



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Defitelio (defibrotide)

we wskazaniu:

zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47)

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

Nr: OT.422.48.2018

Data ukończenia: 10 stycznia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gentium Srl.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCSH	ang. British Society for Haematology
CENTRAL	ang. Cochrane Central Register of Controlled Trials
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. daily defined dose)
EASL	ang. European Association for the Study of the Liver
EBMT	ang. European Society for Blood and Marrow Transplantation
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EBMT	ang. European Society for Blood and Marrow Transplantation
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GVHD	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease)
HCT	transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic cell transplantation)
HSCT	transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
IS	istotny statystycznie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
SOS	zespół niedrożności zatok wątrobowych (ang. sinusoidal obstruction syndrome)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VOD	choroba wenookluzyjna wątroby (ang. veno-occlusive disease)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	14
6. Analiza kliniczna	16
6.1. Opis metodyki.....	16
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	16
6.2.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	16
6.2.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	17
6.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	21
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	22
8. Konkurencyjność cenowa	23
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	24
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	25
11. Piśmiennictwo	29
12. Załączniki.....	30
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	30
12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii defibrotylem	33

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

21.12.2018 r., znak pisma: PLD.46434.5672.2018.1.AK

Wnioskowane technologie:

▪ Produkt leczniczy:

Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 80 mg/ml

▪ Wnioskowane wskazanie:

Zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47*)

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:

██████████ – koszt 21-dniowej terapii (40 fiolek á 2,5 ml)

*zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie Orphanet zwojak zarodkowy współczulny ma kod ICD-10 C74.9

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 18.12.2018 r., znak PLD.46434.5672.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 21.12.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Defitelio (defibrotyd), we wskazaniu: zwojak zarodkowy współczulny (profilaktyka zarostowej choroby żył wątroby u pacjentów pediatrycznych poddawanych auto-HSCT).

Produkt leczniczy Defitelio jest obecnie zarejestrowany w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył (VOD) wątroby, nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT). Tym samym wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ (profilaktyka VOD) jest wskazaniem off-label.

W zleceniu MZ zwojak zarodkowy współczulny został opisany kodem ICD-10 C47 (nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego), natomiast zgodnie z danymi ze strony Orphanet zwojak zarodkowy współczulny ma kod ICD-10 C74.9 (nowotwory nadnerczy, nie określone). Wydaje się, iż analizowane wskazanie może być raportowane do NFZ zarówno pod kodem C47, jak i C74.9, ze względu na fakt, iż zwojak zarodkowy współczulny rozwija się z listewki nerwowej, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego. Powyższe rozpoznania zostały uwzględnione w analizie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Produkt leczniczy Defitelio był oceniany w Agencji w 2016 roku w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (AWA OT.4351.15.2016). Postępowanie w tej sprawie zostało zawieszono po opublikowaniu AWA, ale przed wydaniem opinii Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTMiT.

Problem zdrowotny

W zleceniu MZ zwojak zarodkowy współczulny został opisany kodem ICD-10 C47, natomiast zgodnie z danymi ze strony Orphanet zwojak zarodkowy współczulny ma kod ICD-10 C74.9.

Zwojak zarodkowy współczulny jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego, rozwijającym się z listewki nerwowej, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego. W Polsce stwierdza się rocznie około 60-70 nowych zachorowań na zwojaka zarodkowego współczulnego. Pięćdziesiąt procent guzów występuje przed 2 r.ż., a 90% przed 5 r.ż. Większość rozpoznań zwojaka zarodkowego współczulnego stawianych jest w IV stopniu zaawansowania choroby, w którym w ramach terapii przeprowadza się przeszczep komórek krwiotwórczych, którego powikłaniem może być VOD.

Choroba zarostowa żył wątroby jest wynikiem bezpośredniego toksycznego uszkodzenia śródbłonna zatok wątrobowych, co powoduje powstanie nadciśnienia wrotnego, stanu miejscowej nadkrzepliwości i odkładania się fibryny. Jest to choroba rzadka, częściej występująca w populacji pediatrycznej. Ocenia się, iż VOD rozwija się u około 20% dzieci, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych (w szczególnych przypadkach odsetek ten wzrasta do 60%).

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje wytycznych klinicznych, w których odniesiono się do profilaktyki VOD u pacjentów poddawanych HSCT. W trzech z czterech wytycznych klinicznych defibrotyd jest zalecany w profilaktyce VOD u pacjentów poddawanych HSCT (PALISI/PBMTC 2017, EASL 2015, BCSH/BSMT 2013). Jednakże wytyczne BCSH/BSMT 2013 zawężają stosowanie defibrotydu w profilaktyce VOD do pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych z czynnikami ryzyka. Natomiast w wytycznych EBMT 2018, które dotyczyły diagnozy i kryteriów oceny ciężkości SOS/VOD podano, iż defibrotyd jest efektywny w profilaktyce i leczeniu VOD w połączeniu z leczeniem wspomagającym.

Oprócz defibrotydu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątrobowych wg autorów wytycznych PALISI/PBMTC 2017 oraz BCSH/BSMT 2013 sugerowaną opcją terapeutyczną jest kwas ursodeoksycholowy. Jednakże zdaniem prof. Styczyńskiego jedyną terapią o udowodnionej skuteczności w profilaktyce choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT jest defibrotyd i nie ma żadnej innej metody skutecznego zapobiegania VOD. Natomiast zdaniem prof. Zalewskiej-Szewczyk, która w swojej opinii odniosła się głównie do leczenia, a nie profilaktyki VOD, *kwas ursodeoksycholowy nie wpływa na samą funkcję wątroby,*

natomiast obniża stężenie bilirubiny i przy zastosowaniu leku istnieje niebezpieczeństwo zamaskowania istotnego objawu choroby i tym samym lek może utrudniać rozpoznanie VOD.

Również w Szczeklik 2017 w profilaktyce rozwoju VOD u chorych obciążonych dużym ryzykiem zaleca się stosowanie defibrotynu, ewentualnie w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym. Tym samym, biorąc pod uwagę również opinię ekspertów, wydaje się, że kwasu ursodeoksycholowego nie stosuje się w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Ponadto w badaniu RCT Corbacioglu 2012, w którym oceniono skuteczność defibrotynu w porównaniu z brakiem leczenia w profilaktyce VOD u pacjentów po HSCT wszyscy pacjenci mieli możliwość stosowania kwasu ursodeoksycholowego.

Biorąc pod uwagę powyższe dowody, zdaniem analityków Agencji, kwas ursodeoksycholowy nie stanowi komparatora dla defibrotynu. Defibrotyd nie jest interwencją, która może zastąpić kwas ursodeoksycholowy, natomiast obie terapie mogą być stosowane w skojarzeniu. Tym samym w ramach niniejszego raportu przyjęto, iż komparatorem dla defibrotynu jest brak profilaktyki VOD.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy przeglądy systematyczne (Aziz 2017, Cheuk 2015, Zhang 2012), których celem była m.in. ocena stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD u pacjentów poddawanych HSCT.

We wszystkich przeglądach przedstawiono wyniki badania RCT Corbacioglu 2012, dotyczącego profilaktyki VOD u osób poniżej <18 roku życia po przeszczepie autologicznym lub allogenicznym. W powyższym badaniu 19% pacjentów w każdej grupie chorowało na zwojaka zarodkowego współczulnego. Defibrotyd podawano w dawce 25 mg/kg/dobę (6,25 mg/kg co 6 godzin), od pierwszego dnia zastosowania schematu kondycjonującego do 30 dnia po przeszczepie. W grupie kontrolnej nie stosowano profilaktyki VOD.

W badaniu Corbacioglu 2012 wykazano, że do 30. dnia po przeszczepie VOD rozwinęło się u 12% pacjentów z grupy przyjmującej defibrotyd i 20% pacjentów z grupy kontrolnej (analiza autorów badania Corbacioglu 2012: RD=7,7%; 95%CI: -15,3; 0,1; p=0,048 – metoda ang. competing risk analysis; p=0,05 – test log rank). Analiza danych z badania Corbacioglu 2012 przeprowadzona przez autorów publikacji Cheuk 2015 nie wykazała IS różnicy między grupami pod względem częstości występowania VOD (12,2% vs 19,6%; RR=0,62; 95%CI: 0,38; 1,02; p=0,06, okres obserwacji 180 dni). Brak różnicy między grupami odnotowano również w podgrupie pacjentów po auto-HSCT (RR=0,73; 95%CI: 0,30; 1,77; p=0,43; 100 pacjentów). Analiza autorów publikacji Cheuk 2015 wskazała również na brak różnicy między grupą stosujących defibrotyd a grupą nieotrzymujących profilaktyki VOD z badania Corbacioglu 2012 pod względem:

- całkowitego przeżycia – HR=1,04; 95% CI: 0,54; 2,02; p=0,90; 356 uczestników; okres obserwacji 180 dni (wyłącznie 48,1% pacjentów miało ocenę punktu końcowego przed zakończeniem badania – brakujące dane mogą powodować błąd systematyczny wyników); 39 pacjentów z grupy kontrolnej, w tym 35 przed 30. dniem od przeszczepu, przeszło na terapię defibrotynem z powodu rozwinięcia się VOD;
- zgonu z dowolnej przyczyny – RR=1,05; 95% CI: 0,56; 1,97; p=0,89; 360 uczestników; okres obserwacji 100 dni;
- zgonu spowodowanego VOD – RR=0,40; 95% CI: 0,13; 1,24; p=0,11; 360 uczestników; okres obserwacji 180 dni.

W publikacji Aziz 2017 podano, iż w badaniu Corbacioglu 2012 u pacjentów otrzymujących defibrotyd VOD miało łagodniejszy przebieg w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (p=0,034) i wiązało się z mniejszym ryzykiem niewydolności nerek.

Autorzy publikacji Cheuk 2015 wskazują, iż ograniczeniem badania Corbacioglu 2012 jest brak zaślepienia oraz duży odsetek pacjentów przerywających terapię. Jakość badania została uznana za niską. Zdaniem autorów badania Cheuk 2015 skuteczność defibrotynu w zapobieganiu VOD okazuje się być małą, a korzyść niepewna. Ponadto badanie mogło nie mieć wystarczającej mocy statystycznej potrzebnej do wykazania IS różnicy między grupami. Również autorzy publikacji Aziz 2017 zaznaczają, iż rola defibrotynu w profilaktyce VOD pozostaje niepewna, a analizy kosztów efektywności nie popierają stosowania defibrotynu u wszystkich pacjentów po przeszczepie HSCT. Zdaniem autorów przeglądu Aziz 2017 profilaktykę defibrotynem należy rozważyć u pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na VOD.

W trzecim przeglądzie systematycznym włączonym do raportu (Zhang 2012) oprócz abstraktu konferencyjnego z badania Corbacioglu 2012 przedstawiono wyniki dwóch badań obserwacyjnych: Qureshi 2008 (prospektywne, kohortowe z historyczną grupą kontrolną; 47 vs 56 pacjentów) oraz Gray 2008 (retrospektywny opis serii

przypadków; 92 pacjentów). W badaniu Qureshi 2008 w grupie stosującej defibrotyd VOD odnotowano u 4,3%, natomiast w grupie pacjentów nieprzyjmujących profilaktyki u 7,1%, w tym w grupie kontrolnej poważne VOD wystąpiło u 3,6%. W badaniu Gray 2008 częstość VOD wyniosła 6,5%, a poważnego VOD 1,1%.

Zdaniem autorów wszystkich przeglądów systematycznych niezbędne są dalsze, duże badania RCT w celu potwierdzenia uzyskanych wyników.

Bezpieczeństwo

Autorzy przeglądu Cheuk 2015 na podstawie wyników badania Corbacioglu 2012 oszacowali:

- IS większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na niekorzyść defibrotynu w porównaniu z brakiem profilaktyki (RR=18,79; 95% CI: 1,10; 320,45; p=0,04);
- brak IS różnicy między grupami pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oraz występowania krwotoku.

Autorzy publikacji Aziz 2017 wskazali, że defibrotyd był dobrze tolerowany przez pacjentów i że działania niepożądane stopnia 3-5 w badaniach występowały bardzo rzadko.

W ChPL Defitelio przedstawiono informację, że nie odnotowano działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) podczas stosowania defibrotynu. Natomiast do częstych działań niepożądanych ($> 1/1000$ do $< 1/100$) należą: koagulopatia, krwotok mózgowy, niedociśnienie, krwotok (jako zaburzenie naczyniowe), krwotok płucny, krwawienie z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego, wymioty, krwiomocz, krwotok w miejscu wprowadzania cewnika. W badaniu dotyczącym leczenia profilaktycznego produktem leczniczym Defitelio dawką 25 mg/kg masy ciała na dobę, częstość występowania jakichkolwiek krwawień była większa. Poza tym częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u dorosłych.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Na podstawie danych otrzymanych od NFZ oszacowano, że średnia liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem C47 (kod ICD10 podany w zleceniu MZ), którzy przeszli przeszczep auto-HSCT w latach 2015-2017 wynosi 26 osób rocznie, natomiast z rozpoznaniem C74.9 (kod ICD10 zgodny z kodem choroby wg Orphanet) wynosi 20 osób rocznie. Według opinii ekspertów liczba pacjentów pediatrycznych ze zwojakiem zarodkowym współczulnym wymagających profilaktyki VOD po auto-HSCT w ramach leczenia zwojaka zarodkowego współczulnego wynosi 30 osób rocznie.

Koszt 21-dni terapii (okres stosowania profilaktyki VOD) 1 pacjenta lekiem Defitelio dla płatnika publicznego, obliczony wg ceny podanej we wniosku MZ, wyniesie około [REDACTED]. Przy założeniu, że wszyscy pacjenci będą stosowali profilaktycznie Defitelio przez 21 dni, roczny koszt stosowania leku w populacji docelowej, w zależności od wielkości populacji docelowej (od 20 do 30 osób/ rok), wyniesie od [REDACTED].

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 18.12.2018 r., znak PLD.46434.5672.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 21.12.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 80 mg/ml

we wskazaniu: zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47).

W załączeniu do zlecenia wskazano, iż analizowana terapia ma być stosowana w ramach profilaktyki choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych chorujących na zwojaka zarodkowego współczulnego, poddawanych auto-HSCT.

Wskazanie rejestracyjne leku Defitelio obejmuje leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył (ang. Venooclusive 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).

Wskazanie „zwojak zarodkowy współczulny” określone w zleceniu MZ zgodnie z ChPL nie stanowi wskazania do stosowania defibrotynu. Wskazanie to zawęża jedynie populację wnioskowaną do pacjentów pediatrycznych cierpiących na dany typ nowotworu, u których występuje ryzyko rozwoju choroby zarostowej żył wątrobowych w wyniku przeprowadzenia auto-HSCT. Ponadto w zleceniu MZ wskazano, iż defibrotyd ma być stosowany w ramach profilaktyki choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów poddawanych auto-HSCT, tymczasem lek jest zarejestrowany w leczeniu tego schorzenia co oznacza, że zlecenie MZ dotyczy wskazania off-label.

W zleceniu MZ zwojak zarodkowy współczulny został opisany kodem ICD-10 C47 (nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego), natomiast zgodnie z danymi ze strony Orphanet zwojak zarodkowy współczulny ma kod ICD-10 C74.9 (nowotwory nadnerczy, nie określone). Wydaje się, iż analizowane wskazanie może być raportowane do NFZ zarówno pod kodem C47, jak i C74.9, ze względu na fakt, iż zwojak zarodkowy współczulny rozwija się z listewki nerwowej, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego. Powyższe rozpoznania zostały uwzględnione w analizie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Produkt leczniczy Defitelio podlegał ocenie Agencji w 2016 roku. Wniosek dotyczył objęcia refundacją leku Defitelio w ramach programu lekowego „Leczenie defibrotynem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10: K76.5)”. Oceniane wskazanie stanowiło wskazanie rejestracyjne. Postępowanie zawieszono po opublikowaniu AWA na stronie BIP AOTMiT, jednak przed wydaniem opinii Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTMiT.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10 C74.9 – w zleceniu MZ zwojak zarodkowy współczulny został opisany kodem ICD-10 C47, który odpowiada rozpoznaniu: Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego), inaczej określany jako neuroblastoma lub nerwiak zarodkowy/płodowy jest złośliwym nowotworem wieku dziecięcego, który objawia się obecnością guza lub masami guzowatymi w obrębie jamy brzusznej albo wokół rdzenia kręgowego, klatki piersiowej, szyi lub miednicy. W ramach terapii tego typu nowotworu stosuje się przeszczepienie komórek macierzystych, które stanowi czynnik ryzyka dla rozwoju choroby zarostowej żył wątroby.

Choroba zarostowa żył wątroby (ang. veno-occlusive disease, VOD) (ICD-10 K76.5), nazywana także zespołem niedrożności zatokowej wątroby (ang. sinusoidal obstruction syndrome, SOS), to potencjalnie zagrażające życiu, rzadkie powikłanie, polegające na stopniowym zarastaniu żył wątrobowych, występujące najczęściej po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT).

Etiologia i patogeneza

Zwojak zarodkowy współczulny jest nowotworem złośliwym, rozwijającym się z listewki nerwowej, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego. Nowotwór może rozwijać się wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Najczęstsze umiejscowienia ogniska pierwotnego to: okolica zaotrzewnowa jamy brzusznej (60–80%), tylne śródpiersie (15%), szyja (2–5%) i miednica (2–5%). Dotychczas nie poznano przyczyny rozwoju nowotworu.

Choroba zarostowa żył wątroby spowodowana jest uszkodzeniem sinusoidalnych komórek śródbłonka drobnych naczyń i zatok wątroby w 3. strefie zrazików, w okolicy dużych naczyń. VOD jest wynikiem bezpośredniego toksycznego uszkodzenia śródbłonka zatok wątrobowych, co powoduje powstanie nadciśnienia wrotnego, stanu miejscowej nadkrzepliwości i odkładania się fibryny. Zgodnie z hipotezą przedstawioną przez Mohty 2016 sinusoidalne komórki śródbłonka mogą być aktywowane i uszkodzone przez takie czynniki jak: chemioterapia, radioterapia, cytokiny wytwarzane przez uszkodzone tkanki, substancje wytwarzane przez mikroorganizmy, które ulegają translokacji w wyniku uszkodzenia barier śluzówki, leki stosowane podczas terapii i złożony proces przeszczepienia.

Do czynników ryzyka rozwoju VOD należą: obecna przed transplantacją choroba wątroby (WZW, hemosyderoza), mieloablacyjny allo-HCT (w szczególności kolejny) i wcześniejsze zastosowanie gemtuzumabu z ozogamycyną lub postępowanie przygotowawcze do przeszczepu (kondycjonowanie) z zastosowaniem busulfanu. Do czynników ryzyka rozwoju choroby należy również wiek pacjenta – częściej VOD rozwija się u dzieci. Według Dalle 2018 w populacji pediatrycznej, w której przeprowadza się wielokrotne, następujące po sobie przeszczepy autologiczne z powodu źle rokujących nowotworów, takich jak neuroblastoma w IV stadium zaawansowania lub inne wybrane nowotwory, istnieje poważne ryzyko rozwoju VOD.

Czasami do rozwoju VOD dochodzi już w trakcie postępowania przygotowawczego, jeszcze przed infuzją przeszczepu. Najczęściej rozpoznania choroby dokonuje się w pierwszych 3. tygodniach od przeszczepienia (około 16. dnia po transplantacji), aczkolwiek w przypadku dzieci u około 20–30% choroba rozwija się po > 3 tygodniach od przeszczepu. Wydłużenie się czasu od przeszczepienia do wystąpienia objawów VOD może być spowodowane zmniejszoną intensywnością i toksycznością leczenia i możliwością dokonania przeszczepienia od dawcy alternatywnego.

Epidemiologia

Zwojak zarodkowy współczulny to jeden z najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego – stanowi ok. 5-7% wszystkich nowotworów dziecięcych. Choroba dotyczy przede wszystkim małych dzieci. Średni wiek, w którym stawiane jest rozpoznanie, wynosi 2 lata, a 25% rozpoznań stwierdzane jest u dzieci poniżej 1. roku życia. Roczna zachorowalność na zwojaka zarodkowego współczulnego wynosi 6-11 / 1 mln dzieci w wieku 0-15 lat. Pięćdziesiąt procent guzów występuje przed 2 r.ż., a 90% przed 5 r.ż. W Polsce stwierdza się rocznie około 60-70 nowych zachorowań na ten nowotwór. Większość rozpoznań neuroblastomy stawianych jest w IV stopniu

zaawansowania choroby. W tym stopniu zaawansowania choroby w ramach terapii stosuje się przeszczep komórek krwiotwórczych, który stanowi czynnik ryzyka dla rozwoju VOD.

Choroba zarostowa żył wątroby jest chorobą rzadką, która częściej występuje w populacji pediatrycznej. Ocenia się, iż VOD rozwija się u około 20% dzieci, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych (w szczególnych przypadkach odsetek ten wzrasta do 60%). VOD występuje częściej u pacjentów po allo-HSCT poprzedzonym mieloablacyjnym schematem kondycjonowania (przygotowanie pacjenta do przeszczepu za pomocą chemio- i radioterapii) (od 10 do 60% w zależności od przyjętych kryteriów). Znacznie rzadziej dotyka ona pacjentów po allo-HSCT, u których przeprowadzono mniej intensywny schemat kondycjonowania, oraz u pacjentów po auto-HSCT (5–30% pacjentów).

Obraz kliniczny

Manifestacja kliniczna zwojaka zarodkowego współczulnego jest zróżnicowana w związku z wyjściową lokalizacją oraz z funkcją neuroendokrynną guza. U wielu dzieci występują objawy ogólnoustrojowe, takie jak: gorączka, utrata masy ciała, drażliwość, bóle brzucha, zmęczenie. Badanie przedmiotowe może ujawnić obecność twardej nieprzesuwalnej względem podłoża tkanki nieregularnego kształtu, która przekracza linię pośrodkową ciała. Guz zlokalizowany w śródpiersiu tylnym zwykle przebiega bezobjawowo. Zwojakowi zarodkowemu szyjnemu mogą towarzyszyć zespół Hornera (jednostronne opadnięcie powieki) lub różnobarwność tęczówek. W przypadku guzów położonych przyrdzeniowo mogą występować porażenie, niedowład oraz zaburzenia funkcji jelit i pęcherza moczowego.

Do objawów klinicznych VOD należą: bolesne powiększenie wątroby, zatrzymanie wody w ustroju z wodobrzuszem oraz żółtaczka (rzadko występująca u dzieci), która może nie występować w przypadku VOD, które rozwija się późno po HSCT.

Obecnie kryteria rozpoznania VOD u dorosłych i dzieci są takie same. Do 2018 roku stosowano dwa zestawy kryteriów klinicznych mających na celu ułatwienie postawienia rozpoznania VOD. Były to kryteria Seattle i Baltimore. Oceniają one obecność żółtaczki, zwiększonej masy ciała, powiększenia wątroby i wodobrzusza w ciągu pierwszych 3 tygodni od HSCT. Nie uwzględniają one jednak pojawienia się VOD po więcej niż 21 dniach od przeszczepu. Co więcej zastosowanie tych kryteriów diagnostycznych w przypadku pacjentów, u których występują jedynie obrzęki i przyrost masy ciała, jest problematyczne. Ponadto zastosowanie tych dwóch kryteriów wiązało się w badaniach z innymi odsetkami rozpoznań VOD u pacjentów. W meta-analizie przytoczonej w publikacji Mohty 2016 różnice te były znaczące, gdyż odsetek rozpoznań przy zastosowaniu kryteriów Seattle wynosił 17,3%, natomiast w przypadku zastosowania kryteriów Baltimore odsetek ten wynosił 9,6%.

Tabela 1. Kryteria Seattle i Baltimore – kryteria rozpoznania VOD za publikacją BCSH/BSBMT 2013*

Zmodyfikowane kryteria Seattle	Kryteria Baltimore
Dwa z poniższych kryteriów muszą być spełnione w okresie do 20 dni po przeszczepie	Poziom bilirubiny musi być > 34,2 µmol/l (2 mg/dL) w okresie do 21 dni po przeszczepie i muszą być spełnione dwa kryteria z poniższych
Bilirubina > 34,2 µmol/l (2 mg/dL)	Powiększenie wątroby
Powiększenie wątroby lub ból w prawym górnym kwadrancie brzucha	Wodobrzusze
Wzrost masy ciała (> 2% masy ciała sprzed transplantacji)	Wzrost masy ciała (> 5% masy ciała sprzed transplantacji)

*powyższe kryteria rozpoznania zostały zaprezentowane w niniejszym opracowaniu, pomimo braku ich aktualności, ze względu na fakt, iż były wykorzystywane w przeszłości w badaniach pierwotnych

W związku z faktem, iż istnieje wiele różnic pod względem częstości występowania, genetycznych predyspozycji, prezentacji klinicznej, zapobiegania i leczenia VOD w populacji dzieci i dorosłych European society for blood and marrow transplantation (EBMT) zaproponował osobne kryteria diagnostyczne i kryteria oceny ciężkości VOD w populacji pediatrycznej. W kryteriach tych co istotne nie ma ustalonego czasu diagnozy VOD od momentu przeprowadzenia przeszczepu.

Tabela 2. Kryteria EBMT – kryteria rozpoznania VOD w populacji pediatrycznej

Kryteria EBMT
<ul style="list-style-type: none"> Brak ograniczenia czasowego dla pojawienia się VOD <p>Obecność dwóch lub więcej niżej wymienionych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> niewyjaśniona trombocytopenia oporna na transfuzję; niewyjaśniony wzrost masy ciała w przeciągu 3 następujących po sobie dni, pomimo stosowania diuretyków lub wzrost masy ciała powyżej 45% masy wyjściowej;

Kryteria EBMT

- powiększenie wątroby (najlepiej potwierdzone w badaniu obrazowym) w stosunku do wielkości wyjściowej;
- wodobrzusze (najlepiej potwierdzone w badaniu obrazowym);
- wzrost poziomu bilirubiny od wartości początkowej w czasie 3 następujących po sobie dni lub poziom bilirubiny ≥ 2 mg/dL w okresie 72 h.

Rokowanie

W przypadku zwojaka zarodkowego współczulnego ok. 60% wszystkich dzieci może uzyskać wyleczenie. Wyleczalność niemowląt w 1., 2. i 3. stopniu zaawansowania bez amplifikacji genu N-Myc jest wyższa niż 90%, u dzieci starszych wynosi ok. 70%. Rokowanie w grupie wysokiego ryzyka jest nadal niepomyślne. Tylko ok. 1/3 dzieci z tej grupy uzyskuje długie przeżycie.

Choroba zarostowa żył wątroby niewymagająca leczenia uznawana jest za łagodną. Może ona trwać kilka tygodni. Przebieg ciężki charakteryzuje się natomiast obecnością niewydolności wielonarządowej i wysoką śmiertelnością (>80% pacjentów umiera). Ciężka VOD może trwać dłużej niż 100 dni po przeszczepie. Uważa się, że prawdopodobieństwo ciężkiej VOD jest zwiększone, jeśli przyrost masy ciała i żółtaczką występują wcześniej po przeszczepie lub jeśli przyrost masy ciała i wzrost poziomu bilirubiny są znaczące. Również obecność niewydolności wielonarządowej może stanowić marker ciężkości stanu pacjenta.

Brak jest jasnych kryteriów pozwalających na ocenę ciężkości stanu pacjentów pediatrycznych. Według publikacji EBMT 2018 pacjenci pediatryczni z VOD wysokiego ryzyka, w której występuje ryzyko niewydolności wielonarządowej mogą stanowić 30-60%.

Profilaktyka VOD

Według Szczeklik 2017 klasyczna terapia przeciwkrzepliwa i fibrynolityczna nie odznacza się dobrą skutecznością. W profilaktyce rozwoju VOD u chorych obciążonych dużym ryzykiem zaleca się stosowanie defibrotynu w dawce 6,25 mg/kg 4 x dz., ewentualnie w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym p.o. w dawce 12 mg/kg/d. W profilaktyce VOD stosuje się takie same dawki defibrotynu jak w przypadku leczenia.

Źródło: AWA OT.4351.15.2016, raport OT.422.7.2018, EBMT 2018, Szczeklik 2017, Dalle 2018, Mohty 2016, BCSH/BSBMT 2013

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Defitelio

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Defitelio (defibrotidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/ml, 10 fiolek po 2,5 ml, kod EAN 5909991185923
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	B01AX01 Inne leki przeciwzakrzepowe
Substancja czynna	Defibrotyd
Wnioskowane wskazanie	Zwojak zarodkowy współczulny (ICD10: C47)*
Dawkowanie	Zalecana dawka to 6,25 mg/kg masy ciała podawane co 6 godzin (25 mg/kg mc. na dobę).** Produkt leczniczy Defitelio należy podawać najkrócej przez 21 dni i leczenie należy kontynuować do ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkiej zarostowej choroby żył.
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	21 dni
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wykazano, że w warunkach in vitro defibrotyd wiąże się z różnymi miejscami wiązania na śródbłonku naczyń krwionośnych, które uczestniczą w procesach kontrolujących czynność komórek, i inicjuje reakcje sprzyjające ochronie aktywowanych komórek śródbłonka. Wykazano także, że defibrotyd zapobiega apoptozie komórek śródbłonka indukowanej przez fludarabinę, ale jednocześnie nie wpływa na przeciwbiałaczkowe działanie tego leku. Defibrotyd hamuje ekspresję heparanazy, przyczyniając się do zachowania integralności macierzy pozakomórkowej, a tym samym również homeostazy tkanek. Zakłada się, że te działania mają na celu ochronę komórek śródbłonka. Wykazano też, że w warunkach in vitro defibrotyd nasila czynność tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. tissue-type plasminogen activator, t-PA) i zmniejsza aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (ang. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), w wyniku czego dochodzi do osłabienia aktywności prokoagulantu oraz zwiększenia potencjału fibrynolitycznego komórek śródbłonka. Wykazano również, że defibrotyd wykazuje się słabą aktywnością profibrynolityczną in vitro. Patofizjologia zarostowej choroby żył jest wieloczynnikowa i złożona. Decydujące znaczenie w patofizjologii tej choroby mają takie czynniki, jak uszkodzenie komórek śródbłonka oraz wzmożona aktywność prozakrzepowa z jednoczesnym zmniejszeniem aktywności fibrynolitycznej. Mechanizm działania defibrotynu nie został w pełni wyjaśniony, jednak dane z badań in vitro potwierdzają rolę defibrotynu w procesach ochrony komórek śródbłonka, jak i jego znaczenie dla przywrócenia równowagi między aktywnością zakrzepową i fibrynolityczną. Nie określono jednak farmakodynamicznego działania defibrotynu w warunkach in vivo.

Źródło: ChPL Defitelio, zlecenie MZ

*zgodnie z załącznikiem do zlecenia MZ lek Defitelio ma być stosowany w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów pediatrycznych, u którego przeprowadzono auto-HSCT w ramach terapii zwojaka zarodkowego

**dawkowanie z ChPL dotyczące leczenia ciężkiej postaci zarostowej choroby żył występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, jednakże jest ono takie samo jak podane w zleceniu MZ (4 x 6,25 mg/kg)

W ChPL podano również, iż produkt leczniczy Defitelio powinien przepisywać i podawać pacjentom lekarz specjalista mający doświadczenie w diagnostyce i leczeniu powikłań po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny produktu leczniczego Defitelio

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 18 października 2013 r, EMA*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.

Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie.**

Źródło: ChPL Defitelio

*Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 (konieczność utworzenia przed wprowadzeniem produktu na rynek rejestru pacjentów w celu zbadania długoterminowego bezpieczeństwa, skutków zdrowotnych oraz sposobów utylizacji defibrotynu podczas normalnego stosowania)

**produkt oznaczony przez EMA symbolem ▼ – podlega dodatkowemu monitorowaniu

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

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.

Profesor Jan Styczyński oraz profesor Beata Zalewska-Szewczyk w przesłanej opinii wskazali stan pacjenta przed leczeniem wnioskowaną technologią i po zastosowaniu wnioskowanej technologii, co zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan		Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej		Prof. dr hab. Beata Zalewska-Szewczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	z		X		X
	Jakieś problemy z chodzeniem	z				
	Brak możliwości chodzenia		X		X	
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	z		X		X
	Jakieś problemy z samoopieką	z				
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		X		X	
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	z		X		X
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	z				
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności		X		X	
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu			X		X
	Umiarkowany ból lub dyskomfort					
	Krańcowy ból lub dyskomfort		X		X	
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	i		X		X
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	i				
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		X		X	

Zdaniem prof. Styczyńskiego *pełnoobjawowa choroba zarostowa żył wątrobowych po auto-HSCT jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu i prowadzi do zgonu pacjenta z towarzyszącymi ciężkimi objawami chorobowymi. Profilaktyka jest chyba jedyną możliwością postępowania terapeutycznego wobec tego powikłania.*

W opinii prof. Zalewskiej-Szewczyk *VOD/SOS, występująca głównie u pacjentów poddawanych przeszczepieniu szpiku kostnego/krwiotwórczych komórek progenitorowych (ale nie wyłącznie), jest związana z dużym ryzykiem niewydolności wielonarządowej (w tym niewydolność wątroby, nerek, płuc, wodobrzusze; 15 – 20% pacjentów). Ponadto VOD/SOS w zdecydowany sposób pogarsza rokowanie i wiąże się z wysoką śmiertelnością 35 – 41% ogółem, a w przypadku rozwinięcia się niewydolności narządowej śmiertelność VOD/SOS sięga 56 – 85% pacjentów.*

Skutki następstw choroby wskazane przez ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Beata Zalewska-Szewczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon		X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji			
Niezdolność do pracy			
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba			X
Obniżenie jakości życia			X

Zdaniem prof. Styczyńskiego *defibrotyd redukuje ryzyko wystąpienia choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT z 20% na 12%, czyli zmniejsza ryzyko dwukrotnie.*

Prof. Zalewska-Szewczyk na podstawie analizy piśmiennictwa oraz własnych doświadczeń z zastosowania defibrotynu u pacjentów z VOD/SOS po chemioterapii niezwiązanej z przeszczepieniem szpiku uważa, że *lek charakteryzuje wysoka skuteczność, a także dobry profil bezpieczeństwa. Ponadto zdaniem ekspertki biorąc pod uwagę niezwykle ciężkie powikłania VOD/SOS, w tym przede wszystkim niewydolność wielonarządową, lek ten powinien być refundowany nie tylko u pacjentów ze zwojakiem zarodkowym współczulnym, ale także u innych pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu szpiku/progenitorowych komórek krwiotwórczych, u których rozwinął się VOD/SOS, w szczególności pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka, jak zastosowanie kondycjonowania BUMEL, niska masa ciała, wiek niemowlęcy. Ekspertka wskazała, że w jej opinii lek będzie stosowany w pierwszym rzędzie w leczeniu VOD/SOS, a w niektórych przypadkach jest uzasadnione zastosowanie defibrotynu również w profilaktyce. Dotyczy to pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia VOD/SOS (kondycjonowanie BUMEL, niemowlęta, niska masa ciała) także w kolejnym incydencie VOD.*

Istotność wnioskowanej technologii medycznej wskazaną przez ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Beata Zalewska-Szewczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia			X
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		X	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		X	

¹Wg Ustawy o świadczeniach

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania defibrotynu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD/SOS) występującej po auto-HSCT u pacjentów ze zwojakiem zarodkowym współczulnym, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.12.2018 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji (uwzględniając jedynie słowa kluczowe dotyczące choroby zarostowej żył wątroby) i interwencji łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji badań dokonało dwóch analityków.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci po auto-HSCT wykonanym w ramach terapii zwojaka zarodkowego współczulnego, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju choroby zarostowej żył wątroby

Interwencja: defibrotyd

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania defibrotynu w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania kliniczne nierandomizowane lub jednoramienne; badania obserwacyjne najwyższej jakości. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, badania z dostępnymi wynikami.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dotyczące analizowanej populacji, tj: populacji pacjentów ze zwojakiem zarodkowym współczulnym, którzy poddawani są auto-HSCT.

Odnaleziono natomiast 3 badania wtórne: Aziz 2017, Cheuk 2015 oraz Zhang 2012. Celem badania Aziz 2017 była ocena parametrów farmakologicznych oraz skuteczności i bezpieczeństwa defibrotynu stosowanego w profilaktyce i leczeniu VOD u pacjentów po HCT. Celem badania Cheuk 2015 była ocena efektywności klinicznej różnych terapii stosowanych w profilaktyce VOD u osób poddawanych HSCT. Natomiast celem badania Zhang 2012 była ocena efektywności klinicznej i praktycznej stosowania defibrotynu w zapobieganiu VOD po HSCT. We wszystkich odnalezionych badaniach wtórnych przedstawiono wyniki badań pierwotnych, w których stosowano defibrotyd w ramach profilaktyki VOD u pacjentów pediatrycznych poddawanych auto-HCT.

6.2.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Jakość odnalezionych badań wtórnych oceniono w skali AMSTAR.

Badanie Aziz 2017 stanowił przegląd bardzo niskiej jakości. Uzyskał on 4 punkty na 16 możliwych w skali AMSTAR. Punkty zostały odjęte głównie z powodu braku metaanalizy, ale również z powodu braku przeprowadzonej oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach czy też podania szczegółowej strategii wyszukiwania badań. Ponadto punktację obniżono ze względu na brak informacji na temat wykluczonych badań i powodów wykluczenia oraz informacji na temat finansowania poszczególnych badań.

Przegląd systematyczny Cheuk 2015 uzyskał 15/16 punktów w skali AMSTAR i jest badaniem wysokiej jakości. Punktu nie przyznano za brak szczegółowego odniesienia się do wpływu ryzyka popełnienia błędu systematycznego w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy. Obniżenie jakości w tym punkcie nie przekłada się na wiarygodność przedstawionych danych dla defibrotynu, ponieważ w odnalezionym przeglądzie zawarto tylko jedno badanie dotyczące profilaktycznego stosowania tego produktu.

Przegląd Zhang 2012 stanowił przegląd niskiej jakości. Uzyskał on jedynie 7 punktów w skali AMSTAR. Punkty zostały odjęte głównie z powodu braku przeprowadzonej oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach i jego wpływu na wyniki metaanalizy. Punktację obniżono również ze względu na brak informacji na temat wykluczonych badań i powodów wykluczenia oraz informacji na temat finansowania poszczególnych badań.

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań w pełni odnoszących się do zdefiniowanej w zleceniu MZ populacji (pacjenci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym poddawani auto-HSCT),
- jedno badanie wtórne zakwalifikowane do przeglądu nie zostało zdefiniowane przez jego autorów jako przegląd systematyczny, jednakże biorąc pod uwagę źródła wyszukiwania badań, opis haseł użytych podczas wyszukiwania, a także to że badanie Aziz 2017 ma więcej niż jednego autora zostało ono włączone do niniejszej analizy klinicznej;
- w odnalezionych badaniach wtórnych autorzy przedstawili wyniki wyłącznie jednego RCT (Corbacioglu 2010 – abstrakt konferencyjny; Corbacioglu 2012 – publikacja pełnotekstowa); jest to jedyne RCT dotyczące stosowania defibrotynu w profilaktyce zarostowej choroby żył wątroby. Powyższe badanie RCT przeprowadzono metodą otwartą i w ramach publikacji Cheuk 2015 jego jakość została znana za niską;
- populacja w badaniach pierwotnych opisanych w odnalezionych badaniach wtórnych nie w pełni odpowiada problemowi zdrowotnemu przedstawionemu w zleceniu MZ. W badaniach pierwotnych populację stanowili zarówno pacjenci po przeszczepie autogenicznym jak i allogenicznym;
- w badaniach pierwotnych opisanych w odnalezionych badaniach wtórnych dawka defibrotynu jak i moment rozpoczęcia profilaktyki oraz długość jej trwania były różne w zależności od badania oraz różniły się od podanych w zleceniu MZ. Zgodnie ze zleceniem MZ Defitelio ma być stosowany w dawce 6,25 mg/kg 4 razy dziennie przez 21 dni. W badaniu RCT Corbacioglu 2012 czas stosowania defibrotynu wynosił 30 dni od dnia, w którym pacjenci zaczęli przyjmować leczenie kondycjonujące przed przeszczepem a dawka była zgodna z dawką ze zlecenia. W badaniach obserwacyjnych Qureshi 2008 i Gray 2008 opisanych w przeglądzie Zhang 2012 dawka defibrotynu wynosiła 20 mg/kg/dobę (w dawkach podzielonych) stosowana od dnia przeszczepu do 28 dnia po przeszczepie.

Ponadto jak wspomniano w rozdziale 4.1 różne kryteria diagnostyczne VOD mogą dawać inne odsetki rozpoznania tego schorzenia. We wszystkich badaniach pierwotnych opisanych w badaniach wtórnych stosowano inne kryteria rozpoznania VOD. W badaniach Corbacioglu 2012 i Qureshi 2008 wykorzystano zmodyfikowane kryteria Seattle, natomiast w badaniu Gray 2008 wykorzystano kryteria Baltimore. W badaniu Corbacioglu 2012, w porównaniu ze standardowymi kryteriami Seattle zmieniono, iż niewyjaśniony wzrost masy ciała musiał wynosić więcej niż 5% wartości podstawowej (2% w wersji standardowej). Natomiast w badaniu Qureshi 2008, przyjęto, iż wzrost masy ciała >2% musiał być spowodowany wodobrzuszem (w wersji standardowej nie wskazano na przyczynę wzrostu masy ciała). Istnieje ryzyko, iż w przypadku zastosowania jednolitych kryteriów diagnostycznych VOD w powyższych badaniach możliwe byłoby uzyskanie innych odsetków pacjentów z rozpoznaniem VOD.

6.2.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki badań dotyczących profilaktycznego stosowania defibrotynu w zarostowej chorobie żył wątroby na podstawie przeglądów: Aziz 2017, Cheuk 2015 i Zhang 2012, dla pacjentów <18 roku życia.

Tabela 8. Wyniki przeglądów systematycznych dotyczących defibrotynu w profilaktyce zarostowej choroby żył wątroby (VOD)

Źródło	Metodyka	Wyniki
Aziz 2017 <i>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</i> <i>Konflikt</i>	Metodyka: Przegląd literatury. Cel opracowania: Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania defibrotynu oraz jego farmakologii, mechanizmu	Badanie Corbacioglu 2012 Randomizowane badanie kliniczne, wieloośrodkowe (28 ośrodków w Europie), fazy 3, przeprowadzone metodą otwartą. Populację stanowili pacjenci <18 roku życia (356 pacjentów), poddani nieablacyjnemu auto- lub allo-HCT z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka VOD/SOS. Pacjenci z grupy eksperymentalnej otrzymywali profilaktycznie defibrotyn w dawce 25 mg/kg/dobę (6,25 mg/kg m.c. 4 razy dziennie), od pierwszego dnia zastosowania schematu kondycjonującego do 30 dnia po przeszczepie lub do wypisaniu ze szpitala przy trwającej co najmniej 14 dni

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p><i>interesów: autorzy nie zdeklarowali potencjalnego konfliktu interesów.</i></p>	<p>działania, farmakokinetyki, interakcji między lekami, dawkowania, kosztów i miejsca w terapii.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (data: sierpień 2017), inne źródła danych: referencje odnalezionych badań klinicznych, artykuły przeglądowe, abstrakty konferencyjne, strona internetowa producenta leku i etykiety produktu, strona internetowa FDA i clinicaltrials.gov.</p> <p>Włączone badanie dotyczące stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD u dzieci po auto-HSCT: Corbacioglu 2012 – RCT wielośrodkowe.</p>	<p>terapii. Pacjenci w grupie kontrolnej nie otrzymywali dedykowanego leczenia (brak profilaktyki). Wszyscy pacjenci mogli otrzymywać dodatkowo profilaktykę ursodiolową i leczenie defibrotynem w przypadku rozwinięcia się VOD.</p> <p>Pierwszorządowy punkt końcowy: częstość występowania VOD/SOS do 30. dnia po przeszczepie;</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowanie GVHD do 100. dnia i do 180. dnia po przeszczepie; - niewydolność wielonarządowa do 100. dnia; - śmierć do 100. dnia; - zdarzenia niepożądane. <p><u>Skuteczność odnotowana w badaniu:</u></p> <p>Do 30. dnia po przeszczepie VOD rozwinęło się u 12% pacjentów z grupy przyjmującej defibrotyn vs. 20% pacjentów z grupy kontrolnej (p=0,0488). U pacjentów otrzymujących defibrotyn VOD miało łagodniejszy przebieg (i wiązało się z mniejszym ryzykiem niewydolności nerek) w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (p=0,034).</p> <p>Nie odnotowano różnicy w wartości OS pomiędzy grupami oraz w ryzyku zgonu z powodu VOD, najprawdopodobniej dlatego, że gdy u pacjentów z grupy kontrolnej rozwinęło się VOD, przechodzili oni do grupy defibrotynu.</p> <p>Głównym ograniczeniem badania było przejście 35 pacjentów z grupy kontrolnej do grupy stosujących defibrotyn z powodu nowo zdiagnozowanego VOD przed 30 dniem od przeszczepu.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Defibrotyn był dobrze tolerowany przez pacjentów. Działania niepożądane stopnia 3-5 występowały bardzo rzadko. (Autorzy nie przedstawili szczegółowych danych o bezpieczeństwie defibrotynu z badania Corbacioglu 2012).</p> <p>Komentarz autorów przeglądu:</p> <p>Defibrotyn jest jedynym zarejestrowanym lekiem w Stanach Zjednoczonych w leczeniu dorosłych i dzieci z zarostową chorobą żył wątroby oraz z dysfunkcją nerek i płuc w wyniku HSCT.</p> <p>Rola defibrotynu w profilaktyce VOD pozostaje niepewna. Wytyczne BCSH/BSBMT zalecają profilaktykę defibrotynem zarówno u dzieci, jak i u pacjentów dorosłych po przeszczepie HCT obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia VOD. Chociaż istnieją dowody popierające tę strategię to wyniki analiz kosztowo-efektywnych nie popierają jego stosowania u wszystkich pacjentów po przeszczepie HSCT. Ponadto ani optymalna dawka, moment rozpoczęcia profilaktyki ani długość jej trwania nie zostały jeszcze ustalone, a badania nad tymi danymi wciąż trwają. Do tego czasu strata ryzyka może pomóc w ustaleniu, którzy pacjenci najbardziej skorzystają z profilaktycznego stosowania defibrotynem. Profilaktykę defibrotynem należy rozważyć u pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na VOD.</p>
<p>Cheuk 2015 (przegląd Cochrane Collaboration)</p> <p><i>Źródło finansowania: The University of Hong Kong, Hong Kong.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: zgodnie z polityką Cochrane Collaboration twórcy przeglądów systematycznych, nie mogą mieć konfliktu interesów</i></p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury</p> <p>Cel opracowania: Ocena wpływu stosowania różnych profilaktycznych terapii na częstość występowania zarostowej choroby żył wątroby (VOD), u pacjentów po HSCT.</p> <p>Przeszukane bazy: CENTRAL, Medline, EMBASE, materiały konferencyjne trzech międzynarodowych stowarzyszeń hematologiczno-onkologicznych i dwa rejestry badań (data: styczeń 2015 r.)</p> <p>Kwalifikowane badania: Randomizowane badania kliniczne porównujące profilaktykę VOD z placebo lub brakiem profilaktyki, lub badania porównujące różne terapie stosowane w profilaktyce VOD, w populacji</p>	<p>Defibrotyn vs brak profilaktyki</p> <p><u>Skuteczność profilaktyki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania VOD (okres obserwacji 180 dni): <ul style="list-style-type: none"> ○ W badaniu wykazano, że w grupie kontrolnej, w której nie stosowano żadnej profilaktyki, VOD występowało częściej (19,6%) niż w grupie przyjmujących defibrotyn (12,2%), jednakże nie wykazano istotnej statystycznie (IS) różnicy między grupami; (RR=0,62; 95%CI: 0,38; 1,02; p=0,06, jedno badanie, 360 uczestników, niska jakość dowodów)*; <p>*omówienie wyników IS znajduje się w komentarzu autorów przeglądu opisanym poniżej;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ W badaniu nie wykazano IS różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania VOD u niemowląt i dzieci: (RR=0,70; 95%CI: 0,41; 1,19; p=0,19; jedno badanie, 75,8% wszystkich uczestników), podobnie u młodzieży: (RR=0,35; 95% CI: 0,10; 1,22; p=0,10; jedno badanie, 23,1% wszystkich uczestników); ○ W badaniu nie wykazano IS różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania VOD u pacjentów z osteopetrozą (RR=0,21; 95% CI: 0,03; 1,43; p=0,11, jedno badanie, 3,6% wszystkich uczestników), podobnie w grupie pacjentów bez osteopetrozy: (RR=0,67; 95%CI: 0,40; 1,11; p=0,12, jedno badanie, 95,3% wszystkich uczestników); ○ W badaniu nie wykazano IS różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania VOD u pacjentów po przeszczepie autologicznym: (RR=0,73; 95%CI: 0,30; 1,77; p=0,43, jedno badanie, 30% wszystkich

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p>pacjentów po HSCT.</p> <p>Włączone badanie dotyczące stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD u pacjentów po auto-HSCT:</p> <p>Corbacioglu 2012 – randomizowane badanie kliniczne, w którym porównano zastosowanie defibrotynu z brakiem profilaktyki u dzieci i młodzieży (<18 lat).</p>	<p>uczestników);</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nie ma żadnych dowodów na różnice w efekcie działania defibrotynu pomiędzy grupami o różnym wieku pacjentów ($I^2=0\%$; Chi^2 test $p=0,32$), pomiędzy grupami z lub bez osteopetrozy ($I^2=21,5\%$; Chi^2 test $p=0,26$). • OS (okres obserwacji 180 dni): <ul style="list-style-type: none"> ○ Brak IS różnicy między grupami pod względem przeżycia całkowitego (HR=1,04; 95% CI: 0,54; 2,02; $p=0,90$, jedno badanie, 98,9% wszystkich uczestników, niska jakość dowodów); <p>Wielu uczestników miało krótki okres obserwacji. Wyłącznie 48,1% pacjentów miało ocenę punktu końcowego przed zakończeniem obserwacji, czyli po 180 dniach od przeszczepu. Brakujące dane mogą powodować błąd systematyczny (ang. bias) ostatecznych wyników.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność z dowolnej przyczyny (okres obserwacji 100 dni): <ul style="list-style-type: none"> ○ Brak IS różnicy między grupami (RR=1,05; 95% CI: 0,56; 1,97; $p=0,89$, jedno badanie, 360 uczestników); <p>Jeden uczestnik z grupy kontrolnej i trzech uczestników z grupy stosującej defibrotyn zrezygnowali z badania, w związku z tym założono, że przeżyli.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność spowodowana VOD (okres obserwacji 180 dni): <ul style="list-style-type: none"> ○ Brak IS różnicy między grupami (RR=0,40; 95% CI: 0,13; 1,24; $p=0,11$, jedno badanie, 360 uczestników); <p>Jeden uczestnik z grupy kontrolnej i trzech uczestników z grupy stosującej defibrotyn zrezygnowali z badania, w związku z tym założono, że przeżyli.</p> <p><u>Bezpieczeństwo (okres obserwacji 180 dni):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane ogółem – RR=18,79; 95% CI: 1,10; 320,45; $p=0,04$, (jedno badanie, 360 uczestników). W badaniu wykazano IS różnicę w częstości występowania zdarzeń niepożądanych na niekorzyść defibrotynu w porównaniu z brakiem profilaktyki. W badaniu tym u pacjentów otrzymujących defibrotyn odnotowywano koagulopatię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, krwotok i mikroangiopatię. • Poważne zdarzenia niepożądane – RR=6,92; 95% CI: 0,36; 133,07; $p=0,20$; (jedno badanie, 360 uczestników). W badaniu nie wykazano IS różnicy w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych; • Występowanie krwotoku - (RR=1,04; 95% CI: 0,70; 1,55; $p=0,84$; jedno badanie, 360 uczestników). W badaniu nie wykazano IS różnicy w częstości występowania krwotoku. <p><u>Ocena jakości badania</u></p> <p>Badanie Corbacioglu 2012 przeprowadzono w 28 ośrodkach w Europie. Do badania włączano jedynie dzieci (0-18 lat), ze złośliwymi i niezłośliwymi nowotworami, zarówno biorców przeszczepów allogenicznym jak i autologicznym. Defibrotyn podawano w dawce 6,25 mg/kg co sześć godzin od momentu przeszczepu do 30 dnia po przeszczepie. W grupie kontrolnej nie stosowano żadnej profilaktyki. Ze względu na brak zaślepienia badania oraz duży odsetek pacjentów przerywających terapię ryzyko popełnienia błędu systematycznego w 3 z 6 domen narzędzia oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego zostało uznane za wysokie. Ponadto badanie było współfinansowane przez firmę Gentium SpA, czyli producenta leku Defitelio.</p> <p>Komentarz autorów przeglądu:</p> <p>Istnieją pewne rozbieżności w analizie i interpretacji wyników pomiędzy publikacją z opisanego badania a wnioskami autorów przeglądu systematycznego. Metoda analityczna użyta przez autorów badania ang. competing risk analysis użyta dla skumulowanej częstości występowania VOD wykazała graniczną IS różnicę pomiędzy grupami (bezwzględna różnica ryzyka między grupami wyniosła 7,7% na korzyść grupy stosującej defibrotyn; $p=0,048$). Autorzy w publikacji z badania raportowali również statystycznie nieistotny wynik dla tego punktu końcowego obliczony za pomocą testu log rank ($p=0,05$). Warto zauważyć, że autorzy badania wykluczyli z analizy 4 zrandomizowanych pacjentów, i dlatego nie przeprowadzili analizy dla populacji ITT (intention-to-treat). Analiza autorów przeglądu systematycznego przy założeniu, że u 4 wykluczonych pacjentów nie rozwinęła się VOD nie dostarczyła dowodów na istnienie różnicy między grupami (częstość występowania VOD w grupie stosującej defibrotyn 12,2%, a w grupie kontrolnej 19,6%). Skuteczność defibrotynu w zapobieganiu VOD okazuje się być mała, a korzyść niepewna. Badanie może mieć niewystarczającą moc statystyczną potrzebną do wykazania IS różnicy między grupami. Potrzebne są dalsze badania w celu udowodnienia skuteczności defibrotynu w profilaktyce zarostowej choroby żył wątroby. Zdaniem autorów przeglądu nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD.</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki
		<p>Autorzy przeglądu odnieśli się również do przeglądu systematycznego Zhang 2012 dotyczącego profilaktycznego stosowania defibrotynu u pacjentów poddanych HSCT. Do przeglądu Zhang 2012 włączono badanie Corbacioglu 2010 – abstrakt konferencyjny z badania Corbacioglu 2012, 4 badania kohortowe oraz 8 serii przypadków. Autorzy Zhang 2012 wykazali, że ogólna średnia częstość występowania VOD u pacjentów otrzymujących defibrotyd była IS niższa w porównaniu z pacjentami, którzy tego leku nie przyjmowali (4,7% versus 13,7%, RR=0,47; 95%CI: 0,31; 0,73; p=0,0006, 5 badań). Autorzy przeglądu Cheuk 2015 wskazali, że w publikacji Zhang 2012 przedstawiono podobne uwagi dotyczące słabej jakości metodologicznej danych, co uniemożliwia sformułowanie ogólnych wniosków oraz że niezbędne jest przeprowadzenie dużych badań RCT w celu potwierdzenia uzyskanych wyników.</p>
<p>Zhang 2012 Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów: autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów.</p>	<p>Metodyka: Przeгляд systematyczny literatury z metaanalizą danych. Cel opracowania: Przeгляд systematyczny dowodów dotyczących stosowania defibrotynu w profilaktyce zarostowej choroby żył wątroby u pacjentów po HSCT. Przeszukane bazy: PubMed, CCTR (wcześniejszy Cochrane Controlled Trials Register), ProQuest-Medical Evidence Matters, SCI-EXPANDED, ponadto korzystano z materiałów konferencyjnych i konsultacji lekarskich. Autorzy również przeszukali referencje ze wszystkich powiązanych artykułów. Kwalifikowane badania: Kliniczne badania kontrolowane lub serie przypadków z udziałem pacjentów, którzy stosowali defibrotyd w profilaktyce VOD po HSCT i raportujące częstość występowania VOD. Włączone badania: Jedno randomizowane badanie kliniczne, 4 badania kohortowe oraz 8 serii przypadków. Włączone badania dotyczące stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD u dzieci po auto-HSCT: Spośród włączonych do przeglądu badań trzy z nich dotyczyły profilaktycznego stosowania defibrotynu w zapobieganiu VOD po auto- lub auto- i allo-HSCT u pacjentów poniżej 18 roku życia (Corbacioglu 2010 - RCT, Qureshi 2008 – prospektywne badanie kohortowe, Gray 2008 – retrospektywna seria przypadków).</p>	<p>• Badanie Corbacioglu 2010 (abstrakt konferencyjny) Randomizowane badanie kontrolowane, w którym badaną populację (356 pacjentów) stanowiły dzieci i młodzież <18 roku życia (mediana wieku: 4,8 lat) o wysokim ryzyku zachorowania na VOD. 68% populacji poddanych zostało allo-HSCT, a 31% auto-HSCT. Interwencję badaną stanowił defibrotyd w dawce 25 mg/kg/dobę, od dnia przeszczepu do 30 dnia po przeszczepie, w profilaktyce zarostowej choroby żył wątroby. W grupie kontrolnej nie zastosowano profilaktyki. <u>Skuteczność profilaktyki:</u> Częstość występowania poważnego VOD: dane niedostępne; Częstość występowania VOD: - w grupie przyjmującej defibrotyd: 22/180 (12%); - w grupie kontrolnej: 35/176 (20%). Ryzyko wystąpienia VOD po zastosowaniu profilaktycznie defibrotynu zmniejszyło się o 40% (RR=0,61; 95%CI: 0,38;1,00, p=0,054). <u>Bezpieczeństwo:</u> - w grupie przyjmującej defibrotyd krwotok wystąpił u 9 osób, - w grupie kontrolnej krwotok wystąpił u 21 osób. • Badanie Qureshi 2008 Prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną, w którym badaną populacją były dzieci (103 pacjentów) po allo-HSCT lub auto-HSCT. Interwencja - defibrotyd w dawce 20 mg/kg/dobę od dnia przeszczepu do 28 dnia po przeszczepie w profilaktyce zarostowej choroby żył wątroby. Grupę kontrolną stanowili pacjenci nieprzyjmujący profilaktycznie defibrotynu, lub jeśli pacjenci byli obciążeni wysokim ryzykiem zachorowania na VOD, w ramach profilaktyki podawano kwas ursodeoksycholowy i tinzaparyna. <u>Skuteczność profilaktyki:</u> Częstość występowania poważnego VOD: - w grupie przyjmującej defibrotyd: 0/47; - w grupie kontrolnej: 2/56 (3,6%). Częstość występowania VOD: - w grupie przyjmującej defibrotyd: 2/47 (4,3%); - w grupie kontrolnej: 4/56 (7,1%). <u>Bezpieczeństwo:</u> Nie zarejestrowano żadnych zdarzeń niepożądanych. • Badanie Gray 2008 (abstrakt konferencyjny) Retrospektywny opis serii przypadków, w którym badaną populacją (92 pacjentów) były dzieci po allo-HSCT (46 pacjentów) lub auto-HSCT (46 pacjentów) otrzymujące defibrotyd w dawce 20 mg/kg/dobę od dnia przeszczepu do 28 dnia po przeszczepie, w profilaktyce zarostowej choroby żył wątroby. <u>Skuteczność profilaktyki:</u> Częstość występowania poważnego VOD: 1/92 pacjentów (1,1%); Częstość występowania VOD: 6/92 (6,5%). <u>Bezpieczeństwo:</u> Brak powikłań krwotocznych. Komentarz autorów przeglądu: W celu poprawy wyników niezbędne są dalsze badania, w szczególności większe i dobrze zaprojektowane RCT dotyczące profilaktyki VOD z zastosowaniem defibrotynu u pacjentów objętych wysokim ryzykiem zachorowania.</p>

Skróty: VOD – choroba wenookluzyjna wątroby (ang. veno-occlusive disease), HCT – transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic cell transplantation), SOS – zespół niedrożności zatok wątrobowych (ang. sinusoidal obstruction syndrome), RCT – randomizowane kliniczne badanie kontrolowane (ang. randomized controlled trial), GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), CENTRAL – Cochrane Central Register of Controlled Trials, HSCT – transplantacja komórek krwiotwórczych macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)

6.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione w ChPL:

- w ciągu 24 godzin od momentu podania Defitelio nie zaleca się stosowania innych leków, które mogłyby zwiększyć ryzyko wystąpienia krwotoku;
- konieczne jest staranne monitorowanie w przypadku stosowania leków przeciwzakrzepowych lub zaburzających agregację płytek krwi (np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Defitelio podczas stosowania takich leków;
- nie zaleca się stosowania leku Defitelio u pacjentów, u których występuje znaczące klinicznie, ostre krwawienie wymagające przetoczenia krwi lub u których dojdzie do takiego krwawienia;
- nie zaleca się stosowania leku Defitelio u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie;
- nie zaleca się stosowania produktu Defitelio u dzieci w wieku poniżej jednego miesiąca. Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Defitelio u dzieci w wieku poniżej jednego miesiąca.

Działania niepożądane wymienione w ChPL:

Żadne z działań niepożądanych defibrotynu nie zostało określone jako występujące bardzo często ($\geq 1/10$). Wymienione częste ($> 1/1000$ do $< 1/100$) działania niepożądane to: koagulopatia, krwotok mózgowy, niedociśnienie, krwotok (jako zaburzenie naczyniowe), krwotok płucny, krwawienie z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego, wymioty, krwimocz, krwotok w miejscu wprowadzania cewnika.

U dzieci i młodzieży, w przypadku stosowania produktu w dawkach przekraczających zalecaną dawkę 25 mg/kg masy ciała na dobę, odsetek osób, u których występowały krwawienia był wyższy. W badaniu dotyczącym leczenia profilaktycznego produktem leczniczym Defitelio dawką 25 mg/kg masy ciała na dobę, częstość występowania jakichkolwiek krwawień była większa. Nie stwierdzono żadnej różnicy w częstości występowania ciężkich krwawień ani krwawień prowadzących do zgonu. Poza tym częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u dorosłych. Nie są wskazane żadne specjalne środki ostrożności.

WHO

W bazie VigiBase najczęściej zgłaszanymi podejrzanymi działaniami niepożądanymi dla leku Defitelio były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (312), w tym najczęściej zgon (174/312), choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (157), w tym najczęściej śródmiąższowa choroba płuc (35/157), zaburzenia nerek i dróg moczowych (116), w tym najczęściej niewydolność nerek (73/116) oraz infekcje i zarażenia (103), w tym najczęściej wstrząs septyczny (22/103).

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/>, dostęp 27.12.2018 r.

EMA

Analitycy Agencji odnaleźli dokument ze spotkania PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), które odbyło się w dniach 9-12 kwietnia 2018 r. Na ww. spotkaniu poruszono kwestię aktualizacji planu zarządzania ryzykiem (RMP) (wersja 4.0) w celu zmiany klasyfikacji nieinterwencyjnego badania porejestracyjnego dotyczącego bezpieczeństwa z 2 kategorii klasyfikacji (obowiązek wykonania badania jako warunek dopuszczenia do obrotu przyznanego w wyjątkowych okolicznościach) na 3 kategorię klasyfikacji (wymagane w planie zarządzania ryzykiem w celu zbadania niepewności dotyczących bezpieczeństwa lub oceny efektywności działań prowadzonych w celu minimalizacji ryzyka stosowania leku). Badanie to stanowi rejestr (DF-VOD2013-03-REG), którego celem jest raportowanie danych dotyczących bezpieczeństwa i wyników uzyskiwanych przez pacjentów z ciężką VOD po przeszczepie komórek krwiotwórczych szpiku leczonych lub nieleczonych Defitelio.

Komisja PRAC wskazała, iż plan zarządzania ryzykiem w kontekście zmian podlegających ocenie, może zostać uznany za dopuszczalny, pod warunkiem, że zostanie przeprowadzona aktualizacja RMP do wersji 4.2 i firma przekaze dodatkowe informacje w zakresie referencyjnych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę trudności w rekrutacji grupy kontrolnej spowodowane aspektami etycznymi oraz fakt, że Defitelio stał się standardem w leczeniu, komisja PRAC uznała, że prowadzenie ww. badania w obecnej formie nie jest konieczne. Niemniej komisja PRAC nie poparła wniosku podmiotu odpowiedzialnego o usunięcie konieczności prowadzenia rejestru jako warunku dopuszczenia do obrotu. Alternatywnie komisja PRAC zaleciła rozszerzenie szczególnego obowiązku prowadzenia badania (ang. specific obligation), precyzując, że w ramach badania powinny być uwzględnione dane dotyczące bezpieczeństwa prowadzenia terapii profilaktycznej oraz powinny być zbierane wszelkie potencjalne dane w zakresie różnic w bezpieczeństwie pomiędzy leczeniem, a terapią profilaktyczną. W tym celu podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien przeprowadzić przegląd systematyczny i przygotować szczegółowy protokół, a także uzyskać zgodę na przeprowadzenie badania.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf, dostęp 27.12.2018 r.

Baza ADRR

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dla leku Defitelio były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (67), zaburzenia naczyniowe (26) oraz choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (21).

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Defitelio na stronach FDA.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Defitelio na stronach URPL.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek obejmuje profilaktykę choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) u pacjentów poddawanych auto-HSCT i jest wskazaniem off-label. Lek Defitelio zarejestrowany jest w leczeniu ciężkiej postaci VOD występującej po HSCT. Brak jest oceny relacji korzyści do ryzyka stosowania leku Defitelio w ocenianym wskazaniu, jednakże EMA oceniła relację korzyści do ryzyka stosowania leku w zarejestrowanym wskazaniu.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) oceniło stosunek korzyści do ryzyka dla wyżej wymienionego produktu leczniczego jako pozytywny w zarejestrowanym wskazaniu.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez EMA dostępne dane oraz waga dowodów sugerują korzyści ze stosowania defibrotynu w zakresie przeżycia pacjentów z ciężką VOD. Jednocześnie niekorzystnymi efektami stosowania defibrotynu są: krwawienie zależne od dawki i zwiększona toksyczność (śmierć) u dzieci przyjmujących większą dawkę (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej). Brak dostępnych danych o farmakokinetyce leku u dzieci i osób z niewydolnością nerek, wpływa na wzrost poziomu niepewności w odniesieniu do dawkowania.

Ponadto CHMP uznało, że nie można oczekiwać, iż producent dostarczy wysokiej jakości danych klinicznych w zarejestrowanym wskazaniu, ponieważ analizowane wskazanie stanowi choroba bardzo rzadka i nie jest możliwe przeprowadzenie kontrolowanego badania klinicznego porównującego ocenianą technologię z placebo. W związku z tym CHMP zaleciło udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pod warunkiem utworzenia rejestru w celu ciągłego zbierania danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Tabela 9. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Defitelio u pacjentów z ciężką VOD wg EMA (źródło: EPAR summary for the public)

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>Ciężka choroba zarostowa żył wątrobowych charakteryzuje się wysoką śmiertelnością – 75-85%, a w niektórych rejestrach statystyki przekraczają nawet 85%.</p> <p>W głównym badaniu z udziałem 102 pacjentów z ciężką chorobą zarostową żył wątrobowych po przeszczepieniu komórek macierzystych z krwi, produkt leczniczy Defitelio porównywano z historyczną grupą kontrolną pacjentów, którzy otrzymywali standardową terapię wspomagającą. Wykazano, że Defitelio obniżył śmiertelność do 62% po 100 dniach po przeszczepie, a u 24% pacjentów po 100 dniach objawy ciężkiej VOD całkowicie ustąpiły.</p> <p>Dane z rejestru pacjentów w Stanach Zjednoczonych (pacjenci z ciężką VOD po przeszczepie komórek macierzystych krwi) wskazały na wyższe przeżycie w ciągu 100 dni (39% versus 31%) i wyższy odsetek pacjentów, u których ustąpiła VOD (51% vs 29%) w grupie Defitelio + standardowa terapia wspomagająca w porównaniu z grupą standardowej terapii.</p>	<p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Defitelio są krwawienie, niedociśnienie, koagulopatia.</p> <p>Preparatu Defitelio nie wolno stosować razem z innymi lekami rozpuszczającymi skrzepy krwi.</p>	<p>Lek Defitelio poprawia przeżycie u pacjentów z ciężką chorobą zarostową żył wątrobowych. Chociaż nie było możliwe przeprowadzenie badania bezpośrednio porównującego Defitelio z placebo dostępne dane dostarczyły wystarczających dowodów wskazujących na większą szansę przeżycia pacjentów stosujących Defitelio. Nie można było stwierdzić z całą pewnością, czy obserwowane zdarzenia niepożądane takie jak krwawienie zostały spowodowane przez Defitelio.</p> <p>Preparat Defitelio został dopuszczony do obrotu procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, gdyż nie było możliwe uzyskanie pełnych informacji o leku ze względu na rzadkie występowanie choroby.</p>

Prof. Styczyński w odpowiedzi na pytanie o relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Defitelio w profilaktyce choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych auto-HSCT w leczeniu zwojaka zarodkowego współczulnego wskazał, że *defibrotyd jest lekiem bezpiecznym. Jego stosowanie nie powoduje istotnego ryzyka bezpieczeństwa dla pacjenta.*

Natomiast zdaniem prof. Zalewskiej-Szewczyk *defibrotyd charakteryzuje wysoka skuteczność, a także dobry profil bezpieczeństwa. Z analizy piśmiennictwa wynika, iż jego zastosowanie wiąże się z ryzykiem krwawienia, hipotensją oraz zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty). Częstość zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu defibrotynu nie różni się od częstości obserwowanej w historycznej grupie kontrolnej.* Ponadto ekspertka powołując się na badania kliniczne defibrotynu w leczeniu VOD/SOS wskazała, że *defibrotyd przywraca równowagę procesów prozakrzepowych i fibrynolitycznych oraz ochrania komórki śródbłonna naczyniowego. Zmniejsza w sposób istotny śmiertelność w tym powikłaniu, natomiast u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wielonarządową w przebiegu VOD/SOS istotnie poprawia przeżycie.*

8. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego zidentyfikowano jedną potencjalną technologię alternatywną, która zgodnie z wytycznymi brytyjskimi BSCH/MSNT 2013 oraz amerykańskimi PALISI/PBMTC 2017 mogłaby zostać zastosowana we wnioskowanym wskazaniu, w sytuacji wyczerpania innych możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych – kwas ursodeoksycholowy. Biorąc jednak pod uwagę brak rejestracji kwasu ursodeoksycholowego w analizowanym wskazaniu, opinię eksperta a także fakt, że jego stosowanie w profilaktyce VOD nie jest jednoznacznie wskazywane przez wytyczne kliniczne nie zdecydowano się na uwzględnienie go jako technologii alternatywnej w niniejszym opracowaniu. Ze względu na brak innych stosowanych w praktyce klinicznej i zalecanych przez wytyczne kliniczne nierefundowanych substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu, komparatorem dla leku Defitelio jest brak profilaktyki.

Dane dotyczące kosztów 1 opakowania leku Defitelio zawierającego 10 fiolek oraz koszt całej terapii defibrotynem przedstawione w tabeli poniżej pochodzą z pisma uzupełniającego do zlecenia MZ. Zgodnie ze zleceniem dawka dobowo leku wynosi 25 mg/kg masy ciała. Zlecenie MZ dotyczy refundacji 21-dniowego cyklu leczenia, podczas którego wykorzystane zostaną 4 opakowania leku (40 fiolek po 2,5 ml o zawartości defibrotynu 80 mg/ml). Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji 40 fiolek leku zawiera 8000 mg defibrotynu. Biorąc pod uwagę powyższe dane oszacowana dzienna dawka defibrotynu wynosi 381 mg.

Fiolka leku zawiera 200 mg substancji. Przyjmując, iż nie ma możliwości dzielenia fiolek leku pacjent dziennie używałby 2 całe fioleki leku. Niemniej Analitycy Agencji, za AWA z 2016 r. przyjęli możliwość dzielenia fiolek

leku (brak konieczności utylizacji niewykorzystanej części leku z pojedynczej fiołki). Biorąc pod uwagę powyższe założenie, przyjmując, iż dzienna dawka leku wynosi 25 mg/kg masy ciała, a czas terapii profilaktycznej to 21 dni oszacowano, iż masa ciała pacjentów, których dotyczy wnioski wynosi średnio ok. 15 kg.

Koszt 21-dniowej terapii 1 pacjenta lekiem Defitelio dla płatnika publicznego, obliczony wg ceny podanej we wniosku MZ, wyniesie około [REDAKT] brutto.

Cena hurtowa brutto opakowania produktu leczniczego Defitelio zawierającego 10 fiołek przedstawiona w zleceniu – [REDAKT] PLN jest [REDAKT] od proponowanej we wniosku z 2016 r. ceny hurtowej brutto opakowania leku Defitelio wynoszącej [REDAKT] PLN (cena hurtowa brutto uwzględniająca RSS wynosiła [REDAKT] PLN).

W tabeli poniżej przedstawiono koszty terapii defibrotydem zgodny z danymi ze zlecenia MZ.

Tabela 10. Dane kosztowe terapii lekiem Defitelio / 1 pacjenta w PLN

Dane kosztowe*	Defitelio (defibrotyd) / 1 pacjenta
Koszt opakowania brutto [zł]	[REDAKT]
Koszt 21-dniowej terapii brutto [zł]	[REDAKT]
Koszt mg leku brutto [zł]	[REDAKT]
Koszt brutto dziennej dawki (381 mg; pacjent o masie ciała 15kg) [zł]	[REDAKT]

*obliczone wg ceny netto z pisma uzupełniającego do zlecenia MZ

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

W toku prac nad zleceniem otrzymano dane od NFZ dotyczące pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 C47 (zgodnym ze zleceniem MZ, obejmującym nowotwory złośliwe nerwów obwodowych autonomicznego układu nerwowego) oraz z rozpoznaniem C74.9 (zgodnym z kodem ICD-10 dla rozpoznania zwojak zarodkowy współczulny ze strony Orphanet), u których został przeprowadzony autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych w latach 2015-2018. Tylko u jednego pacjenta z rozpoznaniem C47 w 2016 roku została rozpoznana choroba zarostowa żył wątroby. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C47 oraz C74.9, u których przeprowadzono auto-HSCT

Rok	2015	2016	2017	2018**
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C47*, u których przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych	21	28 [^]	28	15
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C74.9, u których przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych	18	20	21	13

*kod ICD-10 ze zlecenia MZ, jednakże zgodnie z informacjami ze strony Orphanet zwojak zarodkowy współczulny ma kod ICD-10 C74.9

**dane z okresu styczeń-październik 2018 r.

[^]u jednego pacjenta rozpoznano chorobę zarostową żył wątroby

Dane otrzymane od NFZ są zbliżone do opinii przesłanych przez dwóch ekspertów klinicznych, wg których liczba pacjentów pediatrycznych w Polsce wymagających leczenia profilaktycznego VOD po auto-HSCT w ramach terapii zwojaka zarodkowego współczulnego wynosi 30 osób rocznie.

W ramach szacowania wpływu refundacji leku Defitelio w analizowanym wskazaniu na budżet płatnika publicznego przyjęto 3 warianty oszacowań liczby populacji: wariant 1 – średnia liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem C74.9 po auto-HSCT w latach 2015-2017, wariant 2 – średnia liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem C47 po auto-HSCT w latach 2015-2017, wariant 3 – opinia ekspertów.

Dwudziestojednodniowa terapia wg informacji zawartych w zleceniu MZ obejmuje podanie 40 fiołek produktu leczniczego Defitelio. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na dawkowanie leku Defitelio zależne od masy ciała pacjenta potrzebna ilość analizowanego produktu u poszczególnych pacjentów będzie się różnić. Niemniej w ramach szacowania wpływu refundacji na budżet NFZ przyjęto, że wszyscy pacjenci będą wymagali podania 40 fiołek leku Defitelio podczas 21-dniowej terapii, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

Przy założeniu, że wszyscy pacjenci będą stosowali profilaktycznie Defitelio przez 21 dni, roczny koszt stosowania leku w populacji docelowej, w zależności od jej wielkości, wyniesie od [REDAKT] do [REDAKT].

Tabela 12. Wpływ na budżet płatnika publicznego kosztów terapii lekiem Defitelio

Liczba pacjentów wymagających leczenia profilaktycznego	Koszt rocznej terapii populacji docelowej lekiem Defitelio [zł]
20	██████████
26	██████████
30	██████████

* obliczone wg ceny netto z pisma uzupełniającego do zlecenia MZ

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- www.english.prescrire.org,
- <http://kce.fgov.be>,
- www.guideline.gov
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>,
- www.tripdatabase.com,
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.12.2018 r. W celu odnalezienia wytycznych analitycy Agencji przeszukali bazy Medline (via Pubmed) oraz Embase, a także strony towarzystw naukowych związanych z hepatologią lub transplantologią. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 europejskie (EBMT 2017, EASL 2015), 1 amerykańskie (PALISI/PBMT 2017) oraz 1 brytyjskie rekomendacje kliniczne (BCSH/BSMT 2013). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EBMT 2018 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozy i kryteriów oceny ciężkości SOS/VOD u dzieci i u dorosłych</u></p> <p>W wytycznych nadmieniono, że defibrotyd jest efektywny w profilaktyce i leczeniu VOD w połączeniu z leczeniem wspomagającym. Lepsze wyniki uzyskuje się w przypadku leczenia dzieci niż pacjentów dorosłych z ciężkim VOD oraz dysfunkcją wielonarządową / niewydolnością wielonarządową. Skuteczność defibrotynu w zapobieganiu VOD u dzieci wykazano w badaniu RCT (Corbacioglu 2012).</p> <p>Czynnikami ryzyka zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia VOD są np. terapia gemtuzumabem lub inotuzumabem przed transplantacją, terapia lekami stosowanymi do kondycjonowania m.in.: wysokimi dawkami busulfanu, a także współwystępujące choroby takie jak: dziecięca osteopetroza, wrodzone zespoły aktywacji makrofagów, talasemia, czy zwojak zarodkowy współczulny u dzieci.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</i></p>
PALISI/PBMT 2017 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia wspomagającego pacjentów z VOD u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Jako profilaktykę VOD u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych powinno się stosować kwas ursodeoksycholowy [rekomendacja: silna, poziom dowodów: wysoki]. Defibrotyd jest zarejestrowanym lekiem w profilaktyce VOD w Europie*, natomiast w USA obecnie trwa badanie kliniczne oceniające jego skuteczność w profilaktyce [rekomendacja: silna, poziom dowodów: wysoki].</p> <p>Dodatkowo, jeśli jest to możliwe, należy unikać ostrego obciążenia płynem u wszystkich dzieci poddawanych HSCT. Nie jest zalecane stosowanie heparyn, heparyn drobnocząsteczkowych, glutaminy, świeżo mrożonego osocza, prostaglandyny E1 czy antytrombiny III ze względu na brak dowodów klinicznych [rekomendacja: słaba, poziom dowodów: niski].</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>Wysoki – istnieje duża pewność, że rzeczywisty efekt leży blisko oszacowanego;</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Umiarkowany – istnieje umiarkowana pewność, że rzeczywisty efekt leży blisko oszacowanego;</i></p> <p><i>Niski – pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona; rzeczywisty efekt może być istotnie różny od oszacowanego;</i></p> <p><i>Bardzo niski – istnieje bardzo mała pewność co do oszacowanego efektu; rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie istotnie różny od oszacowanego.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Silna – rekomendacja powinna zostać zastosowana w większości przypadków;</i></p> <p><i>Słaba – istnieje potrzeba debaty nad zastosowaniem rekomendacji.</i></p>
<p>EASL 2015 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące chorób naczyniowych wątroby</u></p> <p>Zmniejszenie częstości występowania VOD po przeszczepach krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) w ostatnich latach przypisywane jest rozwojowi leczenia profilaktycznego, unikaniu schematów leczenia z cyklofosfamidem i niższym dawkom napromieniania całego ciała przy HSCT.</p> <p>Rozpoznanie czynników ryzyka jest pomocne w zapobieganiu VOD po HSCT. Obejmują one m.in.: wcześniej występującą chorobę wątroby, poprzedni epizod VOD oraz rodzaj stosowanego leczenia.</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie defibrotynu w profilaktyce VOD u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych. [B2]. Natomiast inne formy profilaktyki wymagają dalszych badań. Defibrotyd wykazał efektywność w profilaktyce VOD po HSCT w randomizowanym badaniu klinicznym Corbacioglu 2012, dotyczącym populacji pediatrycznej.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>A – wysoka jakość; istnieje mała szansa na zmianę zaleceń pod wpływem dalszych badań;</i></p> <p><i>B – umiarkowana jakość; dalsze badania mogą mieć znaczny wpływ na przekonanie co do oszacowanego efektu i mogą zmienić zalecenie;</i></p> <p><i>C – niska lub bardzo niska jakość; dalsze badania mogą mieć znaczny wpływ na przekonanie co do oszacowanego efektu i prawdopodobnie zmienią zalecenie;</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>1 – silna rekomendacja; czynniki wpływające na siłę zalecenia obejmowały jakość dowodów oraz punkty końcowe istotne dla pacjenta i koszty;</i></p> <p><i>2 – słabsza rekomendacja, podejmowana z mniejszą pewnością; uzasadnione jest słabsze zalecenie;</i></p>
<p>BCSH/BSMT 2013 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia VOD u pacjentów poddawanych HSCT</u></p> <p>Profilaktyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • defibrotyd jest zalecany w dawce 6,25 ml/kg dożylnie cztery razy dziennie w celu zapobiegania VOD u dzieci poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych z następującymi czynnikami ryzyka: wcześniej występująca choroba wątroby, drugi przeszczep mieloablacyjny, allogeniczny przeszczep po drugim nawrocie białaczki, kondycjonowanie z zastosowaniem schematu leczenia zawierającego busulfan, uprzednie leczenie gemtuzumabem ozogamycyny, rozpoznanie pierwotnej limfohistiocytozy hemofagocytarnej, adrenoleukodystrofii lub osteopetrozy [1A]; • prostaglandyna E1 nie jest rekomendowana w profilaktyce VOD ze względu na brak skuteczności i toksyczność leku [1B]; • pentoksyfilina nie jest rekomendowana w profilaktyce VOD ze względu na brak skuteczności [1A]; • kwas ursodeoksycholowy jest sugerowany do stosowania profilaktyce VOD [2C]; • heparyny niefrakcjonowane i drobnocząsteczkowe nie są sugerowane w profilaktyce VOD ze względu na ryzyko zwiększonej toksyczności [2B]; • antytrombina nie jest sugerowana w profilaktyce VOD ze względu na brak skuteczności [2B]. <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>A – wysoka jakość; istnieje mała szansa na zmianę zaleceń pod wpływem dalszych badań; dowody z RCT bez istotnych ograniczeń;</i></p> <p><i>B – umiarkowana jakość; dalsze badania mogą mieć wpływ na zmianę zaleceń; dowody z RCT z ograniczeniami (np. brak zaślepienia) lub silne dowody z badań obserwacyjnych lub serii przypadków;</i></p> <p><i>C – niska lub bardzo niska jakość; dalsze badania mogą mieć duży wpływ na zmianę zaleceń; dowody z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>1 – silna rekomendacja; jest pewność, że korzyści ze stosowania nowej technologii przewyższają szkody;</i></p> <p><i>2 – słaba rekomendacja, korzyści są mniej pewne, a zalecenia są "sugerowane", a nie rekomendowane;</i></p>

* zgodnie z ChPL Defitelio profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby nie jest zarejestrowanym wskazaniem defibrotynu;

Skróty: SOS/VOD – choroba zarostowa żył wątroby (ang. sinusoidal obstruction syndrome / veno-occlusive disease); HSCT – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, RCT – randomizowane badania kliniczne; ESBMT – European society for blood and marrow transplantation, PALISI – Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators, PBMT – Pediatric Blood and Marrow transplantation Consortium, EASL – European Association for the Study of the Liver, BCSH – British Committee for Standards in Haematology, BSMT – British Society for Blood and Marrow Transplantation

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi defibrotyd jest terapią zalecaną w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych. Wytyczne BCSH/BSMT 2013 zawężają jednakże profilaktykę VOD do pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych z następującymi czynnikami ryzyka: wcześniej występująca choroba wątroby, drugi przeszczep mieloablacyjny, allogeniczny przeszczep po drugim nawrocie białaczki, kondycjonowanie z zastosowaniem schematu leczenia zawierającego busulfan, uprzednie leczenie gemtuzumabem ozogamycyny, rozpoznanie pierwotnej limfohistiocytozy hemofagocytarnej, adrenoleukodystrofii lub osteopetrozy. Natomiast w wytycznych EBMT 2018, które dotyczyły diagnozy i kryteriów oceny ciężkości SOS/VOD, wskazano że defibrotyd jest efektywny w profilaktyce i leczeniu VOD w połączeniu z leczeniem wspomagającym.

W europejskich wytycznych EASL 2015 zalecenie dotyczące stosowania defibrotynu w profilaktyce VOD ma umiarkowaną siłę rekomendacji. W wytycznych amerykańskich PALISI/PBMTC 2017 oraz brytyjskich BCSH/BSMT 2013 defibrotyd w profilaktyce VOD uzyskał silną rekomendację.

Oprócz defibrotynu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątrobowych wg autorów wytycznych PALISI/PBMTC 2017 oraz BCSH/BSMT 2013 sugerowaną opcją terapeutyczną jest stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (rekomendacja BCSH/BSMT 2013 o słabej sile, oparta na dowodach niskiej lub bardzo niskiej jakości; rekomendacja PALISI/PBMTC 2017 silna, oparta na dowodach wysokiej jakości). Stosowanie heparyny, prostaglandyny E1, pentoksyfiliny, glutaminy, świeżo mrożonego osocza czy antytrombiny III nie jest zalecane.

Profesor Styczyński, do którego zwrócono się z prośbą o opinię wskazał, iż w przypadku profilaktyki choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych auto-HSCT w ramach terapii zwojaka zarodkowego współczulnego, nie ma żadnej innej metody skutecznego zapobiegania i leczenia. Ponadto ekspert wskazał, że *defibrotyd – to jedyny lek o udowodnionej skuteczności w profilaktyce choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT.*

Profesor. Zalewska-Szewczyk w swojej opinii odniosła się do leczenia a nie profilaktyki VOD/SOS i wskazała, że *w leczeniu VOD/SOS u pacjentów pediatrycznych poddanych auto-HSCT tradycyjnie stosowano postępowanie wspomagające i objawowe, polegające na utrzymaniu równowagi gospodarki wodno-elektrolitowej, leczeniu przeciwbólowym, unikaniu leków hepato- i nefrotoksycznych, a także ścisłym monitorowaniu czynności życiowych.* Ekspertka wśród stosowanych metod wymieniła również:

- podaż dożylną dużych dawek metyloprednizolonu – brak udowodnionej skuteczności i duże ryzyko infekcji; zastosowanie w przypadkach, gdy nie ma innej alternatywy terapeutycznej;
- leki antykoagulacyjne (tkankowy aktywator plazminogenu, heparyny) – nie wykazano wystarczającej skuteczności, duże ryzyko krwawienia (24-35% pacjentów), w tym również krwawienia ciężkie;
- kwas ursodeoksycholowy – *stosowanie leku nie wpływa na samą funkcję wątroby, natomiast obniża stężenie bilirubiny, przy zastosowaniu leku istnieje niebezpieczeństwo zamaskowania istotnego objawu choroby i tym samym lek może utrudniać rozpoznanie VOD. W zaleceniach BDBMT sugeruje się, że efekt kwasu ursodeoksycholowego nie jest jednoznaczny, ale jego stosowanie może wspomagać leczenie VOD/SOS.*

Ponadto prof. Zalewska-Szewczyk wskazała, że *jedyną terapią o udowodnionej skuteczności i najmniejszym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest stosowanie defibrotynu, w dawce 25 mg/kg, w czterech dawkach podzielonych. Pozostałe terapie nie wykazują udowodnionej skuteczności lub wiążą się z nieakceptowalnym ryzykiem zdarzeń niepożądanych.*

Ponadto ekspertka w odpowiedzi na pytanie dotyczące najtańszej technologii stosowanej w Polsce w profilaktyce VOD wskazała, iż *analizując koszty, należy również uwzględnić koszty innych, wynikających z VOD/SOS następstw, m.in. leczenia na oddziale intensywnej terapii, leczenia niewydolności wielonarządowej, wentylacji zastępczej, a także skuteczność poszczególnych rodzajów terapii VOD/SOS, oraz powikłań tych terapii. W ogólnym rozrachunku, po uwzględnieniu wszystkich powyższych czynników, koszty zastosowania defibrotynu mogą być porównywalne, a nawet niższe niż koszty pozostałych terapii. Oczywiście, koncentrując się wyłącznie na koszcie samej terapii VOD/SOS, tradycyjna terapia objawowa jest najtańsza, ale również nie jest skuteczna i wiąże się z dużą śmiertelnością, dlatego też jej stosowanie w przypadku dostępności do defibrotynu jest nieetyczne i nie powinno mieć miejsca.*

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. produkty lecznicze zawierające kwas ursodeoksycholowy refundowane są w ramach refundacji aptecznej we wskazaniach: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą (3 produkty) i

pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby (1 produkt). Tym samym kwas ursodeoksycholowy nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu. Zarejestrowane wskazania dla kwasu ursodeoksycholowego to:

- rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni, czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana (produkt Proursan i Ursocam),
- pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby (produkt Proursan),
- zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci (produkt Proursan),
- leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby (produkt Ursocam).

Terapią rekomendowaną w wytycznych klinicznych do stosowania w profilaktyce VOD, oprócz defibrotydu, jest kwas ursodeoksycholowy. Zgodnie ze Szczeklik 2017 w profilaktyce rozwoju VOD u chorych obciążonych dużym ryzykiem zaleca się stosowanie defibrotydu w dawce 6,25 mg/kg 4 x dz., ewentualnie w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym p.o. w dawce 12 mg/kg/d. Tym samym, biorąc pod uwagę również opinię ekspertów, wydaje się, że kwasu ursodeoksycholowego nie stosuje się w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Ponadto w badaniu RCT Corbacioglu 2012, w którym oceniono skuteczność defibrotydu w porównaniu z brakiem leczenia wszyscy pacjenci mieli możliwość stosowania kwasu ursodeoksycholowego.

Uwagę należy zwrócić również na wytyczne kliniczne zalecające stosowanie kwasu ursodeoksycholowego w profilaktyce VOD u pacjentów poddawanych HSCT: amerykańskie PALISI/PBMTC 2017 oraz brytyjskie BCSH/BSMT 2013. W obu publikacjach przy tworzeniu rekomendacji dla kwasu ursodeoksycholowego powoływano się na te same dowody (4 badania RCT oraz 1 przegląd systematyczny z metaanalizą 3 badań RCT). Mimo to siła rekomendacji dla powyższego zalecenia była różna. W publikacji PALISI/PBMTC 2017 wskazano na silną rekomendację opartą na dowodach wysokiej jakości a w publikacji BCSH/BSMT 2013 słabą rekomendację opartą na dowodach o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Taka różnica w ocenie tych samych dowodów jest zastanawiająca. Ponadto zalecenie odnośnie stosowania kwasu ursodeoksycholowego w profilaktyce VOD nie znalazło się w wytycznych European Association for the Study of the Liver z 2015 roku. O terapii powyższym lekiem nie wspomniano również w wytycznych European society for blood and marrow transplantation z 2017 roku, choć warto dodać, iż dotyczyły one diagnozy i kryteriów oceny ciężkości SOS/VOD u dzieci i u dorosłych, a nie profilaktyki i leczenia tej choroby.

Biorąc pod uwagę powyższe dowody, zdaniem analityków Agencji, kwas ursodeoksycholowy nie stanowi komparatora dla defibrotydu. Defibrotyd nie jest interwencją, która może zastąpić kwas ursodeoksycholowy, natomiast obie terapie mogą być stosowane jednocześnie. Tym samym w ramach niniejszego raportu przyjęto, iż komparatorem dla defibrotydu jest brak profilaktyki VOD.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Aziz 2017	Aziz M, T, Kakadiya P, P, Kush S, M, et al. Defibrotide: An Oligonucleotide for Sinusoidal Obstruction Syndrome. Review Article. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 2017.
Cheuk 2015	Cheuk D,K,L, Chaing A, K, S, Chan G, C, F. Interventions for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in people undergoing haematopoietic stemcell transplantation (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2015, Issue 5, CD009311.
Zhang 2012	Zhang L, Wang Y, Huang H. Defibrotide for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. <i>Clinical Transplantation</i> , 2012 Jan 11.

Rekomendacje kliniczne

BCSH/BSBMT 2013	Dignan, F, L, Wynn R, F, Hadzic N, et al.: BCSH/BSBMT Guideline: Diagnosis and Management of Venous-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) following Haematopoietic Stem Cell Transplantation, 2013.
EASL 2015	Garcia-Pegan J, P, Buscarini E, Janssen H, et al.: EASL Clinical Practical Guidelines: Vascular diseases of the liver. <i>Journal of Hepatology</i> . 2015 July 20.
EBMT 2017	Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, et al.: Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2018, 53, 138-145.
PALISI/PBMT 2017	Bajwa R, Mahadeo K, M, Taragin B, H, et al.: Consensus Report by PALISI and PBMT Join Working Committees, Supportive Care Guidelines for Management of VOD in Children and Adolescents Part 1: Focus on Investigations, Prophylaxis and Specific Treatment. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> , 2017 July 20.

Pozostałe publikacje

ChPL Defitelio	Charakterystyka Produktu leczniczego Defitelio
Szczeklik 2015	Gajewski P, Szczeklik A. <i>Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych</i> . Kraków 2015, wyd.7
AWA OT.4351.15.2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 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)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.15.2016.
Dalle 2018	Dalle J-H, Giralt SA. Hepatic Venous-occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2016; 22: 400e409.
Mohty 2016	Mohty M, Malard F,32, Abecassis M, et al. 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. <i>Bone Marrow Transplantation</i> (2016) 51, 906–912.
raport OT.422.7.2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dinutuximab beta EUSA (dinutuksymab beta) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD10: 47.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.7.2018.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 27.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Defibrotide[Title/Abstract]	446
#2	bovine lung polydeoxyribonucleotide[Title/Abstract]	1
#4	dasovas[Title/Abstract] Schema: all	0
#3	dasovas[Title/Abstract]	0
#5	defibrinotide[Title/Abstract]	1
#6	defitelio[Title/Abstract]	6
#7	fraction p[Title/Abstract]	1866
#9	noravid[Title/Abstract] Schema: all	0
#8	noravid[Title/Abstract]	0
#10	procyclide[Title/Abstract]	2
#12	proclide[Title/Abstract] Schema: all	0
#11	proclide[Title/Abstract]	0
#13	procyclide[Title/Abstract]	1
#15	defibrotide[MeSH Terms] Schema: all	0
#14	defibrotide[MeSH Terms]	0
#16	(((((Defibrotide[Title/Abstract]) OR bovine lung polydeoxyribonucleotide[Title/Abstract]) OR dasovas[Title/Abstract]) OR defibrinotide[Title/Abstract]) OR defitelio[Title/Abstract]) OR fraction p[Title/Abstract]) OR noravid[Title/Abstract]) OR procyclide[Title/Abstract]) OR proclide[Title/Abstract]) OR procyclide[Title/Abstract]) OR defibrotide[MeSH Terms]	2315
#17	hepatic veno-occlusive disease[Title/Abstract]	611
#18	Sinusoidal Obstruction Syndrome[Title/Abstract]	428
#20	Obstruction*[Title/Abstract]	145196
#21	sinusoid*[Title/Abstract]	26137
#22	syndrome*[Title/Abstract]	915591
#23	((syndrome*[Title/Abstract]) AND sinusoid*[Title/Abstract]) AND Obstruction*[Title/Abstract]	475
#24	Hepatic Venous Occlusive Disease[Title/Abstract]	611
#25	Hepatic Venous Occlusive Disease[MeSH Terms]	1266
#26	Veno*[Title/Abstract]	247003
#27	occlusi*[Title/Abstract]	167736
#28	obstruction*[Title/Abstract]	145196
#29	((occlusi*[Title/Abstract]) OR obstruction*[Title/Abstract])	306844
#30	Hepatic[Title/Abstract]	278198
#31	((Veno*[Title/Abstract]) AND ((occlusi*[Title/Abstract]) OR obstruction*[Title/Abstract])) AND Hepatic[Title/Abstract]	2496
#32	liver[Title/Abstract]	767307
#33	vein*[Title/Abstract]	212622
#34	(liver[Title/Abstract]) OR Hepatic[Title/Abstract]	881746

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#35	(((liver[Title/Abstract] OR Hepatic[Title/Abstract])) AND vein*[Title/Abstract]) AND ((occlusi*[Title/Abstract] OR obstruction*[Title/Abstract])	3415
#36	Hepatic VenO-Occlusive Disease[MeSH Terms]	1266
#37	((((hepatic veno-occlusive disease[Title/Abstract] OR Sinusoidal Obstruction Syndrome[Title/Abstract]) OR ((syndrome*[Title/Abstract] AND sinusoid*[Title/Abstract] AND Obstruction*[Title/Abstract])) OR Hepatic VenO Occlusive Disease[Title/Abstract] OR Hepatic VenO Occlusive Disease[MeSH Terms]) OR ((Veno*[Title/Abstract] AND ((occlusi*[Title/Abstract] OR obstruction*[Title/Abstract])) AND Hepatic[Title/Abstract])) OR (((liver[Title/Abstract] OR Hepatic[Title/Abstract]) AND vein*[Title/Abstract]) AND ((occlusi*[Title/Abstract] OR obstruction*[Title/Abstract]))	5620
#38	((((((((Defibrotide[Title/Abstract] OR bovine lung polydeoxyribonucleotide[Title/Abstract] OR dasovas[Title/Abstract] OR def brinotide[Title/Abstract] OR defitelio[Title/Abstract] OR fraction p[Title/Abstract] OR noravid[Title/Abstract] OR procyclide[Title/Abstract] OR proclide[Title/Abstract] OR procyclide[Title/Abstract] OR defibrotide[MeSH Terms])) AND (((((((hepatic veno-occlusive disease[Title/Abstract] OR Sinusoidal Obstruction Syndrome[Title/Abstract] OR ((syndrome*[Title/Abstract] AND sinusoid*[Title/Abstract] AND Obstruction*[Title/Abstract])) OR Hepatic VenO Occlusive Disease[Title/Abstract] OR Hepatic VenO Occlusive Disease[MeSH Terms]) OR ((Veno*[Title/Abstract] AND ((occlusi*[Title/Abstract] OR obstruction*[Title/Abstract])) AND Hepatic[Title/Abstract])) OR (((liver[Title/Abstract] OR Hepatic[Title/Abstract]) AND vein*[Title/Abstract]) AND ((occlusi*[Title/Abstract] OR obstruction*[Title/Abstract]))	139

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 27.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Defibrotide.ab,kw,ti.	865
2	bovine lung polydeoxyribonucleotide.ab,kw,ti.	0
3	dasovas.ab,kw,ti.	0
4	defibrinotide.ab,kw,ti.	2
5	defitelio.ab,kw,ti.	9
6	fraction p.ab,kw,ti.	1794
7	noravid.ab,kw,ti.	2
8	procyclide.ab,kw,ti.	3
9	proclide.ab,kw,ti.	0
10	procyclide.ab,kw,ti.	1
11	exp defibrotide/	1396
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	3214
13	hepatic veno-occlusive disease.ab,kw,ti.	914
14	Sinusoidal Obstruction Syndrome.ab,kw,ti.	869
15	exp liver vein obstruction/	3677
16	Obstruction\$.ab,kw,ti.	190038
17	sinusoid\$.ab,kw,ti.	30375
18	syndrom\$.ab,kw,ti.	1221908
19	16 and 17 and 18	958
20	Hepatic VenO Occlusive Disease.ab,kw,ti.	914
21	Veno\$.ab,kw,ti.	330394
22	occlusi\$.ab,kw,ti.	218479
23	16 or 22	399823
24	Hepatic.ab,kw,ti.	364443
25	21 and 23 and 24	3794
26	liver.ab,kw,ti.	961660

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
27	vein\$.ab,kw,ti.	284496
28	24 or 26	1101208
29	23 and 27 and 28	5329
30	13 or 14 or 15 or 19 or 20 or 25 or 29	9685
31	12 and 30	484

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 27.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Defibrotide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156
#2	(bovine lung polydeoxyribonucleotide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	(defibrinotide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	(defitelio):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	(fraction p):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15342
#6	(prociclide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	15496
#8	(hepatic veno-occlusive disease):ti,ab,kw	87
#9	(Sinusoidal Obstruction Syndrome):ti,ab,kw	39
#10	MeSH descriptor: [Hepatic Venous Occlusive Disease] explode all trees	37
#11	(Hepatic Venous Occlusive Disease):ti,ab,kw	87
#12	(obstruction, liver vein):ti,ab,kw	62
#13	(liver vein occlusion):ti,ab,kw	98
#14	(hepatic vein occlusion):ti,ab,kw	68
#15	(hepatic vein obstruction):ti,ab,kw	32
#16	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	259
#17	#7 and #16	28

12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii defibrotylem

