

*Analiza efektywności klinicznej dla produktu
lecniczego Defitelio[®] (defibrotyd) w leczeniu
ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby
występującej po przeszczepieniu macierzystych
komórek krwiotwórczych
- uzupełnienie*

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038

Kraków, dnia 24.05.2016 r.



I. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DEFIBROTYDU Z BSC – UZUPEŁNIENIE WYNIKÓW BADANIA RICHARDSON 2009 (PUBLIKACJA RICHARDSON 2016)

Skuteczność kliniczna

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla punktu końcowego, którego finalne wartości są odmienne w porównaniu z danymi przedstawionymi w analizie głównej oraz dla punktów końcowych, których nie ujęto w analizie głównej ze względu na brak dostępu do najnowszych danych, opublikowanych w roku 2016, a więc po dacie złożenia wniosku.

Punktem końcowym, którego wyniki zamieszczono w publikacji *Richardson 2016* są odmienne w porównaniu z danymi przedstawionymi w analizie głównej jest całkowita odpowiedź na leczenie (d+100). Wcześniej nie odnotowanym punktem końcowym jest czas do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Całkowita odpowiedź na leczenie i czas do wystąpienia CR

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (całkowita odpowiedź na leczenie, dzień +100) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (*Richardson 2016*)

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n (%)	p*
<i>Richardson 2016</i> (IIIC)	ITT	DEF+BSC	102	26 (25,5)	0,016
		BSC	32	4 (12,5)	

*oszacowane przez autorów badania. Wyniki przedstawione powyżej uzyskano przy użyciu *Propensity Score Analysis*, opisanej w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** *Propensity score*: 19% (95,1 %CI, 3,5-34,6, p=0,016)

Wyniki przedstawione w powyższej tabeli, dotyczące oceny punktu końcowego: całkowita odpowiedź na leczenie (d+100), różnią się od wyników zamieszczonych w analizie głównej porównania efektywności klinicznej defibrotytu z BSC, w sposób nieznaczący (25,5 vs 12,5% - 23,5 vs 9,4%, odpowiednio w grupach DEF+BSC vs BSC). Zatem całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano w sposób statystycznie istotny częściej w grupie pacjentów objętych terapią z udziałem defibrotytu aniżeli w historycznej grupie kontrolnej BSC.

Medianę czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Czas do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie; DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (*Richardson 2016*)

Badanie	Interwencja	Mediana czasu do wystąpienia CR (dni)	Zakres CI (95,1% CI)
<i>Richardson 2016</i> (IIIC)	DEF+BSC	34,5	33 – 48,1
	BSC	39,5	10 – 85,7

Całkowita odpowiedź na leczenie utrzymała się do dnia +180 u 22 z 26 pacjentów kontynuujących leczenie defibrotydem. U 2 pacjentów w historycznej grupie kontrolnej całkowita odpowiedź na leczenie utrzymała się do dnia +180.

Bezpieczeństwo

W niniejszej analizie zestawiono wyniki, zamieszczone w publikacji Richardson 2016, dotyczące profilu bezpieczeństwa dla porównania DEF+BSC vs BSC w analizowanej grupie pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących ($\geq 10\%$ w którymkolwiek z ramion) oraz najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-5 ($\geq 2\%$).

Tabela 3. Liczby i odsetki AEs najczęściej występujących ($\geq 10\%$ w którymkolwiek z ramion) oraz najczęściej występujących AEs w stopniu 3-5 ($\geq 2\%$); DEF 25 mg/kg/d +BSC vs BSC (Richardson 2016)

Zdarzenia niepożądane wg MedDRA		Najczęściej występujące AEs ($\geq 10\%$ w którymkolwiek z ramion)		Najczęściej występujące AEs w stopniu 3-5 ($\geq 2\%$)	
		DEF+BSC (N=102), n (%)	BSC* (N=32), n (%)	DEF+BSC	
				Stopień 3 lub 4, n (%)	Stopień 5, n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	koagulopatia	2 (2)	5 (15,6)	2 (2)	-
	bradykardia	10 (9,8)	6 (18,8)	2 (2)	-
Zaburzenia pracy serca	tachykardia	10 (9,8)	14 (43,8)	-	-
	zatrzymanie akcji serca	-	-	2 (2)	-
Zaburzenia układu pokarmowego	biegunka	24 (23,5)	12 (37,5)	5 (4,9)	-
	nudności	13 (12,7)	10 (31,3)	2 (2)	-
	wymioty	20 (19,6)	8 (25)	-	-
	ból brzucha	4 (3,9)	7 (21,9)	-	-
	zaparcia	6 (5,9)	5 (15,6)	-	-
	krwawienie z wargi	2 (2)	4 (12,5)	-	-
	krwawienie z układu pokarmowego	-	-	5 (4,9)	-
	MOF	15 (14,7)	3 (9,4)	2 (2)	13 (12,7)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	14 (13,7)	9 (28,1)	2 (2)	-
	obrzęk obwodowy	13 (12,7)	4 (12,5)	-	-
	hypotermia	5 (4,9)	5 (15,6)	-	-
	obrzęk uogólniony	8 (7,8)	8 (25)	3 (2,9)	-
	obrzęk	3 (2,9)	7 (21,9)	-	-
	krwawienie w miejscu wprowadzenia cewnika	-	-	3 (2,9)	-

Zdarzenia niepożądane wg MedDRA		Najczęściej występujące AEs (≥10% w którymkolwiek z ramion)		Najczęściej występujące AEs w stopniu 3-5 (≥2%)	
		DEF+BSC (N=102), n (%)	BSC* (N=32), n (%)	DEF+BSC	
				Stopnie 3 lub 4, n (%)	Stopień 5, n (%)
Zaburzenia układu immunologicznego	GVHD w obrębie skóry	5 (4,9)	5 (15,6)	1 (1)	2 (2)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	VOD	-	-	-	9 (8,8)
	niewydolność wątroby	-0	-	-	2 (2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperglikemia	5 (4,9)	4 (12,5)	2 (2)	-
	przeciążenie płynami	0	5 (15,6)	-	-
	kwasica metaboliczna	1 (1)	4 (12,5)	-	-
	hipoglikemia	-	-	2 (2)	-
Nowotwory złośliwe i nieokreślone	ostra białaczka szpikowana nawracająca	-	0	-	2 (2)
	posocznica	-	-	4 (3,9)	5 (4,9)
Infekcje i zakażenie	zakażenie enterokokowe	-	-	2 (2)	-
	posocznica o podłożu grzybiczym	-	-	2 (2)	-
	zapalenie płuc	-	-	-	2 (2)
	wstrząs septyczny	-	-	2 (2)	1 (1)
Zaburzenia układu nerwowego	drgawki	2 (2)	4 (12,5)	-	-
	krwawienie wewnątrzczaszkowe	-	-	3 (2,9)	1 (1)
	krwawienie w obrębie mózgu	-	-	2 (2)	1 (1)
Zaburzenia psychiczne	napięcie/pobudzenie	11 (10,8)	9 (28,1)	-	-
	zmieszanie	4 (3,9)	5 (15,6)	-	-
	lęk	4 (3,9)	4 (12,5)	-	-
	bezsenna	1 (1)	4 (12,5)	-	-
	dezorientacja	0	4 (12,5)	-	-
	zmiana stanu psychicznego	-	-	2 (2)	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	hematuria	10 (9,8)	5 (15,6)	-	-
	krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	-	-	2 (2)	-
	niewydolność nerek	-	-	2 (2)	2 (2)
	zaburzenia czynności nerek	-	-	2 (2)	-
	krwawienie z nosa	13 (12,7)	5 (15,6)	-	-

Zdarzenia niepożądane wg MedDRA	Najczęściej występujące AEs (≥10% w którymkolwiek z ramion)		Najczęściej występujące AEs w stopniu 3-5 (≥2%)		
	DEF+BSC (N=102), n (%)	BSC* (N=32), n (%)	DEF+BSC		
			Stopnie 3 lub 4, n (%)	Stopień 5, n (%)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niewydolność oddechowa	12 (11,8)	4 (12,5)	3 (2,9)	9 (8,8)
	krwawienie w obrębie pęcherzyków płucnych	12 (11,8)	5 (15,6)	7 (6,9)	5 (4,9)
	wysięk opłucnowy	5 (4,9)	6 (18,8)	2 (2)	-
	rzężenia	1 (1)	6 (18,8)	-	-
	duszność	0	5 (15,6)	-	-
	zaburzenia pracy płuc	-	-	2 (2)	-
	krwawienie w obrębie płuc	-	-	2 (2)	2 (2)
	obrzęk płuc	-	-	2 (2)	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pęcherze	6 (5,9)	8 (25)	-	-
	wybroczyny	6 (5,9)	9 (28,1)	-	-
	wysypka	8 (7,8)	7 (21,9)	-	-
	zaburzenia skóry	3 (2,9)	5 (15,6)	-	-
	łysienie	2 (2)	5 (15,6)	-	-
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze	40 (39,2)	16 (50)	26 (25,5)	-
	niestabilność hemodynamiczna	-	-	2 (2)	-
AEs prowadzące do zgonu		65 (64)	22 (69)	nd	nd

*w historycznej grupie kontrolnej nie oceniano stopnia zaawansowania zdarzeń niepożądanych

2. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ: DEFIBROTYD VS BSC – UZUPEŁNIENIE WYNIKÓW BADANIA REJESTRACYJNEGO CIBMTR (PUBLIKACJA STROUSE 2016)

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki punktów końcowych uwzględnionych w badaniu rejestracyjnym CIBMTR, a opublikowanym w wersji finalnej w 2016 roku, a więc po dacie złożenia wniosku. Wartości dla pozostałych punktów końcowych (całkowita odpowiedź na leczenie d+100 oraz wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni; oba dotyczyły populacji ogólnej) opisane w analizie głównej nie uległy zmianie.

Opis badania uzupełniono także o zaprezentowaną poniżej szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów, która w dostępnych w 2015 r. źródłach nie została zamieszczona.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanego badania (CIBMTR)

Cecha populacji		CIBMTR	
		DEF	BSC
Liczba pacjentów, N		41	55
Mediana wieku, lata (zakres)		11 (<1-64)	31 (<1-67)
Wiek, lata, n (%)	≤ 16	25 (61)	11 (20)
	≥ 16	16 (39)	44 (80)
Płeć męska, n (%)		19 (46,3)	40 (72,7)
Płeć żeńska, n (%)		21* (53,7)*	15* (27,3)*
Rasa, n (%)	biała	33 (80,5)	45 (81,8)
	czarna	3 (7,3)	4 (7,3)
	Azjaci	3 (7,3)	3 (5,5)
	rdzenna ludność Ameryki	2 (4,9)	1 (1,8)
	rdzenna ludność wysp Pacyficznych	0	1 (1,8)
	inna	0	1 (1,8)
Status sprawności wg skali Karnofskiego, n (%)	<90%	10 (24,4)	24 (43,6)
	90-100%	28 (68,3)	29 (52,7)
	brak danych	3 (7,3)	2 (3,7)
Klinicznie istotna choroba współistniejąca lub upośledzenie pracy narządów, n (%)	tak	18 (43,9)	33 (60)
	nie	23 (61)	22 (40)
Niewydolność nerek wymagająca dializ, n (%)	tak	0	1 (1,8)
	nie	41 (100)	53 (96,4)
	brak danych	0	1 (1,8)

Cecha populacji		CIBMTR	
		DEF	BSC
Klinicznie istotna choroba płuc, n (%)	tak	5 (12,2)	9 (16,4)
	nie	36 (87,8)	45 (81,8)
	brak danych	0	1 (1,8)
Klinicznie istotna infekcja grzybicza, n (%)	tak	4 (9,8)	13 (23,6)
	nie	37 (90,2)	42 (76,4)
Choroba podstawowa kwalifikująca chorego do HCT, n (%)	ostre białaczki	19 (46,3)	30 (54,5)
	zaburzenia mielodysplastyczne /mieloproliferacyjne /przewlekła białaczka	8 (19,5)	11 (20)
	nowotwory limfoidalne	2 (4,9)	4 (7,2)
	inne choroby nowotworowe	3 (7,3)	1 (1,8)
	łagodne zaburzenia**	9 (21,9)	9 (16,3)
Typ przeszczepu, n (%)	allogeniczny HLA-dopasowane rodzeństwo	2 (4,9)	7 (12,7)
	allogeniczny syngeniczny	0	1 (1,8)
	allogeniczny - innych związków z dawcą	1 (2,4)	0
	allogeniczny od dawcy niespokrewnionego	36 (87,8)	45 (81,8)
	autologiczny	2 (4,9)	2 (3,6)
Źródło przeszczepu, n (%)	szpik kostny	5 (12,2)	10 (18,2)
	komórki macierzyste krwi obwodowej	14 (34,1)	22 (40)
	krew pępowinowa	22 (53,7)	23 (41,8)
Mieloablacyjne schematy leczenia, n (%)	busulfan + cyklofosfamid ± inne	13 (31,7)	12 (21,8)
	busulfan + melfalan	2 (4,9)	3 (5,5)
	busulfan ± inne	5 (12,2)	4 (7,3)
	TBI + cyklofosfamid ± inne	14 (34,1)	17 (30,9)
	TBI + inne	1 (2,4)	4 (7,3)
	TBI/TLI + busulfan ± inne	1 (2,4)	1 (1,8)
Niemieloablacyjne schematy leczenia, n (%)	busulfan + fludarabina ± inne	0	1 (1,8)
	melfalan + inne	1 (2,4)	2 (3,6)
	cyklofosfamid ± inne	1 (2,4)	1 (1,8)
	TBI + cyklofosfamid ± fludarabina	1 (2,4)	3 (5,5)
	TBI ± inne	0	5 (9,1)
Zaburzenia pracy narządów po leczeniu	nerki	19 (46,3)	31 (56,4)
	płuca	12 (29,3)	18 (32,7)

	Cecha populacji	CIBMTR	
		DEF	BSC
przetworzonym do przeszczepu, n (%)	nerki i płuca	10 (24,4)	6 (10,9)
Czas od przeszczepu do diagnozy VOD	średnia liczba dni (SD)	16,6 (8,18)	20,7 (17,67)
	mediana liczby dni (zakres)	14 (4-37)	14 (2-85)

*Oszacowane na podstawie dostępnych danych

**wrodzone zaburzenia metabolizmu, ciężka niedokrwistość aplastyczna, choroby histiocytarne, SCID i inne zaburzenia układu odpornościowego, odziedziczone nieprawidłowości erytrocytów, choroby autoimmunologiczne

Skuteczność

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania CIBMTR dla ocenianych punktów końcowych (całkowita odpowiedź na leczenie d+100, wskaźnik przeżycia d+100) w podziale na podgrupy w obrębie: wieku, płci, wystąpienia zaburzeń funkcjonowania płuc oraz nerek.

Tabela 5. Całkowita odpowiedź na leczenie i wskaźnik przeżycia d+100 - analiza podgrup; DEF vs BSC (CIBMTR)

Podgrupy		DEF		BSC		Różnica (DEF-BSC; liczby dodatnie wskazują na korzyść DEF)
		n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Wiek < 16 r.ż.	wskaźnik przeżycia d+100	25	40 (22-59,5)	11	45,5 (18,4-74)	-5,5 (-40,7-29,7)
	CR d+100		56 (34,9-75,6)		45,5 (16,7-76,6)	10,5 (-24,8-45,8)
Wiek ≥ 16 r.ż.	wskaźnik przeżycia d+100	16	37,5 (16,1-61,8)	44	27,3 (15,3-41,3)	10,2 (-17-37,4)
	CR d+100		43,8 (19,7-70,2)		25 (12,1-40,4)	18,8 (-8,7-46,3)
Mężczyźni	wskaźnik przeżycia d+100	19	42,1 (21,4-64,4)	40	27,5 (14,9-42,2)	14,6 (-11,6-40,8)
	CR d+100		47,4 (24,4-71,2)		30 (16,6-46,6)	17,4 (-9,2-44)
Kobiety	wskaźnik przeżycia d+100	22	36,4 (18-57,1)	15	40 (17,5-65)	-3,6 (35,6-28,4)
	CR d+100		54,6 (32,2-75,7)		26,7 (7,7-55,1)	27,9 (-2,7-58,5)
Zaburzenia funkcjonowania płuc	wskaźnik przeżycia d+100	22	59,1 (38,3-78,3)	24	37,5 (19,6-57,4)	21,6 (-6,7-49,9)
	CR d+100		68,2 (45,1-86,2)		41,7 (22,1-63,4)	26,5 (-1,2-54,3)
Brak zaburzeń funkcjonowania płuc	wskaźnik przeżycia d+100	19	15,8 (3,3-35,1)	31	25,8 (12,2-42,4)	-10 (32,5-12,5)
	CR d+100		31,6 (12,5-56,6)		19,4 (7,4-37,5)	12,2 (-13-37,4)
Zaburzenia funkcjonowania nerek	wskaźnik przeżycia d+100	29	27,6 (13,1-45)	37	24,3 (12-39,3)	3,3 (-18,1-24,7)
	CR d+100		44,8 (26,4-64,3)		21,6 (9,8-38,3)	23,2 (0,7-45,7)
Brak zaburzeń funkcjonowania nerek	wskaźnik przeżycia d+100	12	66,7 (38,8-89,4)	18	44,4 (22,8-67,2)	22,3 (-12,9-57,5)
	CR d+100		66,7 (21,5-65,3)		44,4 (34,8-90,1)	22,3 (-12,9-57,9)

Całkowitą odpowiedź na leczenie (d+100) odnotowano częściej w grupie pacjentów leczonych defibrotydem we wszystkich analizowanych podgrupach. Wskaźnik przeżycia (d+100) na korzyść defibrotydu raportowano w następujących podgrupach: wiek ≥ 16 r.ż., mężczyźni, zaburzenia funkcjonowania płuc, zaburzenia funkcjonowania nerek oraz brak zaburzeń funkcjonowania nerek.

Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej przedstawiono parametry z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa defibrotydu w porównaniu z BSC w badaniu CIBMTR w analizowanej populacji pacjentów.

Tabela 6. Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa; DEF vs BSC (CIBMTR)

Parametr	DEF		BSC		Różnica (DEF-BSC; liczby dodatnie wskazują na korzyść DEF)/ OR (95% CI)**
	N	% (95% CI)*	N	% (95% CI)*	
Skumulowana częstość występowania aGVHD w stopniu II-IV na dzień +100 po HCT, % (95% CI)	39	23,1 (11,4-37,4)	53	37,7 (25,3-51)	-14,6 (-33,1-3,9)
Skumulowana częstość występowania aGVHD w stopniu III-IV na dzień +100 po HCT, % (95% CI)		10,9 (3-22,8)		28,6 (17,3-41,4)	-17,7 (-33,6-2,0)
Odbudowa neutrofilii na dzień +100 po HCT, % (95% CI)	41	80,5 (67,3-90,9)	55	76,4 (64,9-86,2)	4,1 (-12,0-20,2)
Odbudowa płytek krwi na dzień +100 po HCT, % (95% CI)	40	27,5 (14,9-42,2)	54	20,4 (10,8-32)	7,1 (-10,4-24,6)
Przyczyny zgonu, n (%)	niewydolność przeszczepu	8 (32)		13 (34,2)	0,90 (0,26; 2,99)
	infekcja	8 (32)		13 (34,2)	0,90 (0,26; 2,99)
	nawrót choroby	4 (16)	38	1 (2,6)	7,05 (0,62; 356,20)
	aGVHD	4 (16)		11 (28,9)	0,47 (0,10; 1,90)
	VOD	1 (4)		0	3,66 (0,42; 31,94) [^]

*nie dotyczy punktu końcowego: przyczyny zgonu

**dotyczy punktu końcowego: przyczyny zgonu

[^]oszacowane metodą Mantel-Haenszel z korektą

Wyniki na korzyść defibrotydu uzyskano w następujących parametrach profilu bezpieczeństwa: odbudowa neutrofilii na dzień +100 po HCT oraz odbudowa płytek krwi na dzień +100 po HCT. Najczęstszą przyczyną zgonu były: niewydolność przeszczepu oraz infekcja, w obu grupach pacjentów. Nawrót choroby, jako przyczynę zgonu notowano częściej w grupie DEF. Natomiast większy odsetek wystąpienia aGVHD prowadzącej do zgonu raportowano w grupie BSC. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w ocenianych punktach końcowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA et al. 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.
2. Strouse C, Richardson P, Prentice G et al. 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 Apr 19.

