramach grup S21, S22, S23) na przestrzeni 5 lat (2011 – 2015 r.) wystąpił u około 4,5% pacjentów.

VOD jest chorobą rzadką. Odsetek jej zareportowanych przypadków według Coppell 2010 jest bliski 0%. Niemniej jednak VOD rozwija się u około 10% pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych, jako powikłanie wczesne związane z toksycznością postępowania przygotowawczego. Obecnie VOD występuje częściej u pacjentów po allo-HSCT poprzedzonym mieloablacyjnym schematem kondycjonowania (przygotowanie pacjenta do przeszczepu za pomocą chemio- i radioterapii) (10–15%). Znacznie rzadziej dotyka ona pacjentów po allo-HSCT, u których przeprowadzono mniej intensywny schemat kondycjonowania, oraz u pacjentów po auto-HSCT (< 5%)

Guzy germinalne (pochodzenia zarodkowego) wywodzą się z pierwotnej komórki rozrodczej, która nie przeszła prawidłowej owogenezy i przetrwała jako niezróznicowana, w toku różnicowania może odtwarzać różne etapy tego procesu co prowadzić może do powstania różnych guzów. Nowotwory germinalne mieszane zawierają elementy różnych nowotworów zarodkowych.

Istnieją grupy zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów germinalnych. Należą do nich osoby z wrodzonymi zespołami genetycznymi, związanymi głównie z aberracjami chromosomów płciowych, jak zespół Turnera i Klinefeltera

Guzy te są najczęściej rozpoznawane w I stopniu zaawansowania. W 60% przypadków wiek chorych nie przekracza 20 lat. Im młodszy chory, tym większe jest prawdopodobieństwo, że wykryty guz będzie guzem germinalnym.

Guzy germinalne 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.

Obecnie w leczeniu guzów germinalnych uzyskuje się 74–100% wieloletnich przeżyć. Po zakończeniu terapii onkologicznej ważne jest monitorowanie tych chorych pod kątem możliwych późnych powikłań. Wśród najczęstszych powikłań wymienia się zaburzenia płodności, nefropatię, uszkodzenie narządu słuchu i płuc. Należy również pamiętać o ryzyku rozwoju wtórnych nowotworów. Postęp w poznawaniu patogenez guzów germinalnych może się przyczynić do rozwoju nowych, mniej toksycznych form terapii. Mogą one stanowić szansę dla pacjentów, którzy nie uzyskali wyleczenia po zastosowaniu terapii konwencjonalnej.

Alternatywne technologie medyczne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej dotyczących analizowanej populacji, tj: populacji pacjentów pediatrycznych z mieszanym guzem germinalnym, u których stosuje się profilaktykę VOD po zabiegu auto-HSCT. W związku z powyższym za komparator dla defibrotynu uznano brak profilaktyki.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Defitelio jest lekiem zawierającym defibrotynę, który jest mieszaniną oligonukleotydów o działaniu przeciwzakrzepowym, fibrynolitycznym, przeciwadhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Mechanizm działania defibrotynu jest wieloczynnikowy. Jego działanie polega głównie na zmniejszeniu 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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.

Wnioskowane wskazanie nie znajduje odzwierciedlenia we wskazaniu zarejestrowanym dla ocenianego leku (dot. leczenia a nie profilaktyki), tym samym zostałby zastosowany się poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach wyszukiwania wykonanego w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej, nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się do profilaktyki VOD po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych u pediatrycznych pacjentów z mieszanym guzem germinalnym.

W ramach raportu OT.422.59.2019 odnaleziono jednak badania dotyczące stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu. Do analizy klinicznej włączono:

- Corbacioglu 2012 (NCT002729480) – otwarte, randomizowane badanie III fazy, porównujące profilaktyczne zastosowanie defibrotynu z brakiem profilaktyki. Celem badania była ocena profilaktycznego zastosowania defibrotynu u dzieci poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych z wysokim ryzykiem rozwoju choroby zarostowej żył wątroby (VOD), wpływającej na występowanie i ciężkość choroby. Do badania włączono 356 pacjentów, w tym 180 do grupy defibrotynu oraz 176 do grupy kontrolnej. Pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej defibrotyn, otrzymywali badany lek w ramach profilaktyki średnio przez 32,4 dni, brak jednoznacznych danych dot. okresu obserwacji.

Ryzyko błędu systematycznego ocenione wg narzędzia Cochrane Collaboration wskazuje na niskie ryzyko popełnienia błędów dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, selektywne raportowanie, inne oraz wysokie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane.

- Cheuk 2015 (przegląd Cochrane) – przegląd systematyczny z metaanalizą, obejmujący 14 badań RCT, w tym badanie Corbacioglu 2012. Celem przeglądu było ustalenie wpływu różnych terapii profilaktycznych na częstotliwość występowania VOD, ogólne przeżycie, śmiertelność, jakość życia (QOL) oraz bezpieczeństwo tych terapii u osób poddawanych HSCT:
 - w czterech badaniach (612 uczestników) porównywano kwas ursodeoksycholowy (z dodatkowym leczeniem lub bez dodatkowego leczenia) z placebo (z takim samym dodatkowym leczeniem lub bez);
 - w dwóch badaniach (259 uczestników) porównywano heparynę z brakiem leczenia;
 - w dwóch badaniach (106 uczestników) porównywano heparynę drobnocząsteczkową z placebo lub brakiem leczenia;
 - jedna próba (360 uczestników) porównywała defibrotyn z brakiem leczenia - Corbacioglu 2012;
 - w jednym badaniu (34 uczestników) porównywano glutaminę z placebo;
 - w dwóch badaniach (383 uczestników) porównywano świeżo mrożone osocze (z dodatkowym leczeniem lub bez niego) z brakiem leczenia lub takim samym dodatkowym leczeniem;
 - w jednym badaniu (30 uczestników) porównywano antytrombinę III z heparyną vs sama heparyna;

- w jednym badaniu porównano heparynę (47 uczestników) z LMWH (heparyna drobnocząsteczkowa (ang. *low molecular weight heparin*)) (46 uczestników) i prostaglandyną E1 (47 uczestników).

Ponadto odnaleziono randomizowane badanie III fazy HARMONY (NCT02851407), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo defibrotynu w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) w zapobieganiu chorobom żylny-okluzyjnym wątroby u pacjentów dorosłych i dzieci poddawanych przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych z grup wysokiego ryzyka lub bardzo wysokiego ryzyka rozwoju VOD. Jednak nie opublikowano dotychczas wyników badania w postaci pełnotekstowej, w związku z czym nie zostało ujęte w niniejszym dokumencie.

Skuteczność kliniczna

Cheuk 2015

W ramach przeglądu systematycznego Cheuk 2015 nie wykazano różnic istotnych statystycznie między defibrotynem a brakiem leczenia w zakresie częstości występowania VOD i przeżywalności.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania VOD pomiędzy grupami interwencji i kontrolnymi dla:

- heparyny;
- LMWH;
- defibrotynu;
- glutaminy (brak VOD w obu grupach);
- FFP;
- antytrombiny III;
- pomiędzy heparyną a LMWH;
- pomiędzy heparyną a PGE1;
- między LMWH i PGE1.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w przeżywalności między grupami interwencji i kontrolnymi dla: heparyny (92,6% vs. 88,7%) i defibrotynu.

Nie było danych dotyczących przeżycia w badaniach dla LMWH, glutaminy, FFP, antytrombiny III, porównujących heparynę i LMWH, heparynę i PGE1 oraz LMWH i PGE1.

W żadnym badaniu nie było danych dotyczących jakości życia (QoL).

Corbacioglu 2012

Analiza wyników badania Corbacioglu 2012 dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT ang. *intention-to-treat analysis*) wykazała, że choroba rozwinęła się w ciągu 30 dni po HSCT u 12% pacjentów w grupie stosującej defibrotyn w profilaktyce VOD, w porównaniu z 20% pacjentów w grupie kontrolnej. Wynik był na granicy istotności statystycznej lub był nieistotny statystycznie, w zależności od zastosowanego testu statystycznego.

W ramach badania Corbacioglu 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie:

- mediany czasu od HSCT do rozpoznania VOD;
- częstości występowania przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi w 180 dniu po HSCT;

- śmiertelności związanej z VOD w 100 dni po HSCT;
- ogólnej śmiertelności w 100 i 180 dniu po HSCT (ogólna śmiertelność była w obu grupach taka sama).

Skuteczność praktyczna

Ekspert kliniczny w swojej opinii nadstawianej na potrzeby raportu OT.422.59.2019, odniósł się do publikacji Corbacioglu 2017, stanowiącej konsensus ekspertów odnośnie zastosowania defibrotymdu u dzieci i dorosłych z chorobą okluzyjną wątroby po przeszczepie komórek krwiotwórczych. W opracowaniu Corbacioglu 2017, poza głównymi badaniami RCT przedstawionymi w ramach przeglądu systematycznego Agencji, odniesiono się również do wyników z badań o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne i retrospektywne). Poniżej przedstawiono dane dot. profilaktyki.

W publikacji Corbacioglu 2017 odniesiono się do poniższych badań:

- Corbacioglu 2006 – badanie retrospektywne, przeprowadzonym na grupie 20 pacjentów poniżej 2 r.ż. po przebytych HSCT, porównujące profilaktykę defibrotymdem z brakiem profilaktyki;
- Chalandon 2004 – badanie obserwacyjno-retrospektywne, porównujące 52 dorosłych pacjentów stosujących profilaktykę defibrotymdem po przeszczepie z 52 dorosłymi pacjentami w historycznej grupie kontrolnej;
- Chalandon 2016 - badanie obserwacyjno-retrospektywne, porównujące 258 dorosłych pacjentów stosujących profilaktykę defibrotymdem po przeszczepie z 258 pacjentami w historycznej grupie kontrolnej;
- Dignan 2007 – jednoramienna, retrospektywna analiza 58 przypadków dorosłych pacjentów otrzymujących profilaktykę defibrotymdem podczas allogenicznego HSCT;
- Qureshi 2008 – badanie retrospektywne, obejmujące 47 pacjentów pediatrycznych, u których zastosowano profilaktykę defibrotymdem podczas HSCT.

Badanie Corbacioglu 2006 wykazało, że ogólna częstość występowania VOD/SOS u pacjentów niestosujących profilaktyki defibrotymdem wyniosła 63,6% (7/11 pacjentów), natomiast w grupie pacjentów stosujących profilaktykę defibrotymdem (9 pacjentów) tylko u 1 pacjenta (11,1%) rozpoznano retrospektywnie umiarkowane VOD / SOS.

W badaniu Chalandon 2004 u żadnego z pacjentów leczonych defibrotymdem nie rozwinął VOD/SOS, natomiast u 19% pacjentów w grupie kontrolnej stwierdzono VOD/SOS, a 3 zmarło z powodu VOD/SOS. W zaktualizowanym raporcie Chalandon 2016 u żadnego z pacjentów leczonych defibrotymdem nie rozwinął VOD/SOS, natomiast u 4,8% pacjentów w grupie kontrolnej rozpoznano VOD/SOS. Ponadto autorzy zwrócili również uwagę, że odsetek ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) w populacji HSCT był znacząco niższy w grupie defibrotymdu po 1 roku (31% vs 42%), chociaż wskaźnik przeżycia powyżej 100 dni od przeszczepu (ang. *day +100 survival rates*) był podobny (odpowiednio 27% i 29%).

Analiza Dignan 2007 wykazała, że żaden z pacjentów nie miał VOD / SOS i żaden z nich nie zmarł z powodu podejrzenia VOD/SOS w ciągu 100 dni od przeszczepu.

W wyniku badania Qureshi 2008 stwierdzono 4 przypadki klinicznego VOD / SOS, które ustąpiły w ciągu 14 dni po zwiększeniu dawki defibrotymdu.

Bezpieczeństwo

W 11 badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Cheuk 2015 zgłoszono zdarzenia niepożądane.

Przeгляд systematyczny Cheuk 2015 wykazał większą częstotliwość zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej defibrotyd w porównaniu do grupy kontrolnej (brak profilaktyki) (RR=18,79, 95%CI: 1,10; 320,45). Raportowane zdarzenia niepożądane obejmowały koagulopatię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, krwotok i mikroangiopatię.

Nie stwierdzono różnic w częstości zdarzeń niepożądanych między grupami interwencji i kontrolnymi dla pozostałych porównań odnoszących się do profilu bezpieczeństwa.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Defitelio do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych 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. W związku z powyższym nadwrażliwość zaliczono do niepożądanych działań leku.

Dodatkowo, zgodnie z ChPL Defitelio, w badaniach obejmujących pacjentów poddawanych leczeniu VOD ponad 50% uczestników stanowiły dzieci. W przypadku stosowania produktu w dawkach przekraczających zalecane 25 mg/kg masy ciała na dobę, 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 profilaktyki 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.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Natomiast zgodnie z opinią ekspertów klinicznych stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest wysoki.

Ograniczenia analizy

- Autorzy przeglądu systematycznego Cheuk 2015 stwierdzają, że jakość włączonych dowodów była niska lub bardzo niska a wyniki między badaniami niespójne i nieprecyzyjne, w związku z czym przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością;
- W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono tylko 1 zakończone randomizowane badanie kliniczne (RCT) dot. stosowania ocenianej interwencji w profilaktyce VOD dla populacji pediatrycznej (Corbacioglu 2012), którego wiarygodność oceniona została jako umiarkowana. Pozostałe dowody, nie zostały odnalezione w ramach systematycznego wyszukiwania. Dane dla populacji dorosłych pochodzą z badań o niższej wiarygodności względem RCT biorąc pod uwagę hierarchię dowodów naukowych;

- W randomizowanym badaniu klinicznym (RCT) Corbacioglu 2012 uczestniczyli pacjenci w wieku do 18 r.ż. Autorzy badania Corbacioglu 2012 wskazują, że częstość występowania choroby żylna-okluzyjnej jest najwyższa u dzieci, jednak nie wiadomo w jakim zakresie populacja uczestnicząca w badaniu pokrywa się z populacją docelową dla leku w polskiej praktyce klinicznej;
- Ponadto z racji braku rejestracji ocenianego leku w profilaktyce VOD, ChPL nie wskazuje długości czasu podawania leku w tym wskazaniu. W badaniu Corbacioglu 2012 defibrotyd był podawany średnio przez 32,4 dni, przy czym nie ma pewności, że polska praktyka kliniczna będzie spójna z postępowaniem przedstawionym w badaniu, zaś efekty zdrowotne mogą być uzależnione od długości ekspozycji na lek.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano aktywnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej możliwych do zastosowania.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem MZ, koszt jednego opakowania leku Defitelio (10 fiolek po 80 ml), wynosi

██████████.

Zlecenie MZ obejmuje finansowanie 160 fiolek produktu leczniczego Defitelio zatem koszt wyniesie

██████████.

Należy mieć jednak na uwadze fakt, że dawkowanie leku jest zależne od masy ciała pacjenta, tym samym koszty leku generowane w rzeczywistej praktyce klinicznej mogą się różnić od tych przedstawionych powyżej. Z opinii eksperta wynika, że może wynieść mniej (40 fiolek) niż wskazano w zleceniu MZ.

Ponadto zgodnie z ChPL Defitelio, lek należy podawać najkrócej przez 21 dni i leczenie należy kontynuować do ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkiej VOD. Jednakże wskazanie zarejestrowane odnosi się wyłącznie do leczenia, nie zaś jak wskazano w zleceniu MZ profilaktyki. Wobec tego nie jest możliwe określenie zalecanego czasu podawania leku w ramach profilaktyki VOD (w zleceniu wskazano 1 cykl). Należy się jednak spodziewać, że okres ten nie powinien być dłuższy niż maksymalny czas stosowania leku w ramach RDTL, gdyż rozpoznania VOD dokonuje się najczęściej w pierwszych 3. tygodniach od przeszczepienia, zaś w około 20–30% choroba rozwija się po >3 tygodniach po przeszczepie.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii eksperta klinicznego populację pacjentów oszacowano na 5 osób.

Oszacowania uwzględniały zużycie fiolek na podstawie zlecenie MZ (160 fiolek) oraz wg opinii eksperta (150 fiolek).

Przy założeniu populacji wynoszącej 5 pacjentów, koszt terapii produktem leczniczym Defitelio może wynieść:

- przy założeniu zużycia fiolek na podstawie zlecenia MZ – 160 fiolek: ██████████
██████████
- przy założeniu zużycia fiolek wg eksperta klinicznego – 150 fiolek: ██████████
██████████

Ograniczenia analizy

Ze względu na brak dokładnych danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej powyższe oszacowania mogą różnić się od rzeczywistego wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania:

- Dane wykorzystane w oszacowaniach zostały oparte o opinię 1 eksperta i mogą nie oddawać faktycznego stanu. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla populacji polskiej umożliwiających zweryfikowanie liczebności populacji;
- Niepewność dotycząca zużycia leku, którego dawkowanie leku jest uzależnione od masy ciała pacjenta. W obliczeniach wykorzystano liczbę fiolek wg zlecenia MZ oraz opinii eksperta. Różnica w uwzględnionej liczbie fiolek miała znaczący wpływ na wysokość kosztów ponoszonych przez płatnika. Tym samym większy udział pacjentów dorosłych lub po prostu pacjentów o większej masie ciała będzie miał odzwierciedlenie we wzroście kosztów płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje klinicznych odnoszące się do szerszego wskazania niż oceniane, choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, wydane przez:

- British Society for Haematology/ British Society for Blood and Marrow Transplantation (BCSH/BSBMT) 2013 (Wielka Brytania);
- European Association for the Study of the Liver (EASL) 2015 (Europa);
- European School of Haematology/ European Group for Blood and Marrow Transplantation (ESH/EBMT) 2013 (Europa).

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że defibrotyd jest rekomendowany w profilaktyce VOD. Pozostałe wymieniane przez wytyczne opcje terapeutyczne (tj. heparyna sodowa, heparyna drobnocząsteczkowa, prostaglandyna, antytrombina, pentoksyfilina) nie są zalecane do stosowania w profilaktyce VOD/SOS. Dwie rekomendacje kliniczne jako potencjalną opcję wymieniają kwas ursodeoksycholowy, który jednak nie jest zarejestrowany w profilaktyce VOD.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.09.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3440.2019.3.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Defitelio (defibrotyd) w profilaktyce 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, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie 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) oraz raportu nr OT.422.78.2019 Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) 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.