



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Defitelio (defibrotyd)**

**we wskazaniu:**

mieszany guz germinalny (ICD-10: C71.5) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki 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**

Nr: OT.422.78.2019.A

Data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **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

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BCSH</b>	British Society for Haematology
<b>BSBMT</b>	British Society for Blood and Marrow Transplantation
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EASL</b>	European Association for the Study of the Liver
<b>EBMT</b>	European Society for Blood and Marrow
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESH</b>	European School of Hematology
<b>FFP</b>	świeżo mrożone osocze (ang. fresh frozen plasma)
<b>GvHD</b>	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
<b>HSCT</b>	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>LMWH</b>	heparyna drobnocząsteczkowa (ang. low molecular weight heparin)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie / badaniu
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PGE1</b>	prostaglandyna E1
<b>QoL</b>	jakość życia
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>SOS</b>	zespół niedrożności zatokowej wątroby (ang. sinusoidal obstruction syndrome)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373 z późn. zm.)
<b>TRM</b>	śmiertelność związana z przeszczepem (ang. transplant-related-mortality),
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa – Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
<b>Ustawa o refundacji</b>	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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 r., poz.1373 z późn. zm.)
<b>VOD</b>	choroba zarostowa żył wątroby (ang. veno-occlusive disease)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	4
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
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
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Analiza kliniczna .....</b>	<b>14</b>
6.1. Opis metodyki przeglądu .....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	14
6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	14
<b>7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie .....</b>	<b>15</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>17</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>18</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>19</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>21</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>22</b>
<b>13. Załączniki .....</b>	<b>23</b>
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.46434.3440.2019.3.AB

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Defitelio, defibrotyd, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

- Wnioskowane wskazanie:

mieszany guz germinalny (ICD-10: C71.5) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, 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, 160 fiolek)

██████████ 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 we wskazaniu: mieszany guz germinalny (ICD-10: C71.5) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

### Problem zdrowotny

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

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.

Informacje dotyczące choroby zarostowej żył wątroby przedstawiono w opracowaniu nr: OT.422.59.2019 (153/2019 w BIP Agencji).

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak w swojej opinii wskazał:

*„Defitelio (defibrotyd) nie jest lekiem p-nowotworowym stosowanym w ww. wskazaniach (niniejszy raport dotyczy pacjentów z mieszanym guzem germinalnym (ICD-10: C71.5) – komentarz analityka Agencji), 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.”*

Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński w swojej opinii wskazał:

*„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.”*

*„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.”*

### Skuteczność kliniczna

**W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dotyczących stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych u pediatrycznych pacjentów z mieszanym guzem germinalnym.**

Opis badań oraz wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dotyczące stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, znajdują się w opracowaniu nr: OT.422.59.2019, 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 wnioszek 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 dla 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 wyniesie 5 pacjentów pediatrycznych. Uwzględniając liczebność wskazaną przez eksperta, w skrajnych wariantach wydatki płatnika mogą wynieść:

- wariant minimalny: ██████████ w wariantcie II;
- wariant maksymalny: ██████████ w wariantcie I.

### **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 mieszanym guzem germinalnym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w związku z pismem MZ nr: PDL.46434.6059.2019.DK z dn. 06.11.2019 r., gdzie wskazano, iż wcześniejsze opracowanie w brzmieniu „Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mieszanym guzem germinalnym (ICD-10: C71.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” nie może „(...) stanowić podstawy wydania decyzji, ani w żaden sposób przyczynić się do rozpoznania sprawy, w prowadzonych przez Ministra Zdrowia postępowaniach, jako że opiniuje zasadność finansowania leku w innych niż zlecone przez Ministra Zdrowia wskazaniach”.

#### Historia zlecenia

Pismem z dn. 17.09.2019 r., znak PLD.46434.3440.2019.3.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 leczeniu mieszanego guza germinalnego (ICD-10: C71.5) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W piśmie MZ nr: PLD.46434.3526.2019.6.AB z dn. 2.10.2019 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 mieszanym guzem germinalnym (ICD-10: C71.5). W dniu 9.10.2019 Agencja opublikowała opracowanie:

- „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) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”.

Na podstawie powyższego zlecenia w dniu 14.10.2019 r. Rada Przejrzystości wydała opinię (nr 324/2019) uznając za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mieszanym guzem germinalnym (...). Prezes Agencji również nie rekomendował finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio w ww. wskazaniu (Opinia z dnia 17.10.2019 r., nr 85/2019).

W piśmie MZ nr: PDL.46434.6059.2019.DK z dn. 6.11.2019 r., przedstawiono prośbę o wykonanie opracowania Agencji dla pierwotnego zlecenia z wniosku: „mieszany guz germinalny (ICD-10: C71.5) u pacjentów pediatrycznych”.

#### Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

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.)).



## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

Zgodnie z otrzymanym w piśmie PDL.46434.3526.2019.6.AB doprecyzowaniem zlecenia, dotyczy ono profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mieszanym guzem germinalnym (ICD-10: C71.5). Informacje dotyczące 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: „mieszany guz germinalny”.

#### Patogeneza

Guzy germinalne (pochodzenia zarodkowego) wywodzą się z pierwotnej komórki rozrodczej, która nie przeszła prawidłowej owogenezy i przetrwała jako niezróżnicowana, 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. W przypadku zespołu Turnera w celu uniknięcia rozwoju guza germinalnego zaleca się usuwanie obu dysgenetycznych jajników przed okresem dojrzewania. W zespole Klinefeltera nowotwory germinalne najczęściej rozwijają się w lokalizacji śródpiersiowej. U pacjentów z tym zespołem należy często wykonywać badania kontrolne (obrazowe i stężenie markerów surowiczych).

#### Rozpoznanie

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.

#### Epidemiologia

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.

#### Leczenie

W leczeniu nowotworów germinalnych mieszanych zaleca się jednostronne wycięcie guza i przydatków, ponieważ bardziej rozległe zabiegi nie poprawiają rokowania. Leczenie chirurgiczne zawsze uzupełniane jest chemioterapią wielolekową, gdyż wyniki leczenia bez chemioterapii są złe – śmiertelność do czasu wprowadzenia chemioterapii sięgała ponad 90%.

#### Obraz kliniczny i diagnostyka

Objawy guzów germinalnych zależą od lokalizacji ogniska pierwotnego. Część nowotworów germinalnych rozwija się wewnątrzczaszkowo. Najbardziej typową lokalizacją wewnątrzczaszkową jest okolica szyszynki lub nadsiodelkowa i z tą lokalizacją związane są pewne charakterystyczne objawy, jak zaburzenia widzenia, objawy endokrynologiczne i objaw Parinauda. Lokalizacja pozaczaszkowa zależy od wieku. Przed okresem dojrzewania dominuje lokalizacja pozagonadalna, tj. okolica krzyżowo-guziczna lub śródpiersie przednie. Niektóre guzy rozwijające się w okolicy krzyżowo-guzicznej, rozrastają się na zewnątrz kości krzyżowej, są widoczne i wyczuwalne w okolicy krzyżowej, dlatego można je wcześniej rozpoznać. Pozostałe rozrastają się w kierunku wnętrza miednicy. Ich typowym objawem może być zaparcie, gdyż masa guza stanowi przeszkodę w prawidłowym pasażu jelitowym. Niekiedy zaburzają mikcję, a u niektórych chorych są przyczyną zaburzeń neurologicznych na skutek ucisku na korzenie nerwowe. W każdym przypadku wystąpienia takich objawów u małego dziecka należy obowiązkowo przeprowadzić badanie per rectum i zlecić szczegółową diagnostykę obrazową w poszukiwaniu obecności guza nowotworowego.

Duże znaczenie w rozpoznawaniu guzów germinalnych odgrywają markery nowotworowe oznaczane w surowicy, które są wydzielane przez większość guzów. AFP zwykle jest produkowana przez guzy typu yolk sac tumor lub potworniki – często stwierdzane u małych dzieci, a  $\beta$ -HCG przez guzy typu kosmówczaka i raki zarodkowe, które częściej rozwijają się u młodzieży. Na podstawie oceny markerów i obecności guza o typowej lokalizacji można rozpocząć chemioterapię przed zabiegiem operacyjnym i weryfikacją histologiczną. Stężenie AFP ma również

wartość prognostyczną. W stosowanym obecnie w Polsce protokole leczenia wg TGM-95 za niekorzystną rokowniczo uznaje się wartość AFP >15 000 ng/ml.

Stężenie markerów w surowicy wykorzystuje się również do oceny odpowiedzi na leczenie onkologiczne oraz do monitorowania pacjenta w dalszej obserwacji po leczeniu. Utrzymywanie się ich zwiększonego stężenia w surowicy po zakończeniu chemioterapii nakazuje poszukiwanie przetrwałych ognisk nowotworu, łącznie z kontrolą szpiku i scyntyografią kości.

### **Rokowanie**

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.

[Chybicka 2008, Adamkiewicz-Drożyńska 2011]

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

**Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Defitelio, zlecenie MZ]**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Defitelio, 80 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Kod ATC</b>	B01AX01 - Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe
<b>Substancja czynna</b>	defibrotyd
<b>Wnioskowane wskazanie (na podstawie zlecenia MZ)*</b>	„profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mieszanym guzem germinalnym (ICD-10: C71.5)**
<b>Dawkowanie (na podstawie ChPL)</b>	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.
<b>Droga podania</b>	Produkt leczniczy Defitelio przeznaczony jest do podawania dożylnie. Podaje się go w infuzji dożylniej przez 2 godziny.
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia (na podstawie zlecenia MZ)</b>	1 cykl
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Defibrotyd jest mieszaniną oligonukleotydów o działaniu przeciwzakrzepowym, fibrynolitycznym, przeciwdhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Mechanizm działania defibrotynu 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 fibrynolizą. 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”.

\*\* dawkiowanie 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 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Defitelio]**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 18.10.2013 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	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.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	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, EMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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 2 z nich.

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;

*„Dziękując za przesłanie mi do oceny prośby o przygotowanie opinii eksperckiej 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 defibrotydu 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 choroby zarostowej żył wątroby	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 prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego:

*„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
<b>Rokowania pacjentów</b>
<i>„W ciężkiej postaci choroby weno-okluzyjnej żył wątrobowych (VOD, SOS) śmiertelność przekracza 80-90%. Najskuteczniejszą metodą postępowania jest profilaktyka (z zastosowaniem defibrotyde).”</i>

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 prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego:

„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)

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 VOD w ocenianym wskazaniu dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 1 października 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 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu**

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pediatryczni pacjenci poddawani przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w trakcie terapii mieszanego guza germinalnego	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Defibrotyd stosowany jako profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia (np. jeśli defibrotyd stosowany był wyłącznie w leczeniu VOD)
<b>Komparator</b>	Dowolny	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
<b>Typ badań</b>	Dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim;</li> <li>Publikacje dostępne w pełnym tekście.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych;</li> <li>badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tyko metodyki).</li> </ul>

### 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 mieszanym guzem germinalnym.**

Opis badań dotyczących stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, znajduje 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 (m.in.: 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	krwawk 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	krwawk 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
	Niezbyt często	świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	wybroczyny
	Niezbyt często	wylew krwawy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	krwimocz
	Często	krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika
		gorączka
Niezbyt często	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 defibrotyd niż w grupie leczonej.

Nie stwierdzono 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 guzami germinalnymi,” byłby stosowany u 5 pacjentów.

Oszacowanie liczebności populacji oraz wpływu na wydatki płatnika publicznego w związku z finansowaniem defibrotynu w 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 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. produkt leczniczy Defitelio nie jest aktualnie refundowany w ramach żadnego wskazania.

### Wariant I

Zlecenie MZ obejmuje finansowanie 160 fiolek po 80 ml produktu Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. W 1 ml płynu w fiolce znajduje się 80 mg substancji czynnej, co odpowiada 200 mg w fiolce 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 [REDAKTOWANE] 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 [REDAKTOWANE] PLN.

W skrajnych wariantach wydatki płatnika mogą wynieść:

- wariant minimalny: [REDAKTOWANE] w wariantcie II, przy 5-osobowej,
- wariant maksymalny: [REDAKTOWANE] w wariantcie I, przy 5-osobowej populacji.

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

Szacowane wydatki [PLN]	
Dane kosztowe	Populacja - 5 pacjentów
Wariant I – zużycie fiolek na podstawie zlecenia MZ – 160 fiolek	
[REDAKTOWANE]	1 647 122,40
[REDAKTOWANE]	1 867 836,80
Wariant II – zużycie fiolek wg eksperta – Prof. dr hab. med. Jana Styczyńskiego – 150 fiolek	
[REDAKTOWANE]	1 544 176,31
[REDAKTOWANE]	1 751 097,00



## **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 mieszanym guzem germinalnym, 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 mieszanym guzem germinalnym, u których stosuje się profilaktykę VOD po zabiegu auto-HSCT.

Opis wytycznych praktyki klinicznych dotyczących stosowania defibrotydu w 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).

## 12. Piśmiennictwo

Publikacje	
<b>ChPL Defitelio</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Defitelio <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio</a>
<b>Obwieszczenie Ministra Zdrowia</b>	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.
<b>Chybicka 2008</b>	A. Chybicka, K. Sawicz-Birkowska; Onkologia i hematologia dziecięca Tom 2; PZWL 2008
<b>Adamkiewicz-Drożyńska 2011</b>	E. Adamkiewicz-Drożyńska; Nowotwory zarodkowe (grymalne) u dzieci i młodzieży; Medycyna Praktyczna - Pediatria 2011/03 <a href="https://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/59394.nowotwory-zarodkowe-grymalne-udzieci-i-mlodziezy">https://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/59394.nowotwory-zarodkowe-grymalne-udzieci-i-młodziezy</a>

## 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 w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 1.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "defibrotide" [Supplementary Concept]	390
2	Search (((defibrotide[Title/Abstract] OR defibrinotide[Title/Abstract]) OR Defitelio[Title/Abstract]) OR defibrotide sodium[Title/Abstract])	458
3	Search (JZP-381[Title/Abstract] OR JZP381[Title/Abstract])	0
4	Search (((JZP-381[Title/Abstract] OR JZP381[Title/Abstract]) OR (((def brotide[Title/Abstract] OR defibrinotide[Title/Abstract] OR Defitelio[Title/Abstract]) OR def brotide sodium[Title/Abstract])) OR "def brotide" [Supplementary Concept])	490
5	Search "Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"[Mesh]	335960
6	Search (Germ Cell[Title/Abstract] OR Embryon*[Title/Abstract])	199852
7	Search (((cancer*[Title/Abstract] OR tunor*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract])	2217545
8	Search "Neoplasms"[Mesh]	3224953
9	Search (((((cancer*[Title/Abstract] OR tunor*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])	3760805
10	Search (((Germ Cell[Title/Abstract] OR Embryon*[Title/Abstract])) AND (((((cancer*[Title/Abstract] OR tunor*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh]))	40315
11	Search (("Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"[Mesh]) OR (((Germ Cell[Title/Abstract] OR Embryon*[Title/Abstract])) AND (((((cancer*[Title/Abstract] OR tunor*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])))	360477
12	Search ((((((JZP-381[Title/Abstract] OR JZP381[Title/Abstract]) OR (((defibrotide[Title/Abstract] OR defibrinotide[Title/Abstract] OR Defitelio[Title/Abstract]) OR def brotide sodium[Title/Abstract])) OR "def brotide" [Supplementary Concept])) AND (((("Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"[Mesh]) OR (((Germ Cell[Title/Abstract] OR Embryon*[Title/Abstract])) AND (((((cancer*[Title/Abstract] OR tunor*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])))))	3

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 1.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp defibrotide/	1405
2	defibrotide.ab,kw,ti.	858
3	dasovas.ab,kw,ti.	0
4	defibrinotide.ab,kw,ti.	1
5	defibrotide sodium.ab,kw,ti.	3
6	defitelio.ab,kw,ti.	11
7	jzp 381.ab,kw,ti.	0
8	jzp381.ab,kw,ti.	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
9	noravid.ab,kw,ti.	2
10	procyclide.ab,kw,ti.	3
11	proclide.ab,kw,ti.	0
12	procyclide.ab,kw,ti.	1
13	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	861
14	1 or 13	1438
15	exp germ cell tumor/	52319
16	germ cell.ab,kw,ti.	29994
17	germinal.ab,kw,ti.	23881
18	"Embryon*".ab,kw,ti.	191218
19	16 or 17 or 18	239267
20	"tumor*".ab,kw,ti.	1707753
21	"neoplasm*".ab,kw,ti.	235768
22	"cancer*".ab,kw,ti.	2291141
23	"carcinoma*".ab,kw,ti.	757580
24	exp neoplasm/	3808475
25	20 or 21 or 22 or 23	3469093
26	24 or 25	4562221
27	19 and 26	63566
28	15 or 27	95837
29	14 and 28	4

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 1.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(defibrotide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	175
2	(defibrotide):ti,ab,kw OR (defibrinotide):ti,ab,kw OR (Defitelio):ti,ab,kw OR (defibrotide sodium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	175
3	JZP-381):ti,ab,kw OR (JZP381):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4	#1 OR #2 OR #3	175
5	MeSH descriptor: [Neoplasms, Germ Cell and Embryona ] explode all trees	3549
6	(Germ Cell):ti,ab,kw OR (germinal):ti,ab,kw OR (Embryon*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2131
7	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	71857
8	(carcinoma*):ti,ab,kw OR (tumor*):ti,ab,kw OR (cancer*):ti,ab,kw OR (neoplasm*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	196283
9	#7 OR #8	204904
10	#9 AND #6	1019
11	#10 OR #5	4387
12	#11 AND #4	0