



**Opinia nr 1/2019**  
**z dnia 17 stycznia 2019 r.**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku**  
**Defitelio (defibrotide) we wskazaniu: zwojak zarodkowy**  
**współczulny (ICD-10: C47), w ramach ratunkowego dostępu do**  
**technologii lekowej**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio (defibrotide) we wskazaniu: zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, **pod warunkiem** zastosowania terapii wyłącznie u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju choroby zarostowej żył wątroby (VOD).

#### **Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Defitelio (defibrotide) we wskazaniu: zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej wyłącznie u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju choroby zarostowej żył wątroby (VOD).

Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują defibrotyd w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych. Należy jednak zaznaczyć, że rekomendacje kliniczne oraz opinia eksperta klinicznego bazuje na wynikach badania RCT Carbacioglu 2012, w którym wzięły udział dzieci i młodzież z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka rozwinięcia się VOD (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)

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 3 badania wtórne oceniające skuteczność defibrotydu zastosowanego w profilaktyce VOD



u pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych (Aziz 2017, Cheuk 2015, Zhang 2012). W badaniu randomizowanym badaniu klinicznym Corbacioglu 2012, włączonym do ww. przeglądów, wykazano, że do 30. dnia po przeszczepie VOD rozwinęła się u 12% pacjentów z grupy przyjmującej defibrotyd i 20% pacjentów z grupy kontrolnej. Ponadto w publikacji Aziz 2017 podano, iż w badaniu Corbacioglu 2012 u pacjentów otrzymujących defibrotyd VOD miało łagodniejszy przebieg w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej i wiązało się z mniejszym ryzykiem niewydolności nerek.

Profil bezpieczeństwa był akceptowalny. W uwzględnionych przeglądach systematycznych nie wykazano istotnie statystycznie różnic między grupami pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oraz występowania krwotoku.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Defitelio (defibrotide) we wskazaniu: zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Zwojak zarodkowy współczulny (neuroblastoma, nerwiak zarodkowy/płodowy) to nowotwór złośliwy wieku dziecięcego objawiający 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, stanowiący czynnik ryzyka dla rozwoju choroby zarostowej żył wątroby.

Zwojak zarodkowy współczulny to jeden z najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego – stanowi ok. 5-7% wszystkich nowotworów dziecięcych. 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. W Polsce stwierdza się rocznie około 60-70 nowych zachorowań na ten nowotwór. Większość rozpoznań neuroblastomy stawianych jest w IV stopniu zaawansowania choroby.

Wyleczalność w zwojaku zarodkowym współczulnym wynosi ok. 60% u wszystkich dzieci, natomiast 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 (ang. *veno-occlusive disease*, VOD), 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).

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. Wysokie ryzyko rozwoju VOD istnieje 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.

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%).

Rokowanie w VOD jest zróżnicowane. Choroba zarostowa żył wątroby niewymagająca leczenia uznawana jest za łagodną. 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. Ponadto obecność niewydolności wielonarządowej może stanowić marker ciężkości stanu pacjenta.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, oprócz defibrotidu, kwasu ursodeoksycholowego. Również, z podręcznika Szczeklik 2017 wynika, że w profilaktyce rozwoju VOD u chorych obciążonych dużym ryzykiem zaleca się stosowanie defibrotidu, ewentualnie w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym

Zgodnie z opinią eksperta, jedyną skuteczną terapią w profilaktyce choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych auto-HSCT w ramach terapii zwojaka zarodkowego współczulnego jest stosowanie defibrotidu.

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 oraz pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Defitelio to produkt leczniczy zawierający substancję czynną defibrotid (defibrotidum), który wiąże się z różnymi miejscami wiązania na śródbłonku naczyń krwionośnych uczestniczących w procesach kontrolujących czynność komórek i inicjuje reakcje sprzyjające ochronie aktywowanych komórek śródbłonka. Wykazano także, że defibrotid hamuje ekspresję heparanazy, przyczyniając się do zachowania integralności macierzy pozakomórkowej, a tym samym również homeostazy tkanek.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Defitelio, lek jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył (VOD) wątroby, nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT).

Wskazanie rejestracyjne dotyczy ogólnej populacji pacjentów, natomiast zgodnie ze zleceniem, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu Defitelio (defibrotidum) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych jest zawężona do subpopulacji pacjentów pediatrycznych, u których przeprowadzono auto-HSCT w ramach terapii zwojaka zarodkowego współczulnego. Ponadto wnioskowane wskazanie obejmuje profilaktykę choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) u pacjentów poddawanych auto-HSCT, a wskazanie rejestracyjne dotyczy leczenia ciężkiej postaci VOD występującej po HSCT, tym samym jego zastosowanie będzie odbywać się poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label).

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

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii oparto na wynikach wybranych badań pierwotnych włączonych do odnalezionych przeglądów literatury:

- Aziz 2017 – celem przeglądu literatury była analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania defibrotyny oraz jego farmakologii, mechanizmu działania, farmakokinetyki, interakcji między lekami, dawkowania, kosztów i miejsca w terapii. Z przeglądu wykorzystano wyniki badania:
  - Corbacioglu 2012 - wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kontrolowane obejmujące 356 pacjentów o medianie wieku 4,8 lat z wysokim ryzykiem zachorowania na VOD. W badaniu 68% populacji poddanych zostało allo-HSCT, a 31% auto-HSCT. Interwencją badaną stanowił defibrotyn 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. Okres obserwacji wynosił 180 dni;
- Cheuk 2015 – przegląd systematyczny literatury oceniający wpływ stosowania różnych profilaktycznych terapii na częstość występowania zarostowej choroby żył wątroby (VOD), u pacjentów po HSCT. Z przeglądu wykorzystano wyniki badania Corbacioglu 2012;
- Zhang 2015 - przegląd systematyczny literatury z metaanalizą danych oceniający stosowanie defibrotyny w profilaktyce zarostowej choroby żył wątroby u pacjentów po HSCT. Do przeglądu włączono 3 badania dotyczące profilaktycznego stosowania defibrotyny w zapobieganiu VOD po auto- lub auto- i allo-HSCT u pacjentów poniżej 18 r.ż.:
  - Corbacioglu 2010 (abstrakt konferencyjny z badania Corbacioglu 2012);
  - Qureshi 2008 – prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną. Do badania włączono 103 dzieci po allo-HSCT lub auto-HSCT. Interwencją stanowiło podawanie defibrotyny 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 defibrotyny lub jeśli pacjenci byli obciążeni wysokim ryzykiem zachorowania na VOD, w ramach profilaktyki podawano kwas ursodeoksycholowy i tinzaparynę;
  - Gray 2008 (abstrakt konferencyjny) – retrospektywny opis serii przypadków obejmujący 92 pacjentów poniżej 18 r.ż., w tym 46 po allo-HSCT oraz 46 po auto-HSCT, otrzymujących defibrotyn w dawce 20 mg/kg/dobę od dnia przeszczepu do 28 dnia po przeszczepie, w profilaktyce zarostowej choroby żył wątroby.

### Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania Corbacioglu 2012 stosowanie defibrotyny w porównaniu do braku profilaktyki wiązało się z uzyskaniem istotnych statystycznie różnic na korzyść defibrotyny w zakresie następujących punktów końcowych:

- częstości występowania VOD do 30. dnia po przeszczepie (defibrotyn – 12% pacjentów vs. brak profilaktyki – 20% pacjentów) (istotność statystyczna nie jest jednoznaczna i jest uzależniona od przyjętej metody statystycznej. Jednakże wyniki badania wskazują na wyraźny trend w kierunku skuteczności defibrotyny w profilaktyce VOD);
- przebiegu VOD (pacjenci otrzymujący defibrotyn miało łagodniejszy przebieg VOD w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej, co wiązało się z mniejszym ryzykiem niewydolności nerek).

W wyniku badania Corbacioglu 2012 nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival);
- ryzyka zgonu z powodu VOD;
- częstości występowania VOD u niemowląt i dzieci;

- częstości występowania VOD u pacjentów z osteopetrozą;
- częstości występowania VOD u pacjentów po przeszczepie autologicznym.

Badanie Qureshi 2008 wykazało, że:

- częstość występowania poważnego VOD była niższa w grupie pacjentów przyjmujących defibrotyd w porównaniu do grupy kontrolnej (grupa przyjmująca defibrotyd: 0/47 (0%) vs. grupa kontrolna: 2/56 (3,6%));
- częstość występowania VOD była niższa w grupie pacjentów przyjmujących defibrotyd w porównaniu do grupy kontrolnej (grupa przyjmująca defibrotyd: 2/47 (4,3%) vs. grupa kontrolna: 4/56 (7,1%));

Wyniki badania Gray 2008 wykazały, że VOD wystąpił u 6,5% pacjentów (6/92 pacjentów), natomiast poważny VOD wystąpił u 1,1% pacjentów (1/92 pacjentów).

### *Bezpieczeństwo*

W ba Corbacioglu 2012 stwierdzono:

- istotne statystycznie prawie dziesiętnastokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów przyjmujących defibrotyd w porównaniu do grupy pacjentów nie stosującej profilaktyki (RR=18,79; 95%CI: 1,10; 320,45);
- brak różnic istotnie statystycznych w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych oraz częstotliwości krwotoku;
- bardzo rzadkie występowanie działań niepożądanych 3-5 stopnia.

W badaniu Qureshi 2008 nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem defibrotydem.

Wyniki badania Gray 2008 wykazały brak powikłań krwotocznych.

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Defitelio do najczęstszych (> 1/1000 do < 1/100) działań niepożądanych, u pacjentów otrzymujących defibrotyd, należą: koagulopatia, krwotok mózgowy, niedociśnienie, krwotok jako zaburzenie naczyniowe, krwotok płucny, krwawienie z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego, wymioty, krwimocz, krwotok w miejscu wprowadzania cewnika.

Na stronie organizacji monitorującej bezpieczeństwo leczenia EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency – EMA*) odnaleziono dokument dotyczący spotkania PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) w sprawie aktualizacji planu zarządzania ryzykiem 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). Wyżej wymienione badanie stanowi rejestr w ramach którego raportowane są dane dotyczące bezpieczeństwa i wyników uzyskiwanych przez pacjentów z ciężką VOD po przeszczepie komórek krwiotwórczych szpiku leczonych lub nieleczonych Defitelio. Jednak komisja PRAC uznała, że prowadzenie ww. badania w obecnej formie nie jest konieczne z uwagi na fakt, że Defitelio stał się standardem w leczeniu oraz z uwagi na trudności w rekrutacji grupy kontrolnej.

Zgodnie z bazą VigiBase (WHO) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym najczęściej zgon, choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, w tym najczęściej śródmiąższowa choroba płuc, zaburzenia nerek i dróg

moczowych, w tym najczęściej niewydolność nerek oraz infekcje i zarażenia, w tym najczęściej wstrząs septyczny.

Dodatkowo w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRR, ang. *Average Daily Risk Range*) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dla leku Defitelio były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia naczyniowe oraz choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących defibrotytu na stronie Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration – FDA*) oraz na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Defitelio (defibrotyt) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: profilaktyka choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) u pacjentów poddawanych auto-HSCT, natomiast wskazanie rejestracyjne obejmuje: leczenie ciężkiej postaci VOD występującej po HSCT.

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniu rejestracyjnym nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne.

Zdaniem ekspertów klinicznych korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku Defitelio u pacjentów z VOD są większe niż ryzyko stosowania.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa jest brak badań w pełni odnoszących się do zdefiniowanej w zleceniu MZ populacji (pacjenci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym poddawani auto-HSCT).

Ponadto na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- do analizy klinicznej włączono badania wtórne, które przedstawiały wyniki wyłącznie jednego opublikowanego do tej pory badania randomizowanego dotyczącego stosowania defibrotytu w profilaktyce zarostowej choroby żył wątroby (Corbacioglu 2010 – abstrakt konferencyjny; Corbacioglu 2012 – publikacja pełnotekstowa);
- w badaniach pierwotnych populację stanowili pacjenci zarówno po przeszczepie autogenicznym, jak i allogenicznym;
- we włączonych badaniach dawka defibrotytu, moment rozpoczęcia profilaktyki oraz długość jej trwania były różne w zależności od badania oraz różniły się od podanych w zleceniu MZ;
- w badaniach pierwotnych stosowano inne kryteria rozpoznania VOD. W badaniach Corbacioglu 2012 i Qureshi 2008 wykorzystano zmodyfikowane kryteria Seattle, natomiast w badaniu Gray 2008 wykorzystano kryteria Baltimore.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie dotyczy.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Informacje kosztowe dotyczące wnioskowanej interwencji zaczerpnięto z omawianego zlecenia MZ oraz z analizy weryfikacyjnej (AWA) odnoszącej się do zastosowania leku Defitelio (lek podlegał już ocenie Agencji w 2016 r.).

Cena hurtowa brutto opakowania produktu leczniczego Defitelio zawierającego 10 fiolek wynosi:

- zgodnie ze zleceniem – ██████████;

- zgodnie z wnioskiem z 2016 r. – [REDAKTOWANE] z RSS).

Przy założeniu, że dzienna dawka leku wynosi 25 mg/kg masy ciała (średnia masa pacjenta przyjęta do obliczeń wynosi ok. 15 kg) oraz ceny podanej w omawianym zleceniu, koszt 21-dniowej terapii jednego pacjenta wyniesie około [REDAKTOWANE] brutto.

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

Na podstawie zlecenia MZ, danych NFZ oraz opinii ekspertów roczną populację pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem wg ICD-10 C47 (nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego) oraz C74.9 (nowotwory nadnerczy, nie określone) poddawanych auto-HSCT i wskazaniami do leczenia defibrotidem oszacowano na:

- I. Wariant 1 – 20 pacjentów (średnia liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem C74.9 po auto-HSCT w latach 2015-2017);
- II. Wariant 2 – 26 pacjentów (średnia liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem C47 po auto-HSCT w latach 2015-2017);
- III. Wariant 3 – 30 pacjentów (na podstawie opinii ekspertów).

Oszacowany roczny koszt terapii z perspektywy płatnika publicznego, zakładając, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą stosowali profilaktycznie Defitelio przez 21 dni, w zależności od wielkości populacji, wyniesie od [REDAKTOWANE].

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z VOD:

- European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 2018 (Europa) – wytyczne dotyczące diagnozy i kryteriów oceny ciężkości SOS/VOD u dzieci i u dorosłych;
- Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators / Pediatric Blood and Marrow transplantation Consortium (PALISI/PBMTC) 2017 (USA) – wytyczne dotyczące leczenia wspomagającego pacjentów z VOD u dzieci i młodzieży;
- European Association for the Study of the Liver (EASL) 2015 (Europa) - wytyczne dotyczące chorób naczyniowych wątroby;
- British Society for Haematology / British Society for Blood and Marrow Transplantation (BCSH/BSMT) 2013 (Wielka Brytania) – wytyczne dotyczące chorób naczyniowych wątroby.

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 limfocytocytomy 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.

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. Stosowanie heparyn, prostaglandyny E1, pentoksyfiliny, glutaminy, świeżo mrożonego osocza czy antytrombiny III nie jest zalecane.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.12.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5672.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego leku Defitelio (defibrotide) we wskazaniu: zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 2/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotide) we wskazaniu: zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47), oraz raportu nr OT.422.48.2018 Defitelio (defibrotide) we wskazaniu: zwojak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.