



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

**Defitelio (defibrotyd)**

we wskazaniu: zarostowa choroba żył wątroby  
(ICD-10: K76.5)

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

Nr: OT.422.113.2019

Data ukończenia: 02 stycznia 2020 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)
<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)
<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>9</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.3. Technologia wnioskowana .....	11
4.3.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
4.3.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....</b>	<b>12</b>
<b>6. Wyniki.....</b>	<b>14</b>
6.1. Badania pierwotne.....	14
6.1.1. Analiza skuteczności .....	14
6.2 Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
6.2.1.Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	15
6.3. Analiza skuteczności .....	18
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>22</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>28</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>29</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>30</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>31</b>
<b>12. Opinie ekspertów.....</b>	<b>33</b>
<b>13. Piśmiennictwo .....</b>	<b>34</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>35</b>
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	35
14.2. Diagram selekcji badań .....	37

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 12.12.2019 r., PLD.46434.7077.2019.1.AB

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Defitelio (defibrotyd), roztwór do wstrzykiwań 80 mg/ml
  - Wnioskowane wskazanie:
    - zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5)
- 

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:

██████████ netto za opakowanie (10 fiolek po 2,5 ml);

██████████ netto koszt wnioskowanej terapii.

Wniosek złożony na 130 fiolek po 2,5 ml – 1 cykl (22 dni terapii)

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismem PLD.46434.7077.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 12.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Defitelio (defibrotyd), roztwór do wstrzykiwań 80 mg/ml. Wnioskowane wskazanie: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5).

Dodatkowo w załączniku do zlecenia podano następujące informacje: pacjent pediatryczny z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową. Stan po transplantacji allogenicznym komórkom krwi. W profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby stosowano kwas ursodeoksycholowy oraz enoksyparynę – leczenie powikłane ciężkim zapaleniem śluzówek przewodu pokarmowego, wylewami dospojówkowymi oraz krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Po rozpoznaniu choroby zarostowej żył stosowano leczenie objawowe: furosemid, albuminy, przetoczenie składników krwi, ograniczenie podaży płynów dożylnych – progresja objawów.

Zgodnie z ChPL „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 krwi (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”. Zatem oceniane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

Produkt leczniczy Defitelio był już oceniany przez Agencję we wniosku w 2016 roku. W ramach analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.15.2016 - Wniosek o objęcie refundacją leku Defitelio (defibrotidum) we wskazaniu: „Leczenie defibrotidem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwi (ICD-10: K76.5)”. Do tematu nie zostało wydane jednak ani stanowisko Rady Przejrzystości, ani Rekomendacja Prezesa Agencji.

Dodatkowo w roku 2019 defibrotyd był oceniany w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwi macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) – decyzja negatywna.

### Problem zdrowotny

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 krwi 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.

### 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 jedną odpowiedź, którą przedstawiono w rozdziale 5. „Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją”.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia: *Yang 2019* (data wyszukiwania do 3 stycznia 2019 r.).

Dodatkowo odnaleziono jeden przegląd systematyczny: *Richardson 2019* (data wyszukiwania do 10 lipca 2017 r.), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo defibrotidu w leczeniu VOD/SOS. W przeglądzie opisano

działanie defibrotynu na podstawie badań uwzględnionych w przeglądzie Yang 2019. W związku z tym do analizy włączono bardziej aktualny przegląd Yang 2019.

Ponadto, ze względu na wcześniejszą ocenę leku Defitelio (defibrotidum) we wskazaniu podobnym do obecnego tj. „Leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (ang. Veno-occlusive disease, VOD), nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. Sinusoidal obstructive syndrome, SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. Haematopoietic stem-cell transplantation, HSCT), u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.” (raport AOTMiT Nr: OT.4351.15.2016, zlecenie 105/2016 w BIP Agencji), poniżej zestawiono najważniejsze informacje dot. efektywności klinicznej defibrotynu w leczeniu VOD/SOS z ww. AWA.

#### Yang 2019

Odsetek pacjentów z VOD po HSCT leczonych defibrotynem, u których raportowano następujące punkty końcowe: D + 100 SR, CR,  $\geq 1$  DN, krwotok, ciężkie DN wyniósł odpowiednio: 58% (95%CI: 54-62%), 57% (95%CI: 45-68%), 65% (95%CI: 54-75%), 16% (95%CI: 5-27%), 53% (95%CI: 51-55%).

Odsetek pacjentów z ciężkim VOD (sVOD) po HSCT leczonych defibrotynem, u których raportowano następujące punkty końcowe: D + 100 SR, CR,  $\geq 1$  DN, krwotok, ciężkie DN wyniósł odpowiednio: 44% (95%CI: 39-48%), 39% (95%CI: 28-50%), 88% (95%CI: 71-100%), 42% (95%CI: 30-55%), 58% (95%CI: 52-64%).

#### Ocena skuteczności na podstawie AWA Nr: OT.4351.15.2016

Przedstawione wyniki skuteczności klinicznej bazują na badaniach bardzo niskiej wiarygodności i dlatego uzyskane w nich wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Do analizy skuteczności klinicznej włączono 1 nierandomizowane badanie porównawcze z historyczną grupą kontrolną (DEF vs BSC), 1 badanie RCT porównujące dwie dawki defibrotynu, z którego w analizie uwzględniono pojedyncze ramię stosujące defibrotyn w dawce zgodnej z ChPL, oraz 2 badania jednoramienne. W badaniu z grupą kontrolną BSC wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść defibrotynu w zakresie odsetka pacjentów dożywających 100. dnia po HSCT (38,2% vs 25,0%), a także odsetka pacjentów, u których odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) 100 dni po HSCT (25,5% vs 12,5%), natomiast różnica między grupami w odsetkach pacjentów dożywających 180. dnia po HSCT (32,4% vs 25,0%) nie była istotna statystycznie. Analiza badań bez grupy kontrolnej wykazała, że przeżycie w 100. dniu po HSCT wynosiło od 35,2% do 45,3%, zaś odsetki pacjentów z CR – od 24,1% do 48,6%.

W analizie skuteczności praktycznej uwzględniono 1 rejestrowe badanie porównawcze (DEF vs BSC) oraz 1 badanie nieporównawcze zbierające wyniki pacjentów stosujących defibrotyn w ramach *compassionate use program* (CUP). Autorzy badania rejestrowego nie przeprowadzili analizy statystycznej, lecz obliczenia wnioskodawcy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie przeżycia 100 dni po HSCT (39,0% vs 30,9%) oraz na istotną statystycznie różnicę w odsetkach pacjentów z CR (51,2% vs 29,1%). U pacjentów leczonych w ramach CUP obserwowano przeżycie wynoszące 37%–40%, CR wynoszącą 24%–27% oraz częściową odpowiedź wynoszącą 12% w 100. dniu po HSCT.

Pozostałe przedstawione dowody mają charakter nieporównawczy i tym samym nie pozwalają na wiarygodne wnioskowanie na temat skuteczności interwencji.

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

##### Yang 2019

Krwotoki i niedociśnienie były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi.

#### Ocena skuteczności na podstawie AWA Nr: OT.4351.15.2016

Porównanie grupy leczonej defibrotynem z historyczną grupą kontrolną (BSC) w głównym badaniu klinicznym w analizie wnioskodawcy wskazuje na podobny odsetek wystąpień zdarzeń niepożądanych w obu grupach (99% vs 100%) oraz na zbliżone odsetki pacjentów, którzy zmarli z powodu zdarzenia niepożądanego (63,7% vs 68,8%). W grupie DEF u większego odsetka pacjentów wystąpiło natomiast krwawienie prowadzące do zgonu (14,7% vs 6,3%), jednak wyników tych nie analizowano pod kątem istotności statystycznej. ██████████

██████████ W badaniu rejestrowym najczęstszą przyczynę zgonów w grupach DEF i BSC stanowiły natomiast niewydolność przeszczepu i infekcje (32,0% vs 34,2% dla obu zdarzeń).

Ogółem we włączonych badaniach eksperymentalnych odsetek pacjentów leczonych defibrotynem doświadczających ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniósł od 60,1% do 77,5%; zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu: 41,5%–63,7%; a zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3–5: 56,4%–84,3%.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zostały określone w 1 badaniu, a odsetek doświadczających ich pacjentów wyniósł 13,4%. Wśród pacjentów w leczonych w ramach CUP zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 47,4%, ciężkie zdarzenia niepożądane u 45,2%, zaś zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu u 44,1%.

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

Zgodnie z przyjętymi założeniami koszt hurtowy brutto dla NFZ terapii defibrotylem oszacowano na wartość od [REDACTED] (22 dni terapii dla 9 pacjentów) do [REDACTED] (90 dni terapii dla 50 pacjentów).

#### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo**

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla produktu leczniczego Defitelio.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem PLD.46434.7077.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 12.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Defitelio (defibrotyd), roztwór do wstrzykiwań 80 mg/ml. Wnioskowane wskazanie: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5).

Dodatkowo w załączniku do zlecenia podano następujące informacje: pacjent pediatryczny z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową. Stan po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. W profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby stosowano kwas ursodeoksycholowy oraz enoksyparynę – leczenie powikłane ciężkim zapaleniem śluzówek przewodu pokarmowego, wylewami dospojówkowymi oraz krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Po rozpoznaniu choroby zarostowej żył stosowano leczenie objawowe: furosemid, albuminy, przetoczenie składników krwi, ograniczenie podaży płynów dożylnych – progresja objawów.

Zgodnie z ChPL „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”. Zatem oceniane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

Produkt leczniczy Defitelio był już oceniany przez Agencję we wnioskowym wskazaniu w 2016 roku. W ramach analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.15.2016 - Wniosek o objęcie refundacją leku Defitelio (defibrotidum) we wskazaniu: „Leczenie defibrotidem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10: K76.5)”. Do tematu nie zostało wydane jednak ani stanowisko Rady Przejrzystości, ani Rekomendacja Prezesa Agencji.

Dodatkowo w roku 2018 (zlecenie 234/2018) Agencja oceniała defibrotyd we wskazaniu: zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47) oraz czterokrotnie roku 2019:

- zlecenie 153/2019, wskazanie: w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od jednostki chorobowej stanowiącej podstawę do przeszczepu;
- zlecenie 217/2019, wskazanie: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.0) u pacjentów pediatrycznych;
- zlecenie 218/2019, wskazanie: retinoblastoma (ICD-10: C69.2) u pacjentów pediatrycznych;
- zlecenie 219/2019, wskazanie: mieszany guz germinalny (ICD-10: C71.5).

W poniższej tabeli przedstawiono dotychczasowe rekomendacje Agencji w analogicznym lub zbieżnym wskazaniu.

**Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 248/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku</b>	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 poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych. <u>Główne argumenty decyzji:</u> Rada uważa, że w ramach RDTL nie powinien być rozważany lek działający profilaktycznie, szczególnie bez rejestracji w ChPL. Lek ma udowodnioną skuteczność w leczeniu VOD, ale nie w profilaktyce stanu, który dotyczy ok. 4% pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego.
<b>Opinia nr 66/2019 z dnia 14 sierpnia 2019r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b>	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 poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. 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 poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

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 śródbłonka 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.

[Źródła: Szczeklik 2015, Mohty 2016]

#### Epidemiologia

VOD jest chorobą rzadką. Odsetek jej zareportowanych przypadków według Coppell 2010 jest zbliżony do 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%).

[Źródło: Coppell 2010, Szczeklik 2015]

#### Obraz kliniczny

Do objawów klinicznych należą: bolesne powiększenie wątroby, zatrzymanie wody w ustroju z wodobrzuszem oraz żółtaczka. Żółtaczka 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.

[Źródło: Szczeklik 2015]

#### Przebieg naturalny i rokowanie

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.

[Źródła: Szczeklik 2015, Coppell 2010, Mohty 2016]

## 4.3. Technologia wnioskowana

### 4.3.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<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>	„w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych**
<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, przeciwadhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Mechanizm działania defibrotynu jest wieloczynnikowy. Jego działanie polega głównie na zmniejszaniu 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.

Źródło: ChPL Defitelio, Zlecenie MZ.

### 4.3.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<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

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 2 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano jedną opinię od prof. Jana Styczyńskiego. Ekspert w przesłanej opinii odniósł się do istotności wnioskowanej technologii medycznej, co przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Istotność wnioskowanej technologii medycznej**

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
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		<i>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.</i>

Ekspertów zapytano również o stan przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji oraz o następstwa choroby, a odpowiedzi zestawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 5. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia**

Uzyskany stan		Ekspert	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			
	Jakieś problemy z chodzeniem			X
	Brak możliwości chodzenia	X		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką			
	Jakieś problemy z samoopieką			X
	Brak możliwości mycia lub ubierania się	X		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności			
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności			X
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	X		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu			
	Umiarkowany ból lub dyskomfort			X
	Krańcowy ból lub dyskomfort	X		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia			
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie			X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X		

**Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>**

<b>Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia</b>	<b>Ekspert</b>	<b>Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</b>
Przedwczesny zgon		X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		
Niezdolność do pracy		
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		
Obniżenie jakości życia		
Uzasadnienie		Ciężka postać choroby zarostowej żył wątrobowych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych prowadzi do zgonu w ponad 80% przypadków.

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

## 6. Wyniki

### 6.1. Badania pierwotne

#### 6.1.1. Analiza skuteczności

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Defitelio (defibrotidum) we wskazaniu: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5), wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.12.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. „Załączniki”. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu**

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych, u których rozpoznano chorobę zarostową żył wątroby (ang. veno-occlusive disease, VOD), nazywaną także zespołem niedrożności zatokowej wątroby (ang. sinusoidal obstruction syndrome, SOS)	Niewłaściwa populacja, w tym pacjenci, u których VOD/SOS rozwinęła się mimo nieprzeprowadzonego przeszczepu. Liczba pacjentów $\leq 5$
<b>Interwencja</b>	Leczenie defibrotidem podawanym w infuzji dożylniej	Niewłaściwa interwencja, mieszana interwencja (brak możliwości wyodrębnienia wyników, uzyskanych w wyniku zastosowania ocenianej interwencji), inna niż dożylna droga podania defibrotidu. Defibrotyd stosowany w profilaktyce VOD/SOS
<b>Komparator</b>	Dowolny Najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC).	-
<b>Punkty końcowe</b>	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie HSCT (dzień+100);</li> <li>całkowita odpowiedź na leczenie.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>zgony;</li> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane;</li> </ul> utrata pacjentów z badania.	Niewłaściwe punkty końcowe: oceniające wyłącznie farmakokinetykę i farmakodynamikę leku.
<b>Typ badań</b>	Metaanalizy, przeglądy systematyczne	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Inne</b>	Badania opisane w językach: polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim;	Badania opublikowane w językach innych niż wymienione w kryteriach włączenia.

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia: *Yang 2019* (data wyszukiwania do 3 stycznia 2019 r.).

Dodatkowo odnaleziono jeden przegląd systematyczny: *Richardson 2019* (data wyszukiwania do 10 lipca 2017 r.), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo defibrotidu w leczeniu VOD/SOS. W przeglądzie opisano działanie defibrotidu na podstawie badań uwzględnionych w przeglądzie *Yang 2019*. W związku z tym do analizy włączono bardziej aktualny przegląd *Yang 2019*.

Ponadto, ze względu na wcześniejszą ocenę leku Defitelio (defibrotidum) we wskazaniu podobnym do obecnego tj. „Leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (ang. Veno-occlusive disease, VOD), nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. Sinusoidal obstructive syndrome, SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. Haematopoietic stem-cell transplantation, HSCT), u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.” (raport AOTMiT Nr: OT.4351.15.2016, zlecenie 105/2016 w BIP Agencji), poniżej zestawiono najważniejsze informacje dot. efektywności klinicznej defibrotidu w leczeniu VOD/SOS z ww. AWA.

## Komentarz analityka

Do przeglądu Richardson 2019 oraz badań uwzględnionych w AWA Nr: OT.4351.15.2016 włączano pacjentów w każdym wieku, tj. dorośli, a także młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku powyżej jednego miesiąca życia. Niniejszy wniosek dotyczy pacjenta pediatrycznego. W związku z powyższym populacja pacjentów uwzględniona w badaniach włączonych do analizy, jest szersza niż populacja wnioskowana.

## 6.2 Opis badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Yang 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Przegląd systematyczny i metaanaliza, którego celem jest ocena defibrotynu w leczeniu VOD po HSCT.</p> <p>Przeszukano bazy PubMed i Embase (data wyszukiwania do 3 stycznia 2019 r.).</p> <p>Do przeglądu włączono 1 RCT, 1 CCT, 14 badań kohortowych.</p> <p><u>Interwencja:</u> Defibrotyd 25 mg/kg/d</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania przeprowadzone na ludziach;</li> <li>• badania zaprojektowane jako randomizowane badania kliniczne, w tym kontrolowane, historycznie kontrolowane oraz badania niekontrolowane lub obserwacyjne, w tym prospektywne lub retrospektywne badania kohortowe;</li> <li>• badania w których oceniano defibrotyd w leczeniu VOD po HSCT</li> <li>• punkty końcowe: D+100 SR, CR, AE</li> </ul> <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recenzje, opisy przypadków, badania na zwierzętach</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=3002</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni po przeszczepie HSCT (ang. survival rate at day + 100 post-HSCT, D+100 SR);</li> <li>• całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response CR);</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<b>Badania uwzględnione w AWA Nr: OT.4351.15.2016</b>			
<p><b>Richardson 2016*</b> <u>Źródło finansowania:</u> Gentium SpA (obecnie Jazz Pharmaceuticals)</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe (ośrodki w USA, Kanadzie, Izraelu), nierandomizowane, otwarte (ang. <i>open-label</i>), z historyczną grupą kontrolną (retrospektywny przegląd dokumentacji pacjentów), hipoteza <i>superiority</i>. Grupę kontrolną dobrano spośród pacjentów hospitalizowanych w uczestniczących ośrodkach w latach 1995–2007. Ostateczna selekcja do grupy kontrolnej dokonywana była przez niezależną komisję zaślepioną względem wyników uzyskanych u danego pacjenta.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W grupie prospektywnej: DEF i.v. (25 mg/kg/dzień podawane w 4 dawkach co 6 godzin) przez co najmniej 21 dni (leczenie kontynuowano do ustąpienia VOD lub wypisania ze szpitala).</li> <li>• W grupie kontrolnej: inne niż DEF (w publikacji</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia**:</u> VOD zdiagnozowana przy użyciu kryteriów z Baltimore z towarzyszącą niewydolnością wielonarządową (niewydolność nerek i/lub płuc), która wystąpiła w ciągu 28 dni od przeszczepu.</p> <p>Pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występująca przed HSCT marskość wątroby;</li> <li>• wcześniejszy przeszczep narządu; możliwość alternatywnej diagnozy; choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) obejmująca wątrobę, jelita (stopień B lub wyższy) lub skórę (stopień C lub wyższy);</li> <li>• konieczność stosowania dializ w okresie przeprowadzania HSCT;</li> <li>• konieczność wcześniejszego stosowania tlenoterapii;</li> <li>• ostre krwawienie lub niestabilność</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy***:</u> Przeżycie 100 dni po HSCT<sup>###</sup>.</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (całkowita odpowiedź na leczenie definiowana jako: stężenie bilirubiny &lt; 2 mg/dl; stężenie kreatyniny &lt; 1,5 x stężenie wyjściowe lub w zakresie normy dla danego wieku; klirens kreatyniny / filtracja kłębuszkowa &gt; 80% wartości wyjściowej; brak konieczności stosowania dializ; saturacja tlenem &gt; 90%; brak konieczności stosowania tlenoterapii lub mechanicznego wspomaganie oddychania) 100 dni po HSCT;</li> <li>• przeżycie 180 dni po HSCT;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul> <p>W analizie uwzględniono populację ITT.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>nie określono interwencji u pacjentów w historycznej grupie kontrolnej; w analizie wnioskodawcy określona jako BSC).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 180 dla skuteczności; b.d. dla bezpieczeństwa.</p> <p><u>Inne:</u> w ramach analizy statystycznej wyników przeprowadzono korektę z wykorzystaniem wskaźnika skłonności<sup>#</sup> (ang. <i>propensity score adjustment</i>) z uwzględnieniem 4 zmiennych towarzyszących: konieczność stosowania wentylacji mechanicznej i/lub dializ na początku badania; wiek (<math>\leq 16</math> lub <math>&gt; 16</math> lat); rodzaj przeszczepu (auto- lub allogeniczny); wcześniejsze przeprowadzenie HSCT.</p>	<p>hemodynamiczna o znaczeniu klinicznym;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>konieczność stosowania leków zwiększających ryzyko krwawień.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> grupa DEF: 102; grupa kontrolna: 32.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> DEF: 11/102 (10,8%).</p>	
<p><b>Richardson 2015/2014/2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Jazz Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie wielośrodkowe (ośrodki w USA), jednoramienne, prospektywne.</p> <p><u>Interwencja:</u> DEF i.v. (25 mg/kg/dzień podawane w 4 dawkach co 6 godzin) przez co najmniej 21 dni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 100 dla skuteczności; b.d. dla bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Zdiagnozowana ciężka postać VOD (spełnione kryteria z Baltimore i niewydolność wielonarządowa) po HSCT lub inna niż ciężka postać VOD (spełnione zmodyfikowane kryteria z Seattle) po HSCT lub chemioterapii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Istotne kliniczne krwawienie;</li> <li>konieczność stosowania <math>\geq 2</math> leków zwiększających ciśnienie krwi.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 641 (publikacja Richardson 2010); 681 (FDA Medical Review 2016) z ciężką VOD po HSCT: 336 (Richardson 2010); 387 (FDA Medical Review 2016).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CR (poprawa objawów związanych z niewydolnością wielonarządową; poziom bilirubiny <math>&lt; 2</math> mg/dl);</li> <li>przeżycie 100 dni po HSCT<sup>##</sup>;</li> </ul> <p>zdarzenia niepożądane.</p>
<p><b>Richardson 2010</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Gentium SpA, Orphan Drug Products Research Grant FD-R-001667, Richard Corman Multiple Myeloma Research Fund</p>	<p>Badanie wielośrodkowe (ośrodki w USA), dwuramienne, randomizowane, otwarte (ang. <i>open-label</i>).</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DEF i.v. 25 mg/kg/dzień (w 4 dawkach co 6 godzin);</li> <li>DEF i.v. 40 mg/kg/dzień (w 4 dawkach co 6 godzin)</li> </ul> <p>przez co najmniej 14 dni. W obu grupach dawka początkowa wynosiła 10 mg/kg/dzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 100 dla skuteczności; b.d. dla bezpieczeństwa.</p> <p>Ocena w skali Jadada: 2/5</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza VOD na podstawie poziomu bilirubiny <math>\geq 2</math> mg/dl i wystąpienia <math>\geq 2</math> z objawów: wodobrzusze, wzrost masy ciała <math>\geq 5\%</math>, hepatomegalia, ból w prawym górnym kwadrancie do 35. dnia po HSCT; lub 1 z wymienionych objawów, jeśli ultrasonografia dopplerowska wykazała odwrócenie kierunku przepływu krwi w żyłce wrotnej;</li> <li>VOD potwierdzona biopsją w przypadku niespełnienia powyższych kryteriów;</li> <li><math>\geq 30\%</math> prawdopodobieństwo ciężkiej VOD wg modelu Bearmana<sup>###</sup> lub niewydolność wielonarządowa obejmująca nerki (poziom kreatyniny co najmniej 2 razy większy od wyjściowego, klirens</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> CR (stężenie bilirubiny <math>&lt; 2</math> mg/dl, ustąpienie objawów niewydolności wielonarządowej).</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie 100 dni po HSCT<sup>##</sup>;</li> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>poziom PAI-1;</li> <li>parametry farmakokinetyczne.</li> </ul> <p>W analizie przeżycia i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku. Odpowiedź na leczenie analizowano u pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 3</math> dawki leku.</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>kreatyniny / filtracja kłębuszkowa <math>\leq 50\%</math> wyjściowych lub konieczność dializ), płuca (saturacja tlenem <math>\leq 90\%</math> i/lub konieczność wspomaganie oddychania) i/lub ośrodkowy układ nerwowy (dezorientacja, ospałość i/lub delirium).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niekontrolowane, poważne krwawienia;</li> <li>• niestabilność hemodynamiczna;</li> <li>• choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi o nasileniu B–D;</li> <li>• intubacja z powodu udokumentowanej choroby płuc;</li> <li>• neurotoksyczność w 4. stopniu nasilenia (z wyjątkiem splątania i delirium)</li> <li>• wcześniejsza lub planowana terapia tkankowym aktywatorem plazminogenu;</li> <li>• jednoczesne leczenie heparyną i innymi antykoagulantami, antytrombiną III lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, ursodiolem.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów poddanych randomizacji:</u> 151 (149 poddano leczeniu); DEF 25 (mg/kg/dzień): 76 (75 poddano leczeniu); DEF 40 (mg/kg/dzień): 75 (74 poddano leczeniu).</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 10 (6,6%); DEF 25: 4 (5,3%); DEF 40: 6 (8,0%).</p>	
<p><b>Strouse 2016<sup>^</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> liczne instytucje publiczne, prywatne, charytatywne i sponsorzy korporacyjni (szczegółowa lista pod tabelą)<sup>^^</sup></p>	<p>Badanie wieloośrodkowe (ośrodki w USA), dwuramienne, retrospektywne (dane z rejestru CIBMTR).</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DEF (brak informacji o dawkowaniu);</li> <li>• leczenie bez DEF.</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> 100 dla skuteczności; b.d. dla bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HSCT w okresie listopad 2008 – grudzień 2011;</li> <li>• diagnoza VOD;</li> <li>• ciężka postać VOD (towarzysząca niewydolność nerek i/lub płuc);</li> <li>• stężenie bilirubiny <math>&gt; 2</math> mg/dl 100 dni po HSCT.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Więcej niż 1 HSCT. <u>Liczba pacjentów:</u> 96; DEF: 41; grupa kontrolna: 55.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> przeżycie 100 dni po HSCT<sup>##</sup>.</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustąpienie objawów VOD do 100. dnia po HSCT.</li> <li>• Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ występowanie ostrej GVHD;</li> <li>○ normalizacja poziomu neutrofilii i płytek krwi mierzonego 100 dni po HSCT;</li> </ul> </li> </ul>

CIBMTR – Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; DEF – defibrotyd; GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; HSCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; VOD – zarostowa choroba żył wątroby; ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat analysis*).

<sup>\*</sup> Oznaczone jako Richardson 2009 w analizie wnioskodawcy.

\*\* 6 pacjentów włączono wbrew kryteriom włączenia/wykluczenia (u 4 VOD zdiagnozowano po > 21 dniach od HSCT, 1 stosował leki zwiększające ciśnienie krwi, 1 rozpoczął leczenie defibrotylem 3 dni przed wystąpieniem niewydolności wielonarządowej).

\*\*\* Pierwszorzędowy punkt końcowy podano za główną publikacją z badania (Richardson 2016). Pierwszorzędowym punktem końcowym określonym w abstraktach Richardson 2009, Richardson 2014 i Richardson 2015 była z kolei całkowita odpowiedź na leczenie (CR). Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie FDA Medical Review predefiniowany pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie, natomiast został on zmieniony w 2008 r. na CR, po czym ponownie w 2013 r. na przeżycie.

# Wskaźnik skłonności (ang. *propensity score*) – prawdopodobieństwo otrzymania leczenia przez chorego o określonych cechach w sytuacji, gdy przydział leczenia nie był dokonywany w drodze randomizacji.

## Definiowane jako odsetek pacjentów żywych w 100. dniu po HSCT.

### Model określający prawdopodobieństwo rozwoju ciężkiej postaci VOD na podstawie stężenia bilirubiny i wzrostu masy ciała do 16. dnia po HSCT.

^ Oznaczone jako CIBMTR w analizie klinicznej wnioskodawcy.

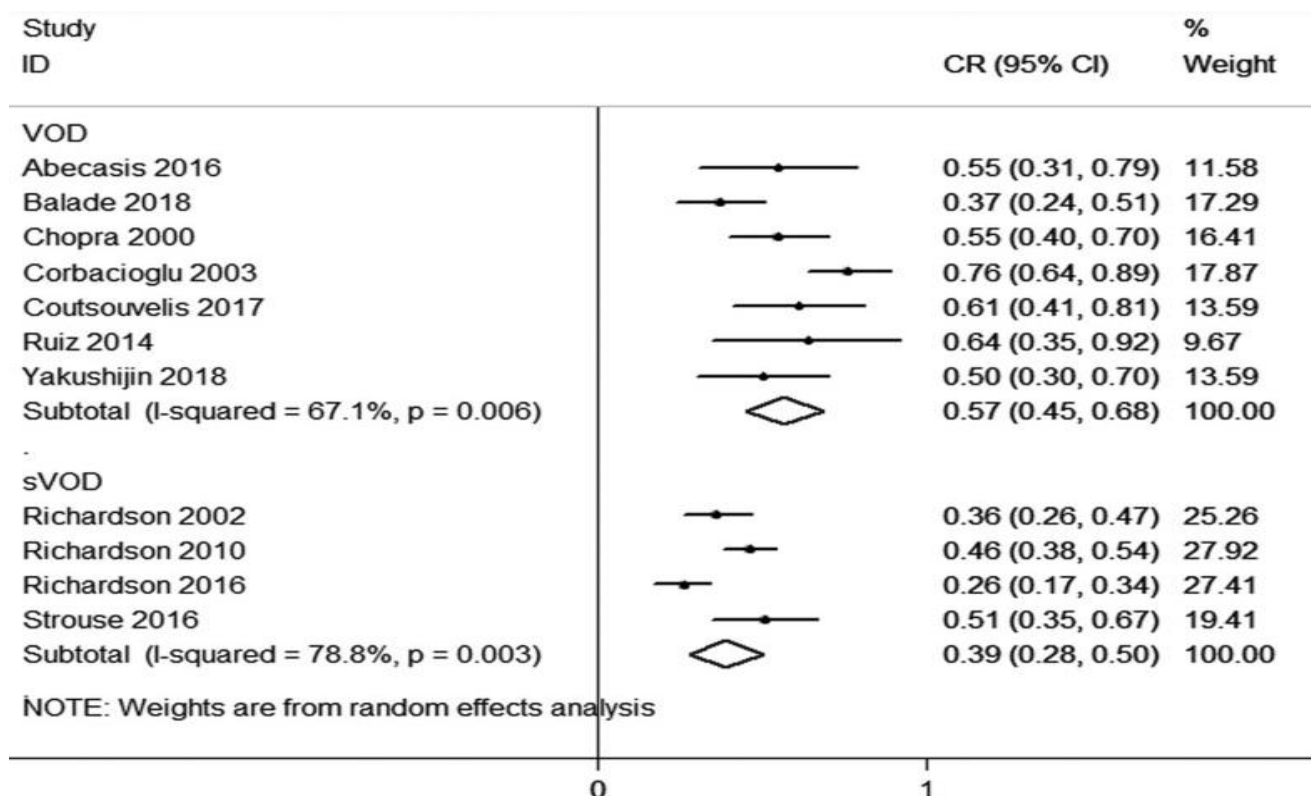
^^ Źródła finansowania programu CIBMTR: National Cancer Institute, Q1 National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Health Resources and Services Administration, Office of Naval Research, Alexion, Amgen, Be the Match Foundation, Bristol Myers Squibb Oncology, Celgene, Chimerix, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Gamida Cell, Genentech, Genzyme, Gilead Sciences, Inc., Health Research, Inc., Roswell Park Cancer Institute, HistoGenetics, Inc., Incyte Corporation, Jazz Pharmaceuticals, Jeff Gordon Children's Foundation, The Leukemia & Lymphoma Society, The Medical College of Wisconsin, Merck & Co, Mesoblast, Millennium: The Takeda Oncology Co., Miltenyi Biotec, National Marrow Donor Program, Neovii Biotech NA, Novartis Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals, Optum Healthcare Solutions, Otsuka America Pharmaceutical, Otsuka Pharmaceutical Co, Oxford Immunotec, Perkin Elmer, Pharmacytics, Sanofi US, Seattle Genetics, Sigma-Tau Pharmaceuticals, Spectrum Pharmaceuticals, St. Baldrick's Foundation, Sunesis Pharmaceuticals, Swedish Orphan Biovitrum, Telomere Diagnostics, TerumoBCT, Therakos, University of Minnesota, Wellpoint.

### 6.3. Analiza skuteczności

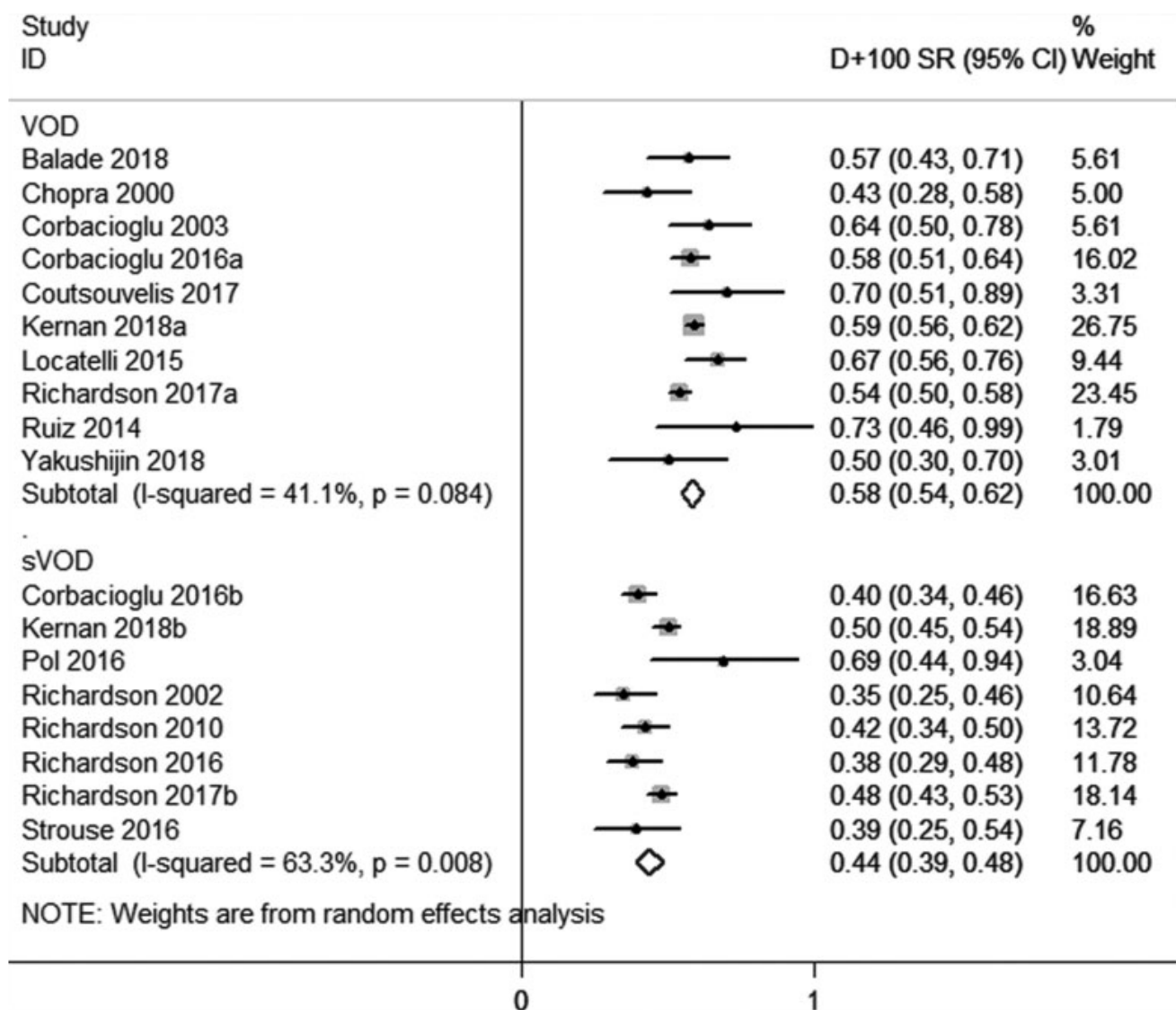
#### Yang 2019

Odsetek pacjentów z VOD po HSCT leczonych defibrotylem, u których raportowano następujące punkty końcowe: D + 100 SR, CR,  $\geq 1$  DN, krwotok, ciężkie DN wyniósł odpowiednio: 58% (95%CI: 54-62%), 57% (95%CI: 45-68%), 65% (95%CI: 54-75%), 16% (95%CI: 5-27%), 53% (95%CI: 51-55%).

Odsetek pacjentów z ciężkim VOD (sVOD) po HSCT leczonych defibrotylem, u których raportowano następujące punkty końcowe: D + 100 SR, CR,  $\geq 1$  DN, krwotok, ciężkie DN wyniósł odpowiednio: 44% (95%CI: 39-48%), 39% (95%CI: 28-50%), 88% (95%CI: 71-100%), 42% (95%CI: 30-55%), 58% (95%CI: 52-64%).



Rycina 1. Forest plot (model efektów losowych) przedziałów ufności (95%CI) dla punktu CR u pacjentów z VOD i SOS leczonych defibrotylem



Rycina 2. Forest plot (model efektów losowych) przedziałów ufności (95%CI) dla punktu D + 100 SR u pacjentów z VOD i SOS leczonych defibrotylem

Wnioski:

Obecne dowody sugerują, że defibrotyd poprawia D + 100 SR i CR u pacjentów VOD / sVOD po HSCT. Jednak wyniki tego przeglądu / metaanalizy opierały się głównie na danych z badań obserwacyjnych, które potencjalnie mogą podlegać błędom selekcji. W związku z tym, uzasadnione są randomizowane próby kontrolne o wyższej jakości i większe prospektywne badania kohortowe.

## **Ocena skuteczności na podstawie AWA Nr: OT.4351.15.2016**

### **Skuteczność kliniczna**

#### **DEF vs BSC**

W tabelach 15. i 16. przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności klinicznej defibrotylem w porównaniu z leczeniem objawowym pochodzące z badania Richardson 2016. Czcionką pogrubioną zaznaczono wyniki istotne statystycznie na podstawie analizy autorów badania z wykorzystaniem metody *propensity score adjustment*. Ze względu na ograniczoną wiarygodność tej metody przy małej liczebności grupy kontrolnej (kwestia ta została omówiona w rozdziale 4.1.3.) dodatkowo przedstawiono również wyniki nieskorygowane (tj. nieuwzględniające zmiennych towarzyszących). Zostały one przedstawione w celach poglądowych i nie należy traktować ich jako bardziej wiarygodnych.

**Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności DEF vs BSC (Richardson 2016) – zmienne dichotomiczne**

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)		RD [%] skorygowana* (95% CI)	RD [%] nieskorygowana** (95% CI)
		DEF	BSC		
Richardson 2016	Przeżycie 100 dni po HSCT	39/102 (38,2)	8/32 (25,0)	23,0 (5,2; 40,8)	13,2 (-4,5; 31,0)
	Przeżycie 180 dni po HSCT	33/102 (32,4)	8/32 (25,0)	16,4 (-1,2; 34,1)	7,4 (-10,2; 24,9)
	CR 100 dni po HSCT	26/102 (25,5)	4/32 (12,5)	19,0 (3,5; 34,6)	13,0 (-1,6; 27,2)
	CR 180 dni po HSCT	22/102 (21,6)	2/32 (6,3)	bd	15,3 (3,7; 26,9)

BSC – leczenie objawowe; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; DEF – defibrotyd; RD – różnica ryzyka

\* korekta statystyczna przy wykorzystaniu wskaźników skłonności (ang. *propensity score adjustment*)

\*\* obliczenia własne analityków Agencji (bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących)

**Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności DEF vs BSC (Richardson 2016) – zmienne ciągle**

Badanie	Punkt końcowy	Wartość mediany (95% CI), n - liczba uwzględnionych pacjentów	
		DEF	BSC
Richardson 2016	Mediana OS* [dni]	67,0 (53,0; 90,0), n = 102	40,5 (30,0; 66,0), n = 32
	Mediana czasu do wystąpienia CR [dni]	34,5 (33,0; 48,1), n = 26	39,5 (10,0; 85,7), n = 4

BSC – leczenie objawowe; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; DEF – defibrotyd; OS – przeżycie całkowite

\* na podstawie raportu FDA Statistical Review 2016

Powyższe wyniki wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść defibrotynu w zakresie odsetka pacjentów żywych 100 dni po przeszczepie oraz odsetka pacjentów, u których 100 dni po przeszczepie obserwowana była całkowita odpowiedź na leczenie. Różnica w zakresie odsetka żywych pacjentów 180 dni po przeszczepie nie była natomiast istotna statystycznie. Nie dokonano analizy statystycznej funkcji przeżycia.

### Analiza nieporównawcza

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności klinicznej defibrotynu z badań jednoramiennych (Richardson 2002, Richardson 2015/2014/2013) lub pojedynczego ramienia badania porównawczego (Richardson 2010) we wnioskowanej populacji. Z uwagi na fakt, iż wiek pacjenta jest istotnym czynnikiem prognostycznym, przedstawiono odrębne wyniki dla populacji pediatrycznej i dorosłej, o ile były dostępne.

**Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności klinicznej DEF – analiza jednoramienna**

Punkt końcowy	Badanie	Subpopulacja	n/N (%)	95% CI [%]*
Przeżycie 100 dni po HSCT	Richardson 2015/2014/2013	Dzieci ( $\leq 16$ lat)	79/157 (50,3)	42,5 – 58,1
		Dorośli ( $> 16$ lat)	46/122 (37,7)	29,1 – 46,3
		Wszyscy pacjenci	125/279 (44,8)	39,0 – 50,6
	Richardson 2015/2014/2013 (na podstawie FDA Medical Review 2016)	Wszyscy pacjenci	159/351 (45,3)	40,1 – 50,5
	Richardson 2010	Dzieci ( $< 18$ lat)	16/23 (69,6)	50,8 – 88,4
		Dorośli ( $\geq 18$ lat)	17/52 (32,7)	19,9 – 45,4
		Wszyscy pacjenci	33/75 (44,0)	32,8 – 55,2
	Richardson 2002	Wszyscy pacjenci	31/88 (35,2)	25,2 – 45,2

Punkt końcowy	Badanie	Subpopulacja	n/N (%)	95% CI [%]*
CR 100 dni po HSCT	Richardson 2015/2014/2013	Wszyscy pacjenci	51/212 (24,1)	18,3 – 29,8
	Richardson 2010	Dzieci (< 18 lat)	16/23 (69,6)	50,8 – 88,4
		Dorośli (≥ 18 lat)	19/49 (38,8)	25,1 – 52,4
		Wszyscy pacjenci	35/72 (48,6)	37,1 – 60,2
Richardson 2002	Wszyscy pacjenci	32/88 (36,4)	26,3 – 46,4	

\* obliczenia własne analityków Agencji

Odsetek pacjentów stosujących defibrotyd dożywających 100. dnia po HSCT wynosił od 35,2% do 45,3%, zaś odsetek pacjentów, u których obserwowano w 100. dniu całkowitą odpowiedź na leczenie, wynosił od 24,1% do 48,6%.

### Skuteczność praktyczna

#### DEF vs BSC

W poniższej tabeli zebrano wyniki dotyczące skuteczności praktycznej defibrotydu w porównaniu z leczeniem objawowym na podstawie badania Strouse 2016 (przeprowadzonego w oparciu o rejestr CIBMTR).

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności praktycznej DEF vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)
		DEF	BSC	
Strouse 2016	Przeżycie 100 dni po HSCT	16*/41 (39,0)	17*/55 (30,9)	1,26 (0,73; 2,19)**
	CR 100 dni po HSCT	<b>21*/41 (51,2)</b>	<b>16*/55 (29,1)</b>	<b>1,76 (1,06; 2,93)</b>

\* obliczono na podstawie podanych odsetków

\*\* obliczenia własne analityków Agencji

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odsetkach pacjentów dożywających 100. dnia po przeszczepie, natomiast różnica na korzyść defibrotydu w zakresie obserwowanej w tym dniu całkowitej odpowiedzi na leczenie była istotna statystycznie.

#### Analiza nieporównawcza

W tabelach poniżej przedstawiono najbardziej aktualne wyniki pacjentów z ciężką postacią VOD (zdefiniowaną jako niewydolność wielonarządowa) leczonych w ramach CUP przedstawione w publikacji EMA 2013. Wyniki przedstawiono w podziale na zastosowane kryteria diagnozy VOD; w miarę dostępności danych przedstawiono także odrębne wyniki dla populacji pediatrycznej i dorosłej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności praktycznej DEF – analiza nieporównawcza (zmiennie dychotomiczne)

Badanie	Punkt końcowy	Kryteria diagnozy VOD	Subpopulacja	n/N* (%)	95% CI [%]**	
CUP (EMA 2013)	Przeżycie 100 dni po HSCT	Seattle	Wszyscy pacjenci	99/248 (40)	33,8 – 46,0	
		Baltimore		78/210 (37)	30,6 – 43,7	
	CR 100 dni po HSCT	Seattle	Wszyscy pacjenci	67/248 (27)	21,5 – 32,5	
				Dorośli	34/162 (21)	14,7 – 27,3
				Dzieci	33/92 (36)	26,1 – 45,7
		Baltimore	Wszyscy pacjenci	51/213 (24)	18,2 – 29,7	
				Dorośli	27/135 (20)	13,3 – 26,7
				Dzieci	24/77 (31)	20,8 – 41,5
		Seattle	Wszyscy pacjenci	30/250 (12)	8,0 – 16,0	

Badanie	Punkt końcowy	Kryteria diagnozy VOD	Subpopulacja	n/N* (%)	95% CI [%]**
	PR 100 dni po HSCT		Dorośli	19/158 (12)	7,0 – 17,1
			Dzieci	11/92 (12)	5,3 – 18,6
		Baltimore	Wszyscy pacjenci	25/208 (12)	7,6 – 16,4
			Dorośli	16/133 (12)	6,5 – 17,6
			Dzieci	9/75 (12)	4,6 – 19,4

CR – całkowita odpowiedź na leczenie; PR – częściowa odpowiedź na leczenie

\* liczba pacjentów oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

\*\* obliczenia własne analityków Agencji

Zaobserwowany odsetek przeżycia 100. dni po HSCT wyniósł 40% dla pacjentów zdiagnozowanych za pomocą kryteriów Seattle i 37% dla zdiagnozowanych za pomocą kryteriów Baltimore, natomiast odsetki całkowitej odpowiedzi wyniosły odpowiednio 27% i 24%. Częściową odpowiedź odnotowano u takiego samego odsetka pacjentów, 12%, niezależnie od zastosowanych kryteriów diagnozy.

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności praktycznej DEF – analiza nieporównawcza (prawdopodobieństwo przeżycia)**

Badanie	Punkt końcowy	Kryteria diagnozy VOD	Estymator Kaplana-Meiera
CUP (EMA 2013)	100-dniowe prawdopodobieństwo przeżycia	Seattle	36,5%
		Baltimore	33,2%

Prawdopodobieństwo przeżycia 100 dni od HSCT wyznaczone metodą Kaplana-Meiera wyniosło 36,5% u pacjentów zdiagnozowanych za pomocą kryteriów Seattle i 33,2% dla zdiagnozowanych za pomocą kryteriów Baltimore.

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

### Yang 2019

Krwotoki i niedociśnienie były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi.

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie AWA Nr: OT.4351.15.2016

#### **Analiza bezpieczeństwa w populacji docelowej**

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania defibrotydu z badań eksperymentalnych Richardson 2016, Richardson 2015/2014/2013, Richardson 2010 oraz Richardson 2002. Dla większości punktów końcowych nie były dostępne wyniki dla grupy BSC z badania Richardson 2016. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy statystycznej porównania bezpieczeństwa DEF vs BSC z uwagi na metodologię badania Richardson 2016. Analitycy Agencji zgadzają się z podejściem wnioskodawcy.

**Tabela 15. Kluczowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa DEF pochodzące z badań eksperymentalnych**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)	
		DEF	BSC
Pacjenci, którzy zmarli z powodu AEs	Richardson 2016	65/102 (63,7)	22/32 (68,8)
	Richardson 2015/2014/2013	254/612 (41,5)	–
Pacjenci, którzy zmarli z powodu AEs związanych z leczeniem	Richardson 2015/2014/2013	17/612 (2,8)	–

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)	
		DEF	BSC
Pacjenci z AEs ogółem	Richardson 2016	101/102 (99,0)	32/32 (100,0)
	Richardson 2010	71/75 (94,7)	–
	Richardson 2015/2014/2013	454/612 (74,2)	–
Pacjenci z AEs związanymi z leczeniem	Richardson 2010	5/75 (6,7)	–
	Richardson 2015/2014/2013	138/612 (22,5)	–
Pacjenci z ciężkimi AEs	Richardson 2016**	██████████	█
	Richardson 2015/2014/2013	368/612 (60,1)	–
Pacjenci z ciężkimi AEs związanymi z leczeniem	Richardson 2010	82/612 (13,4)	–
Pacjenci z AEs stopnia 3–5	Richardson 2016**	██████████	█
	Richardson 2015/2014/2013	345/612 (56,4)	–
Pacjenci z AEs stopnia 3–4	Richardson 2010	64/75 (85,3)	–
Pacjenci z AEs stopnia 5	Richardson 2010	12/75 (16,0)	–
Pacjenci z AEs stopnia 3–4 związanymi z leczeniem	Richardson 2010	2/75 (2,7)	–
Pacjenci z AEs stopnia 5 związanymi z leczeniem	Richardson 2010	0/75 (0,0)	–
Pacjenci, którzy przerwali leczenie z powodu AEs*	Richardson 2016	11/102 (10,8)	–
Pacjenci, którzy wycofali się z badania z powodu AEs	Richardson 2016**	██████████	█
	Richardson 2015/2014/2013	187/612 (30,6)	–
Pacjenci, u których wystąpiło krwawienie prowadzące do zgonu*	Richardson 2016	15/102 (14,7)	2/32 (6,3)

AEs – zdarzenia niepożądane; BSC – leczenie objawowe; DEF – defibrotyd

\* Informacja z publikacji Richardson 2016 nieprzedstawiona przez wnioskodawcę.

\*\* na podstawie analizy klinicznej złożonej w AWMSG

Poniższe tabele przedstawiają odpowiednio przyczyny zgonów pacjentów do 100. dnia po HSCT w grupach DEF i BSC oraz odsetki pacjentów doświadczających poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3–5 w grupie DEF w badaniu Richardson 2016.

**Tabela 16. Przyczyna zgonu pacjentów do 100. dnia po HSCT w badaniu Richardson 2016**

Badanie	Przyczyna zgonu	n/N (%)	
		DEF	BSC
Richardson 2016 (na podstawie analizy klinicznej złożonej w AWMSG)	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████





Badanie	Zdarzenie niepożądane	n/N (%)	
		Stopień 3–4	Stopień 5
	Krwawienie w miejscu wprowadzenia cewnika	3/102 (2,9)	–
	Koagulopatia	2/102 (2,0)	–
	Bradykardia	2/102 (2,0)	–
	Zatrzymanie akcji serca	2/102 (2,0)	–
	Nudności	2/102 (2,0)	–
	Gorączka	2/102 (2,0)	–
	Hiperglikemia	2/102 (2,0)	–
	Hipoglikemia	2/102 (2,0)	–
	Zakażenie enterokokowe	2/102 (2,0)	–
	Zmiana stanu psychicznego	2/102 (2,0)	–
	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	2/102 (2,0)	–
	Zaburzenie czynności nerek	2/102 (2,0)	–
	Wysięk opłucnowy	2/102 (2,0)	–
	Zaburzenia pracy płuc	2/102 (2,0)	–
	Obrzęk płuc	2/102 (2,0)	–
	Niestabilność hemodynamiczna	2/102 (2,0)	–

AEs – zdarzenia niepożądane; AML – ostra białaczka szpikowa; GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi  
 \* objawy analizowanej jednostki chorobowej były odnotowywane jako AE wyłącznie, gdy uznano je za ciężkie (ang. *serious*)

W poniższych tabelach zebrano wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania rejestrowego Strouse 2016, tj. częstość występowania aGVHD (ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi) oraz przyczyny zgonu pacjentów zarówno w grupie DEF, jak i kontrolnej. Interpretując wyniki należy mieć na uwadze, iż nie jest znane dawkowanie defibrotynu w tym badaniu. Wnioskodawca przedstawił także dane dotyczące odbudowy neutrofilii i płytek krwi, jednak zdaniem analityków Agencji nie są to punkty końcowe właściwe dla analizy bezpieczeństwa, w związku z czym nie zostały ujęte w poniższych tabelach.

**Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie Strouse 2016**

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)*
		DEF	BSC	
Strouse 2016	Skumulowana częstość występowania aGVHD w stopniu II-IV na dzień +100 po HCT	9*/39 (23,1)	20*/53 (37,7)	0,61 (0,31; 1,19)
	Skumulowana częstość występowania aGVHD w stopniu III-IV na dzień +100 po HCT	4*/39 (10,9)	15*/53 (28,6)	0,36 (0,13; 1,01)

aGVHD – ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; BSC – leczenie objawowe; DEF – defibrotyd

\* obliczenia własne analityków Agencji

Różnice między grupą DEF i kontrolną w zakresie częstości występowania aGVHD nie były istotne statystycznie.

**Tabela 19. Przyczyny zgonu w badaniu Strouse 2016**

Badanie	Przyczyna zgonu	n/N (%)	
		DEF	BSC
Strouse 2016	Niewydolność przeszczepu	8/25 (32,0)	13/38 (34,2)
	Infekcja	8/25 (32,0)	13/38 (34,2)
	Nawrót choroby	4/25 (16,0)	1/38 (2,6)
	aGVHD	4/25 (16,0)	11/38 (28,9)
	VOD	1/25 (4,0)	0/38 (0,0)

BSC – leczenie objawowe; DEF – def brotyd; aGVHD – ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

Najczęstszymi przyczynami zgonów w obu grupach były niewydolność przeszczepu i infekcje, natomiast w grupie DEF pacjenci częściej umierali z powodu nawrotu choroby, a w grupie BSC – z powodu ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Tylko u 1 pacjenta (w grupie DEF) raportowaną przyczyną zgonu była VOD.

### **Analiza bezpieczeństwa w populacji szerszej niż docelowa (wszyscy pacjenci z VOD)**

Wnioskodawca przedstawił również wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania defibrotynu wśród pacjentów leczonych w ramach CUP, jednak wyniki te dotyczą pacjentów z VOD niezależnie od stopnia nasilenia choroby, a zatem populacji szerszej niż wnioskowana. Mimo to zdecydowano się przedstawić w AWA wyniki dotyczące podgrupy pacjentów stosujących defibrotyd w dawce 25 mg/kg/dzień. Wyniki te zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania DEF w ramach CUP**

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)
CUP (Corbacioglu 2014)	Pacjenci z AE	129/272 (47,4)
	Pacjenci z ciężkimi AE	123/272 (45,2)
	Pacjenci, którzy zmarli z powodu AE	120/272 (44,1)
	Pacjenci, którzy wycofali się z leczenia z powodu AE	23/272 (8,5)
	Pacjenci, u których wystąpiło krwawienie	31/272 (11,4)
	Pacjenci, u których wystąpiła hipotensja	1/272 (0,4)

AEs – zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 47% pacjentów, spośród których niemal wszyscy doznali zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych jako ciężkie. 44% pacjentów zmarło z powodu zdarzenia niepożądanego.

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Defitelio**

Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych podczas leczenia zarostowej choroby żył wątroby zalicza się krwotoki (w tym, między innymi, krwotoki z przewodu pokarmowego, krwotoki płucne i krwawienia z nosa) i niedociśnienie.

Ponadto, pomimo że w badaniach dotyczących stosowania defibrotynu w zarostowej chorobie żył nie zgłaszano występowania nadwrażliwości, są doniesienia o przypadkach nadwrażliwości, z anafilaksją włącznie, związanych z leczeniem dostępnymi wcześniej w obrocie preparatami defibrotynu. Dlatego nadwrażliwość zaliczono do niepożądanych działań leku.

#### *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 21. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej produkt leczniczy Defitelio [ChPL Defitelio]**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	koagulopatia
------------------------------------	--------	--------------

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Niezbyst często	nadwrażliwość
		reakcje anafilaktyczne
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Często	krwotok mózgowy
	Niezbyst często	krwiak wewnątrzmożgowy
<b>Zaburzenia oka</b>	Niezbyst często	krwotok podspojówkowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Bardzo często	niedociśnienie
	Często	krwotok
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Często	krwotok płucny
	Niezbyst często	krwawienie z nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Często	krwotok z przewodu pokarmowego
		wymioty
		biegunka
		nudności
		krwawe wymioty
	Niezbyst często	krwotok z jamy ustnej
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	wysypka
		świąd
		wybroczyny
	Niezbyst często	wylew krwawy
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Często	krwiomocz
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Często	krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika
		gorączka
	Niezbyst 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 defibrotyn niż w grupie leczonej.

Nie stwierdzono jednak żadnej różnicy w częstości występowania ciężkich krwawień ani krwawień prowadzących do zgonu.

Poza tym częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych. Nie są wskazane żadne specjalne środki ostrożności.

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z ChPL „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”. Zatem oceniane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach (w tym we wnioskowanym wskazaniu), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Zgodnie z otrzymaną od prof. Jana Styczyńskiego opinią: „*Lek jest bardzo bezpieczny. Daje szanse przeżycia około 50% w postaci ciężkiej*”.

## 9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. produkt leczniczy Defitelio (defibrotyd) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Uzasadnienie braku komparatora przedstawiono rozdziale 11 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”).

Przedstawiona w Zleceniu MZ wartość netto wnioskowanej terapii wynosi [REDAKTOWANE] (koszt hurtowy brutto terapii – [REDAKTOWANE]). Terapia ta obejmuje jeden 22-dniowy cykl leczenia, w załączniku do zlecenia podano również informację, że wnioskowane jest 130 fiolek po 2,5 ml, o mocy 80 mg/ml defibrotynu. Jedno opakowanie leku Defitelio zawiera 10 fiolek po 2,5 ml, zatem wnioskowane jest zrefundowanie 13 opakowań leku. Na tej podstawie obliczono, że koszt netto za 1 opakowanie Defitelio wynosi [REDAKTOWANE] (cena hurtowa brutto – [REDAKTOWANE]).

Dawkowanie przedstawione z załączniku do zlecenia MZ jest zgodne z tym przedstawionym w ChPL Defitelio (6,25 mg/kg masy ciała podawane co 6 godzin). Czas trwania terapii w załączniku do zlecenia MZ wynosi 22 dni, natomiast zgodnie z ChPL Defitelio: „Produkt leczniczy należy podawać najkrócej przez 21 dni i leczenie należy kontynuować do ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkiej zarostowej choroby żył”. Możliwe jest zatem, że 22 dni terapii mogą okazać się niewystarczającym okresem do wyeliminowania objawów choroby.

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leku. Nie wzięto pod uwagę m.in.: możliwości przerwania leczenia, modyfikacji dawkowania, kosztów podania leków, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz zgonu pacjenta podczas terapii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej

Parametr	Defitelio	
Założenia	3 miesiące = 90 dni;	
Źródło	Zlecenie MZ	
	Wartość netto	Wartość hurtowa brutto
Koszt wnioskowanej terapii (22 dni)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt 3-miesięcznej terapii	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii prof. Jana Styczyńskiego: „Wskazanie do profilaktyki choroby zarostowej żył wątrobowych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych głównie dotyczy pacjentów poddawanych przeszczepieniu z zastosowaniem kondycjonowania mieloablacyjnego, opartego na busulfanie lub TBI. Obecnie istnieje trend do zastępowania busulfanu innymi lekami. Przewidywana liczebność populacji dziecięcej może dotyczyć około 20-50 pacjentów rocznie”.

Należy zwrócić uwagę, że ekspert odniósł się do profilaktyki a nie leczenia choroby zarostowej żył wątroby, zatem liczba pacjentów wymagających leczenia może być w rzeczywistości niższa.

Warto dodać, że w ramach AWA nr OT.4351.15.2016, dotyczącej leczenia defibrotydem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10: K76.5), liczebność populacji pediatrycznej, która będzie stosowała defibrotyd po jego wprowadzaniu do refundacji oszacowano na 9 pacjentów rocznie.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń dla populacji obejmującej 9 lub 50 pacjentów, uwzględniono możliwość stosowania defibrotydu przez 22 dni (zgodnie z wnioskiem MZ) lub przez 3 miesiące (90 dni). Obliczenia dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku oszacowane w rozdziale 9. „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji.

**Tabela 23. Wpływ na wydatki płatnika publicznego**

Parametr	Defitelio	
	Zlecenie MZ	
Źródło	Wartość netto	Wartość hurtowa brutto
Koszt na 1 pacjenta		
Koszt wnioskowanej terapii (22 dni)	██████████	██████████
Koszt 3-miesięcznej terapii	██████████	██████████
Koszty uwzględniające 9 pacjentów		
Koszt wnioskowanej terapii (22 dni)	██████████	██████████
Koszt 3-miesięcznej terapii	██████████	██████████
Koszty uwzględniające 50 pacjentów		
Koszt wnioskowanej terapii (22 dni)	██████████	██████████
Koszt 3-miesięcznej terapii	██████████	██████████

Zgodnie z przyjętymi założeniami koszt hurtowy brutto dla NFZ terapii defibrotydem oszacowano na wartość od ██████████ (22 dni terapii dla 9 pacjentów) do ██████████ (90 dni terapii dla 50 pacjentów).

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

Aktualizację wytycznych opisanych w analizie weryfikacyjnej „Nr.: OT.4351.15.2016 przeprowadzono 18.12.2019. Nie odnaleziono żadnych nowych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia VOD po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. W związku z powyższym przedstawiono rekomendacje kliniczne opisane w AWA Nr.: OT.4351.15.2016.

Do interwencji wymienianych w leczeniu VOD w uwzględnionych wytycznych należą:

- defibrotyd (2 wytyczne);
- metyloprednizolon (1 wytyczne);
- leczenie objawowe / wspomagające (4 wytyczne);
- przeszczep wątroby (3 wytyczne);
- wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe (wskazane jako opcja przez 2 wytyczne, lecz przeciwwskazane przez 1).

Wytyczne EASL 2015 wymieniają defibrotyd jako metodę profilaktyki VOD, lecz nie wymieniają tej technologii wśród opcji leczenia. Żadne z odnalezionych wytycznych nie różnicują zaleceń w zależności od ciężkości VOD.

Tabela 24. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EASL 2015 (Europa)</b></p>	<p><u>Zakres:</u> Diagnostyka, zapobieganie i leczenie chorób żył wątroby.  <u>Metodyka:</u> Niejasna, rekomendacje opracowano na podstawie publikacji odnalezionych w bazie Medline.  <u>Zalecenia</u>            Diagnostyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnozę VOD należy rozważyć u pacjentów, u których wystąpił wzrost masy ciała, związany lub niezwiązany z wodobrzuszem, tkliwa hepatomegalia i żółtaczka. Konieczne jest wykluczenie alternatywnych przyczyn tych objawów, takich jak posocznica, inne następstwa toksycznego działania leków lub GVHD.</li> <li>• W celu wykluczenia innych przyczyn objawów lub w przypadku niespełnienia przez pacjenta powyższych kryteriów klinicznych można przeprowadzić biopsję wątroby lub ocenę hemodynamiczną.</li> </ul> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane jest stosowanie leczenia objawowego.</li> <li>• Śródwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe i przeszczepienia wątroby są stosowane jako terapia ratunkowa, lecz brak jest danych pozwalających na ocenę ich przydatności.</li> </ul> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji (autorzy deklarują brak konfliktu interesów).</p>
<p><b>BCSH/BSMT 2013 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><u>Zakres:</u> Diagnostyka, zapobieganie i leczenie VOD po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku.  <u>Metodyka:</u> Wytyczne zostały opracowane przez zespół roboczy ekspertów w dziedzinie transplantologii w oparciu o przegląd systematyczny literatury naukowej dostępnej w bazie Medline i raportach konferencyjnych.  <u>Zalecenia</u>            Diagnostyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie VOD powinno być dokonywane przede wszystkim na podstawie kryteriów z Seattle lub Baltimore;</li> <li>• badanie ultrasonograficzne może być pomocne w wykluczeniu zaburzeń innych niż VOD;</li> <li>• biopsję wątroby zaleca się tylko w przypadku pacjentów, u których diagnoza jest niejasna i zachodzi konieczność wykluczenia innych zaburzeń. Biopsja powinna być wykonana z dostępu przeszłyjnego;</li> <li>• ocena stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (ang. <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>, PAI-1) nie powinna stanowić rutynowego badania diagnostycznego w VOD.</li> </ul> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>defibrotyd w dawce 25 mg/kg/dzień jest zalecany w leczeniu dzieci i dorosłych z VOD;</b></li> <li>• metyloprednizolon może być rozważony jako opcja terapeutyczna przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności dotyczących ryzyka wystąpienia lub nasilenia powłok infekcyjnych;</li> <li>• tkankowy aktywator plazminogenu i N-acetylocysteina nie są zalecanymi opcjami leczenia;</li> <li>• zalecane jest leczenie wspomagające, w szczególności utrzymywanie prawidłowego bilansu płynów;</li> <li>• po konsultacji ze specjalistami z zakresu hepatologii i intensywnej terapii rozważyć można wykonanie śródwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego lub przeszczepienia wątroby.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.
ESH/EBMT 2012 (Europa)	<p><u>Zakres:</u> Profilaktyka i leczenie wczesnych pow kłań po HSCT.</p> <p><u>Metodyka:</u> Brak informacji.</p> <p><u>Zalecenia</u></p> <p>Diagnostyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do zdiagnozowania VOD stosuje się kryteria Seattle lub Baltimore. Ponadto konieczne jest wykluczenie innych przyczyn obserwowanych objawów.</li> <li>Diagnozę można uzupełnić poprzez badania hemodynamiczne wątroby, biopsję wątroby, badanie ultrasonograficzne i badania biochemiczne (największą czułość i swoistość dla VOD wykazuje poziom PAI-1).</li> </ul> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>W I linii leczenia VOD zalecane jest stosowanie defibrotynu (w dawce 6,25 mg/kg i.v. co 6 godzin przez 14 dni) i leczenia objawowego.</b> Wprowadzić możliwe jest także zastosowanie t-PA (tkankowy aktywator plazminogenu), jest to przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością wielonarządową.</li> <li>W II linii leczenia wymienia się zastosowanie śródwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego lub przeszczepienie wątroby.</li> </ul>
AASLD 2009 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Zakres:</u> Diagnostyka, zapobieganie i leczenie chorób żył wątroby.</p> <p><u>Metodyka:</u> Wytyczne opierają się na przeglądzie systematycznym literatury medycznej dostępnej w bazie Medline oraz na doświadczeniu autorów.</p> <p><u>Zalecenia</u></p> <p>Diagnostyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnozę VOD można rozważyć u pacjentów z tkliwą hepatomegalią, zatrzymywaniem płynów, wzrostem masy ciała i podwyższonym poziomem bilirubiny.</li> <li>Należy wykluczyć inne przyczyny żółtaczki (takie jak niedrożność przewodu żółciowego, hemoliza, posocznica, polekowe uszkodzenie wątroby, zakażenia wirusowe i grzybiczne wątroby) i wzrostu masy ciała (takie jak hiperwoleミア, niewydolność nerek, zastoinowa niewydolność serca). W celu wykluczenia innych przyczyn obserwowanych objawów zaleca się zastosowanie ultrasonografii dopplerowskiej wątroby lub techniki obrazowania o innej modalności. W skomplikowanych przypadkach można przeprowadzić przeżylną biopsję wątroby.</li> </ul> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak RCT nie pozwala na wydanie rekomendacji dotyczącej stosowania def brotydu w leczeniu VOD;</li> <li>w leczeniu hiperwoleмии towarzyszącej VOD należy w zależności od potrzeby stosować leki moczopędne, paracentezę, hemofiltrację i hemodializę;</li> <li>u pacjentów z dobrym rokowaniem związanym z przyczyną przeszczepu szpiku można rozważyć przeszczep wątroby;</li> <li>przezszyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe oraz tkankowy aktywator plazminogenu nie są zalecanymi formami leczenia VOD.</li> </ul> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>

VOD - choroba zarostowa żył wątroby (ang. *veno-occlusive disease*); GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; tkankowy aktywator plazminogenu (ang. *tissue plasminogen activator*, PLAT, tPA;

#### Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Zgodnie z otrzymaną od prof. Jana Styczyńskiego opinią: „(...) Nie ma żadnej innej metody skutecznego zapobiegania i leczenia choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD, veno-occlusive disease) u pacjentów pediatrycznych poddawanych auto-HSCT i allo-HSCT”.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem na podstawie wytycznych klinicznych i opinii eksperta nie zidentyfikowano komparatora do produktu leczniczego Defitelio.

Zgodnie z ChPL „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”. Zatem oceniane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.



## 12. Opinie ekspertów

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 2 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono poniżej.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 25. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	„Defibrotyd. Nie ma żadnej innej metody skutecznego zapobiegania i leczenia choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD, veno-occlusive disease) u pacjentów pediatrycznych poddawanych auto-HSCT i allo-HSCT.”
Technologia najtańsza	„Żadna metoda poza defibrotydem nie ma uzasadnienia do stosowania”.
Technologia najskuteczniejsza	„Defibrotyd. Dowody dobrej skuteczności defibrotydu przemawiają za celowością stosowania defibrotydu w profilaktyce i leczeniu VOD ”
Technologia rekomendowana	„Defibrotyd. Nie ma żadnej innej metody skutecznego zapobiegania i leczenia choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD, veno-occlusive disease) u pacjentów pediatrycznych poddawanych auto-HSCT i allo-HSCT.”
Rokowania pacjentów	W ciężkiej postaci choroby wenookluzyjnej żył wątrobowych (VOD, SOS) śmiertelność przekracza 80-90%. Najskuteczniejszą metodą postępowania jest profilaktyka (z zastosowaniem defibrotydu)”.
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	„Zakrzepica żył wątrobowych, obrzęki, puchlina brzuszna, przyrost masy ciała, niewydolność wątroby, niewydolność wielonarządowa, zgon”.
Skuteczność praktyczna ocenianej technologii	„Przeżycie do 52% w postaci ciężkiej, co w porównaniu z >80% śmiertelnością jest bardzo dużą skutecznością”.

## 13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
<b>Richardson 2010</b>	Richardson PG, Soiffer RJ i in. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial, Biol Blood Marrow Transplant, 2010; 16 (7): 1005-1017.
<b>Richardson 2013</b>	Richardson PG, Smith AR i in. Result of the large prospective study on the use of defibrotide (DF) in the treatment of hepatic veno-occlusive disease (VOD) in hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Early intervention improves outcome – updates results of a treatment IND (T-IND) expanded access protocol, American Society of Hematology, 2013.
<b>Richardson 2014</b>	Richardson PG, Smith AR i in. Updated results from a large, ongoing, treatment IND study using defibrotide for patients with hepatic veno-occlusive disease, Presented at the 56th American Society of Hematology, Annual Meeting and Exposition, 2014, poster 2470
<b>Richardson 2015</b>	Richardson PG, Smith AR i in. Defibrotide for pediatric and adult patients with hepatic veno-occlusive disease: interim age subgroup survival analysis from an ongoing expanded access program in the US, EBMT 2015, 41st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, O127.
<b>Richardson 2016</b>	Richardson PG, Riches ML i in. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood. 2016 Mar 31;127(13):1656-65.
<b>Strouse 2016</b>	Strouse C, Richardson P i in. Defibrotide for Treatment of Severe Veno-Occlusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Jul;22(7):1306-12.
<b>Yang 2019</b>	Yang L, Qi J, Pan T, You T, Ruan C, Han Y. Efficacy and Safety of Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Semin Thromb Hemost 2019 November;45(8):767-77.
Wytyczne kliniczne	
<b>AASLD 2009</b>	Laurie D. DeLeve, Dominique-Charles Valla and Guadalupe Garcia-Tsao. Vascular disorders of the liver- AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2009; 49; 5; 1729–1764.
<b>AWMSG 2015</b>	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Defibrotide (Defitelio) 80 mg/ml concentrate for solution for infusion. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 0515 – March 2015.
<b>BCSH/BCMT 2013</b>	Dignan FL, Wynn RF i in. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. British Journal of Haematology 2013;163:444-57.
<b>EASL 2015</b>	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. J Hepatol. 2016 Jan;64(1):179-202.
<b>ESH/EGBM 2012</b>	Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (editors). The EMBT Handbook 2012 (6th edition) Haematopoietic Stem Cell Transplantation; European School of Haematology/ European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2012, rozdział 11 - Early complications after HSCT autorstwa Carreras E.
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Defitelio</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio</a>
<b>Coppell 2010</b>	Coppell JA., Richardson PG, Soiffer R, et.al, Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome, Biol Blood Marrow Transplant. 2010 February ; 16(2): 157–168.
<b>Mohty 2016</b>	Mohty M, Malard M, Abecassis M, Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Bone Marrow Transplantation (2016), 1–7
<b>Szczeklik 2015</b>	Zaucha J, Hellmann A, Przeszczepienie komórek krwiotwórczych, w: w: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015

## 14. Załączniki

### 14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2019)

Search	Query	Items found
#25	Search (((((((((((defibrotide sodium[Title/Abstract]) OR Defitelio[Title/Abstract]) OR defibrotide[Title/Abstract]) OR def brinotide[Title/Abstract]) OR "defibrotide" [Supplementary Concept])) AND (("Hepatic Veno-Occlusive Disease"[Mesh]) OR ((Disease, Hepatic Veno-Occlusive[Title/Abstract] OR Hepatic Veno-Occlusive Diseases[Title/Abstract] OR Sinusoidal Obstruction Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Sinusoidal Obstruction[Title/Abstract] OR Hepatic Veno Occlusive Disease[Title/Abstract] OR Veno-Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract] OR Veno Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract]))) AND (((((((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) ))))))) AND ( "2016/05/10"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) AND ( "2016/05/10"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR (((((((((((defibrotide sodium[Title/Abstract]) OR Defitelio[Title/Abstract]) OR defibrotide[Title/Abstract]) OR def brinotide[Title/Abstract]) OR "defibrotide" [Supplementary Concept])) AND (("Hepatic Veno-Occlusive Disease"[Mesh]) OR ((Disease, Hepatic Veno-Occlusive[Title/Abstract] OR Hepatic Veno-Occlusive Diseases[Title/Abstract] OR Sinusoidal Obstruction Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Sinusoidal Obstruction[Title/Abstract] OR Hepatic Veno Occlusive Disease[Title/Abstract] OR Veno-Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract] OR Veno Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract]))) AND (((((((((((systematic[Title/Abstract]) AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]) ))))))) AND ( "2016/05/10"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) AND ( "2016/05/10"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) Filters: Publication date from 2016/05/10	3
#24	Search (((((((((((defibrotide sodium[Title/Abstract]) OR Defitelio[Title/Abstract]) OR defibrotide[Title/Abstract]) OR def brinotide[Title/Abstract]) OR "defibrotide" [Supplementary Concept])) AND (("Hepatic Veno-Occlusive Disease"[Mesh]) OR ((Disease, Hepatic Veno-Occlusive[Title/Abstract] OR Hepatic Veno-Occlusive Diseases[Title/Abstract] OR Sinusoidal Obstruction Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Sinusoidal Obstruction[Title/Abstract] OR Hepatic Veno Occlusive Disease[Title/Abstract] OR Veno-Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract] OR Veno Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract]))) AND (((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]) ))))))) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])))) OR ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial") ))))))) AND ( "2016/05/10"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) Filters: Publication date from 2016/05/10	11
#23	Search (((((((((((defibrotide sodium[Title/Abstract]) OR Defitelio[Title/Abstract]) OR defibrotide[Title/Abstract]) OR def brinotide[Title/Abstract]) OR "defibrotide" [Supplementary Concept])) AND (("Hepatic Veno-Occlusive Disease"[Mesh]) OR ((Disease, Hepatic Veno-Occlusive[Title/Abstract] OR Hepatic Veno-Occlusive Diseases[Title/Abstract] OR Sinusoidal Obstruction Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Sinusoidal Obstruction[Title/Abstract] OR Hepatic Veno Occlusive Disease[Title/Abstract] OR Veno-Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract] OR Veno Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract]))) AND (((((((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) ))))))) AND ( "2016/05/10"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) Filters: Publication date from 2016/05/10	1
#22	Search (((((((((((defibrotide sodium[Title/Abstract]) OR Defitelio[Title/Abstract]) OR defibrotide[Title/Abstract]) OR def brinotide[Title/Abstract]) OR "defibrotide" [Supplementary Concept])) AND (("Hepatic Veno-Occlusive Disease"[Mesh]) OR ((Disease, Hepatic Veno-Occlusive[Title/Abstract] OR Hepatic Veno-Occlusive Diseases[Title/Abstract] OR Sinusoidal Obstruction Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Sinusoidal Obstruction[Title/Abstract] OR Hepatic Veno Occlusive Disease[Title/Abstract] OR Veno-Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract] OR Veno Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract]))) AND (((((((((((systematic[Title/Abstract]) AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]) ))))))) AND ( "2016/05/10"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) Filters: Publication date from 2016/05/10	3
#21	Search (((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]) ))))))) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])))) OR ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial") ))))))) Filters: Publication date from 2016/05/10	611673
#20	Search (((((((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) ))))))) Filters: Publication date from 2016/05/10	66785
#19	Search (((((((((((systematic[Title/Abstract]) AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]) ))))))) Filters: Publication date from 2016/05/10	62359
#18	Search (((((((((((defibrotide sodium[Title/Abstract]) OR Defitelio[Title/Abstract]) OR def brotide[Title/Abstract]) OR def brinotide[Title/Abstract]) OR "defibrotide" [Supplementary Concept])) AND (("Hepatic Veno-Occlusive Disease"[Mesh]) OR ((Disease, Hepatic Veno-Occlusive[Title/Abstract] OR Hepatic Veno-Occlusive Diseases[Title/Abstract] OR Sinusoidal Obstruction Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Sinusoidal Obstruction[Title/Abstract] OR Hepatic Veno Occlusive Disease[Title/Abstract] OR Veno-Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract] OR Veno Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract])))	162
#17	Search ("Hepatic Veno-Occlusive Disease"[Mesh]) OR ((Disease, Hepatic Veno-Occlusive[Title/Abstract] OR Hepatic Veno-Occlusive Diseases[Title/Abstract] OR Sinusoidal Obstruction Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Sinusoidal Obstruction[Title/Abstract] OR Hepatic Veno Occlusive Disease[Title/Abstract] OR Veno-Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract] OR Veno Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract]))	1822

#16	Search (Disease, Hepatic VenO-Occlusive[Title/Abstract] OR Hepatic VenO-Occlusive Diseases[Title/Abstract] OR Sinusoidal Obstruction Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Sinusoidal Obstruction[Title/Abstract] OR Hepatic VenO Occlusive Disease[Title/Abstract] OR VenO-Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract] OR VenO Occlusive Disease, Hepatic[Title/Abstract])	1103
#14	Search "Hepatic VenO-Occlusive Disease"[Mesh]	1318
#11	Search (((defibrotide sodium[Title/Abstract]) OR Defitelio[Title/Abstract]) OR defibrotide[Title/Abstract]) OR def brinotide[Title/Abstract] OR "defibrotide" [Supplementary Concept]	499
#10	Search defibrotide (bovine)[Title/Abstract]	0
#9	Search JZP381[Title/Abstract]	0
#8	Search JZP-381[Title/Abstract]	0
#7	Search defibrotide sodium[Title/Abstract]	2
#6	Search Defitelio[Title/Abstract]	6
#5	Search defibrotide[Title/Abstract]	465
#4	Search defibrinotide[Title/Abstract]	1
#3	Search "defibrotide" [Supplementary Concept]	390

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2019)

#▲	Searches	Results
1	exp defibrotide/	1411
2	def brinotide.ab,kw,ti.	1
3	def brotide.ab,kw,ti.	865
4	Defitelio.ab,kw,ti.	11
5	def brotide sodium.ab,kw,ti.	4
6	JZP-381.ab,kw,ti.	0
7	JZP381.ab,kw,ti.	0
8	"def brotide (bovine)".ab,kw,ti.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1443
10	exp liver vein obstruction/	3767
11	(Disease, Hepatic VenO-Occlusive or Hepatic VenO-Occlusive Diseases or Sinusoidal Obstruction Syndrome or Syndrome, Sinusoidal Obstruction or Hepatic VenO Occlusive Disease or VenO-Occlusive Disease, Hepatic or VenO Occlusive Disease, Hepatic).ab,kw,ti.	1758
12	10 or 11	4132
13	9 and 12	502
14	limit 13 to yr="2016"	60
15	limit 14 to randomized controlled trial	3
16	limit 14 to meta analysis	0
17	limit 14 to "systematic review"	0

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2019)

ID	Search	Hits
#1	(def brinotide or def brotide or Defitelio or defibrotide sodium or JZP-381 or JZP381 or defibrotide (bovine)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	175
#2	MeSH descriptor: [Hepatic VenO-Occlusive Disease] explode all trees	39
#3	(Disease, Hepatic VenO-Occlusive or Hepatic VenO-Occlusive Diseases or Sinusoidal Obstruction Syndrome or Syndrome, Sinusoidal Obstruction or Hepatic VenO Occlusive Disease or VenO-Occlusive Disease, Hepatic or VenO Occlusive Disease, Hepatic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	270
#4	#2 or #3	270
#5	#1 and #4 with Cochrane Library publication date from May 2016 to present	31

## 14.2. Diagram selekcji badań

