

## Opinia nr 1/2020

z dnia 10 stycznia 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Defitelio (defibrodyd) zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm ) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Defitelio (defibrodyd) we wskazaniu: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Defitelio (defibrodyd) zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W ramach wyszukiwania wykonanego w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej, odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia: Yang 2019. Ponadto, ze względu na wcześniejszą ocenę leku Defitelio (defibrotidum) we wskazaniu podobnym do obecnego przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące efektywności klinicznej defibrodydu pochodzące z oceny w 2016 roku.

Przytoczone dowody naukowe, wskazują na potencjalną skuteczność wnioskowanej technologii lekowej w omawianym wskazaniu. Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe dowody naukowe są ograniczonej jakości oraz odnoszą się do szerszej populacji pod względem wieku, niż przytoczona w zleceniu Ministra Zdrowia. Ponadto tylko część dowodów obejmowała porównanie defibrodydu (DEF) z komparatorem – tj. najlepszą terapią wspomagającą (BSC), pozostałe to próby jednoramienne. Wyniki na korzyść DEF odnotowano w przypadku odsetka pacjentów, którzy przeżyli 100 dni po przeszczepieniu oraz odsetka pacjentów, u których 100 dni po przeczepie obserwowana była całkowita odpowiedź na leczenie. Mediana przeżycia całkowitego była wyższa w grupie DEF niż BSC (odpowiednio: 67,0 dni vs 40,5 dnia).

Dowody naukowe wskazują na występowanie działań niepożądanych u większości pacjentów, jednak w ocenie eksperta klinicznego lek jest bezpieczny, a korzyści ze stosowania przewyższają ryzyko.

Wytyczne kliniczne wymieniają wnioskowaną technologię lekową jako możliwą do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Defitelio (defibrotyd), roztwór do wstrzykiwań 80 mg/ml wnioskowane wskazanie: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5), 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 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

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

Choroba zarostowa żył wątroby (ang. *veno-occlusive disease*, VOD), nazywana także zespołem niedrożności zatokowej wątroby (ang. *sinusoidal obstruction syndrome*, SOS), to potencjalnie zagrażające życiu, rzadkie powikłanie występujące najczęściej po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Choroba ta ma związek przyczynowy ze stosowanymi lekami. VOD jest wynikiem bezpośredniego toksycznego uszkodzenia śródbłonna zatok wątrobowych, co powoduje powstanie nadciśnienia wrotnego, stanu miejscowej nadkrzepliwości i odkładania się fibryny. Czasami do rozwoju powikłania dochodzi już w trakcie postępowania przygotowawczego, jeszcze przed infuzją przeszczepu. Najczęściej rozpoznania dokonuje się w pierwszych 3. tygodniach od przeszczepienia (około 16. dnia po transplantacji), aczkolwiek w około 20–30% choroba rozwija się po > 3 tygodniach po przeszczepie. Wydłużenie się czasu od przeszczepienia do wystąpienia objawów VOD może być spowodowane zmniejszoną intensywnością i toksycznością leczenia i możliwością dokonania przeszczepienia od dawcy alternatywnego.

Do objawów klinicznych należą: bolesne powiększenie wątroby, zatrzymanie wody w ustroju z wodobrzuszem oraz żółtaczka. Żółtaczka zazwyczaj występuje w VOD u osób dorosłych. Może ona nie występować w przypadku VOD, które rozwija się późno po HSCT, a często nie stwierdza się jej także u dzieci.

Uszkodzenie naczyń i hepatocytów prowadzi do martwicy komórek wątroby, zwłóknienia i zamknięcia światła naczyń, a ostatecznie prowadzi u części pacjentów do niewydolności wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego, niewydolności wielonarządowej i śmierci. Śmiertelność w VOD wynosi około 20% (VOD o ciężkim przebiegu wiąże się z wysoką śmiertelnością > 80%). Niemniej jednak u większości pacjentów choroba stopniowo ustępuje w okresie kilku tygodni. Według danych NFZ zgon w czasie trwania hospitalizacji wśród pacjentów po HSCT (hospitalizowanych w ramach grup S21, S22, S23) na przestrzeni 5 lat (2011 – 2015 r.) wystąpił u około 4,5% pacjentów.

VOD jest chorobą rzadką. Odsetek jej zareportowanych przypadków według Coppell 2010 jest bliski 0%. Niemniej jednak VOD rozwija się u około 10% pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych, jako powikłanie wczesne związane z toksycznością postępowania przygotowawczego. Obecnie VOD występuje częściej u pacjentów po allo-HSCT poprzedzonym mieloablacyjnym schematem kondycjonowania (przygotowanie pacjenta do przeszczepu za pomocą chemio- i radioterapii) (10–15%). Znacznie rzadziej dotyka ona pacjentów po allo-HSCT, u których przeprowadzono mniej intensywny schemat kondycjonowania, oraz u pacjentów po auto-HSCT (< 5%).

### **Alternatywne technologie medyczne**

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

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne, w toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla produktu leczniczego Defitelio.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Defitelio jest lekiem zawierającym defibrotyd, który jest mieszaniną oligonukleotydów o działaniu przeciwzakrzepowym, fibrynolitycznym, przeciwadhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Mechanizm działania defibrotydu jest wieloczynnikowy. Jego działanie polega głównie na zmniejszaniu nadmiernej aktywacji komórek śródbłonna (zaburzenia czynności śródbłonna), modulacji homeostazy śródbłonna oraz przywracaniu równowagi między procesami zakrzepowymi i fibrynolizą. Dokładny mechanizm działania defibrotydu nie został jednak w pełni wyjaśniony.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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).

W związku z powyższym oceniane wskazanie jest niemal tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym z tą różnicą, że Defitelio jest zarejestrowane do stosowania u dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy pacjenta pediatrycznego

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

W ramach wyszukiwania wykonanego w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej, odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia:

- Yang 2019 – przegląd systematyczny i metaanaliza. Celem opracowania była ocena defibrotydu w leczeniu VOD po HSCT. Do przeglądu włączono 1 badanie RCT (ang. *randomized controlled trials*), 1 badanie CCT (ang. *clinical controlled trial*) oraz 14 badań kohortowych. Interwencję w badaniach stanowiło zastosowanie defibrotydu. Suma liczby pacjentów wynosi: 3002.

Ponadto, ze względu na wcześniejszą analizę weryfikacyjną analiz dotyczących produktu leczniczego Defitelio (defibrotidum) we wskazaniu: tj. „Leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (ang. *Veno-occlusive disease*, VOD), nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. *Sinusoidal obstructive syndrome*, SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *Haematopoietic stem-cell transplantation*, HSCT), u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.” (raport AOTMiT Nr: OT.4351.15.2016), które jest zbliżone do aktualnie wnioskowanego, poniżej zestawiono najważniejsze informacje dot. efektywności klinicznej defibrotydu w leczeniu VOD/SOS z ww. raportu.

- Badania uwzględnione w ramach raportu OT.4351.15.2016:
  - Richardson 2016 – retrospektywne, wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie otwarte; okres obserwacji: 180 dni dla analizy skuteczności; liczba pacjentów w grupie defibrotydu wynosi 102 pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej 32 pacjentów;
  - Richardson 2015/2014/2013 – prospektywne, wieloośrodkowe badanie jednoramienne; okres obserwacji: 100 dni dla analizy skuteczności; liczba pacjentów: 641 (publikacja Richardson 2010); 681 (FDA Medical Review 2016) z ciężką VOD po HSCT: 336 (Richardson 2010); 387 (FDA Medical Review 2016).

- Richardson 2010 – randomizowane, wieloośrodkowe badanie otwarte, dwuramienne; okres obserwacji: 100 dni dla analizy skuteczności; Liczba pacjentów poddanych randomizacji: 151 (149 poddano leczeniu); Badanie zostało ocenione w skali Jadad na 2 z 5 punktów;
- Strouse 2016 – retrospektywne, wieloośrodkowe badanie dwuramienne; okres obserwacji: 100 dni dla analizy skuteczności; liczba pacjentów: 96 (DEF – 41; grupa kontrolna – 55).

W opracowaniu odniesiono się następujących punktów końcowych:

- D + 100 SR – ang. *survival rate at day +100*, współczynnik przeżycia po 100 dniu;
- CR – ang. *complete response*, odpowiedź całkowita;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite.

### Skuteczność kliniczna

#### Przegląd systematyczny Yang 2019

Odsetek pacjentów z VOD po HSCT leczonych defibrotidem (DEF), u których raportowano następujące punkty końcowe:

- D + 100 SR wyniósł 58% (95% CI: 54; 62);
- CR wyniósł 57% (95% CI: 45; 68).

Odsetek pacjentów z ciężkim VOD (sVOD) po HSCT leczonych defibrotidem, u których raportowano następujące punkty końcowe:

- D + 100 SR wyniósł 44% (95% CI: 39; 48);
- CR wyniósł 39% (95% CI: 28; 50).

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji obecne dowody sugerują, że defibrotid poprawia D + 100 SR i CR u pacjentów VOD/sVOD po HSCT.

#### Badanie Richardson 2016

Wyniki wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść defibrotidu (DEF) względem grupy stosującej BSC w zakresie:

- odsetka pacjentów, którzy przeżyli 100 dni po przeszczepieniu (HSCT): RD (ang. *risk difference*, różnica ryzyk)=23,0 (95% CI: 5,2; 40,8);
- odsetka pacjentów, u których 100 dni po HSCT obserwowana była całkowita odpowiedź na leczenie: RD=19,0 (95% CI: 3,5; 34,6)  
powyższe wartości zostały statystycznie skorygowane przy wykorzystaniu wskaźników skłonności (ang. *propensity score adjustment*).
- odsetka pacjentów, u których 100 dni po HSCT obserwowana była całkowita odpowiedź na leczenie: RD=15,3 (95% CI: 3,7; 26,9).

Różnica w zakresie odsetka pacjentów, którzy przeżyli 180 dni po przeszczepie nie była istotna statystycznie.

Mediana OS wyniosła:

- 67,0 dni (95% CI: 53,0; 90,0) w grupie stosującej DEF;
- 40,5 dni (95% CI: 30,0; 66,0) w grupie stosującej BSC.

Mediana czasu do wystąpienia CR wyniosła:

- 34,5 dni (95% CI: 33,0; 48,1) w grupie stosującej DEF;
- 39,5 dni (95% CI: 10,0; 85,7) w grupie stosującej BSC.

#### Wyniki badań jednoramiennych

Badania Richardson 2002, Richardson 2015/2014/2013 oraz pojedyncze ramie badania Richardson 2010.

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

#### *Bezpieczeństwo kliniczne*

##### Przegląd systematyczny Yang 2019

Odsetek pacjentów z VOD po HSCT leczonych defibrotydem, u których raportowano następujące punkty końcowe:

- $\geq 1$  DN wyniósł 65% (95%CI: 54; 75);
- Krwotok wyniósł 16% (95%CI: 5; 27);
- ciężkie DN wyniósł 53% (95%CI: 51; 55).

Odsetek pacjentów z ciężkim VOD (sVOD) po HSCT leczonych defibrotydem, u których raportowano następujące punkty końcowe:

- $\geq 1$  DN wyniósł 88% (95% CI: 71; 100),
- Krwotok wyniósł 42% (95% CI: 30; 55);
- ciężkie DN wyniósł 58% (95% CI: 52; 64).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### *Skuteczność praktyczna*

##### Badanie Strouse 2016

Odnotowano wyższe o 76% prawdopodobieństwo wystąpienia CR w 100 dni po HSCT w grupie stosującej DEF względem grupy stosującej BSC: RR (ang. *risk ratio*, ryzyko względne) =1,76 (95% CI: 1,06; 2,93).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odsetkach pacjentów dożywających 100. dnia po przeszczepie.

### *Bezpieczeństwo praktyczne*

#### Badanie Strouse 2016

Najczęstszymi przyczynami zgonów w obu grupach (DEF oraz BSC) były niewydolność przeszczepu i infekcje, natomiast w grupie DEF pacjenci częściej umierali z powodu nawrotu choroby, a w grupie BSC z powodu ostrej choroby aGVHD (ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi). Tylko u jednego pacjenta w grupie DEF, przyczyną zgonu było VOD.

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

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Według charakterystyki produktu leczniczego Defitelio do działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia zarostowej choroby żył wątroby występujących:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zalicza się: niedociśnienie;
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zalicza się: koagulopatię, krwotoki (w tym krwotok mózgowy, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok płucny, krwawienia z nosa, krwotok z jamy ustnej, krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika), krwiomocz i niedociśnienie.

Dodatkowo, zgodnie z ChPL Defitelio, w badaniach obejmujących pacjentów poddawanych leczeniu VOD ponad 50% uczestników stanowiły dzieci. W przypadku stosowania produktu w dawkach przekraczających zalecane 25 mg/kg masy ciała na dobę, odsetek osób, u których występowały krwawienia był wyższy. Ze względu na to, że wiele tego typu zdarzeń odnotowano w okresie obserwacji kontrolnej po leczeniu, niemożliwe było ustalenie wyraźnego związku ich występowania ze stosowaniem defibrotynu.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu, należy stwierdzić, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona pozytywnie.

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

#### *Ograniczenia analizy*

- Do przeglądu systematycznego Yang 2019 włączono jedynie 1 badanie randomizowane z grupą kontrolną, a większość pozostałych danych opierały się głównie na danych z badań obserwacyjnych. Ogranicza to jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności omawianej terapii. Dowody naukowe uwzględnione w opracowaniu OT.4351.15.2016, również nie są dowodami wysokiej jakości;
- Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego Yang 2019 nie zostały ograniczone do wieku pacjentów, co stanowi rozbieżność z populacją docelową ze zlecenia Ministra Zdrowia (populacja pediatryczna). Kryteria wśród pozostałych badań również nie zostały ograniczone do populacji pediatrycznej;
- Należy mieć na uwadze, że poprzednie etapy leczenia zarówno między badaniami, jak i badaniami a wskazanę we wniosku populacji, mogą się od siebie różnić;

- W badaniu Richardson 2016 odnotowano różnice istotne statystycznie, lecz wartości odsetka pacjentów, którzy przeżyli 100 dni po przeszczepie oraz odsetka pacjentów, u których 100 dni po przeszczepie obserwowana była całkowita odpowiedź, zostały obliczone przy wykorzystaniu wskaźników skłonności (ang. *propensity score adjustment*). Powyższa metoda ma ograniczoną wiarygodność metody przy małej liczebności grupy kontrolnej;
- W badaniu Strouse 2016 nie jest znane dawkowanie defibrotyny, zatem wyniki mogą nie odnosić się do skuteczności dawkowania określonego wnioskiem.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano aktywnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej możliwych do zastosowania.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość netto wnioskowanej terapii wynosi [REDACTED] PLN (koszt hurtowy brutto terapii – [REDACTED] PLN). Terapia ta obejmuje jeden 22-dniowy cykl leczenia, w załączniku do zlecenia podano również informację, że wnioskowane jest 130 fiolek po 2,5 ml, w dawce 80 mg/ml defibrotyny. Jedno opakowanie leku Defitelio zawiera 10 fiolek po 2,5 ml, zatem wnioskowane jest zrefundowanie 13 opakowań leku.

Na tej podstawie obliczono, że koszt netto za 1 opakowanie Defitelio wynosi [REDACTED] PLN (cena hurtowa brutto – [REDACTED] PLN).

Koszt 3 miesięcznej terapii wyniósłby [REDACTED] PLN netto (cena hurtowa brutto – [REDACTED] PLN).

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

Należy również zwrócić uwagę, że dawkowanie leku jest zależne od masy ciała pacjenta, tym samym koszty leku generowane w rzeczywistej praktyce klinicznej mogą się różnić od tych przedstawionych powyżej.

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

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z AWA nr OT.4351.15.2016, dotyczącej leczenia defibrotyną ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10: K76.5), liczebność populacji pediatrycznej, która będzie stosowała defibrotynę po jego wprowadzaniu do refundacji oszacowano na 9 pacjentów rocznie.

Ekspert kliniczny do którego zwrócono się z prośbą o oszacowanie populacji, określił ją na 50 osób, natomiast odniósł się on do dzieci, u których lek miałby zostać zastosowany w postaci profilaktyki VOD, nie zaś leczenia. Należy zatem wnioskować, że populacja docelowa będzie niższa.

Uwzględniając powyższe, koszt terapii stosowania wnioskowanego produktu leczniczego wyniesie:

- Dla 9 pacjentów:
  - Dla wnioskowanego cyklu terapii: [REDACTED] netto (cena hurtowa brutto: [REDACTED]);
  - Dla 3-miesięcznej terapii: [REDACTED] netto (cena hurtowa brutto: [REDACTED]).

- Dla 50 pacjentów:
  - Dla wnioskowanego cyklu terapii: [REDACTED] netto (cena hurtowa brutto: [REDACTED]);
  - Dla 3-miesięcznej terapii: [REDACTED] netto (cena hurtowa brutto: [REDACTED]).

#### Ograniczenia analizy

Ze względu na brak dokładnych danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej powyższe oszacowania mogą różnić się od rzeczywistego wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania:

- Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla populacji polskiej umożliwiających zweryfikowanie liczebności populacji;
- Niepewność dotycząca zużycia leku, którego dawkowanie leku jest uzależnione od masy ciała pacjenta. W obliczeniach wykorzystano liczbę fiolek wg zlecenia MZ. Różnica w uwzględnionej liczbie fiolek będzie miała znaczący wpływ na wysokość kosztów ponoszonych przez płatnika. Tym samym większy udział pacjentów dorosłych lub po prostu pacjentów o większej masie ciała będzie miał odzwierciedlenie we wzroście kosztów płatnika publicznego.

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

Odnaleziono 4 rekomendacje klinicznych odnoszące się do choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, wydane przez:

- British Society for Haematology/ British Society for Blood and Marrow Transplantation – BCSH/BSBMT 2013 (Wielka Brytania);
- European Association for the Study of the Liver – EASL 2015 (Europa);
- European School of Haematology/ European Group for Blood and Marrow Transplantation – ESH/EBMT 2013 (Europa);
- American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD 2009 (Stany Zjednoczone).

Wytyczne BCSH/BSBMT 2013 oraz ESH/EBMT 2012 wskazują, że defibrotyd jest rekomendowany w ocenianym wskazaniu. Do pozostałych interwencji wymienianych w leczeniu VOD w uwzględnionych wytycznych należą: metyloprednizolon, leczenie objawowe / wspomagające, przeszczep wątroby, wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe (przeciwwskazane przez AASLD 2009).

#### Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.12.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7077.2019.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5) 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 2/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5) oraz raportu nr OT.422.113.2019 Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 2 stycznia 2020 r.