



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu  
u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny  
przeszczep nerki, serca lub wątroby przy  
wykorzystaniu produktów leczniczych  
zawierających mykofenolan mofetilu (CellCept®)**

skrótowa analiza efektywności klinicznej i bezpieczeństwa

Raport Nr: AOTM-OT-0353

Warszawa, listopad 2011

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymało opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

Następujący eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

[REDACTED]

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

**Rozporządzenie** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**CNI** – inhibitory kalcyneuryny

**CsA** – cyklosporyna

**TAC** – takrolimus

**SRL** – sirolimus

**EVERL** – everolimus

**GS** – glikokortykosteroidy

**AZA** – azatiopryna

**MMF** – mykofenolan mofetylu

**MPS** – mykofenolan sodu

**MP** - metylprednizolon

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku .....	5
2. Problem decyzyjny .....	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	9
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	10
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	10
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	10
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	17
2.3.1. Interwencje .....	17
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	18
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	18
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek.....	18
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	18
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	19
2.3.2. Komparatory .....	19
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	20
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	20
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	21
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w	21
Polsce.....	21
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie	22
zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	22
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z	22
dokonywaną oceną.....	22
3. Opinie ekspertów .....	23
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	25
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	26
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	31
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	33
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	33
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	36
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	38
6.1. Analiza kliniczna .....	38
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	38
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	38
6.1.3. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych.....	38
6.1.4. Wyniki analizy klinicznej .....	38
6.1.4.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	38
6.1.4.1.1. Informacje ze skróconej analizy klinicznej.....	38

---

6.1.4.2. Bezpieczeństwo .....	45
6.1.4.2.1. Informacje ze skróconej analizy klinicznej.....	46
6.1.4.2.2. Inne odnalezione informacje.....	53
6.2. Analiza ekonomiczna.....	55
6.2.1. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	55
6.2.2. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	55
6.2.2.1. Inne odnalezione informacje.....	55
7. Podsumowanie.....	56
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	56
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	56
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	57
8. Piśmiennictwo .....	59
9. Załączniki .....	62

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10-04-02 MZ-PL-460-8365-232/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 11-11-30

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

**„profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetilu (m in. CellCept®)”**

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ
- leków

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

-

---

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

-

---

Data sporządzenia wniosku

-

---

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

-

---

Wnioskowana technologia medyczna:

**Mykofenolan mofetilu (CellCept®)**

---

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

**profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby**

---

Wnioskodawca (pierwotny):

**Minister Zdrowia**

---

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

**Roche Polska Sp. z o.o.**

**ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa**

---

Podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. **MYFORTIC** - NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
2. **PROGRAF** - ASTELLAS PHARMA SP. Z O.O., POLSKA
3. **ADVAGRAF** - ASTELLAS PHARMA EUROPE BV, HOLANDIA
4. **RAPAMUNE** - WYETH LEDERLE PHARMA GMBH, AUSTRIA
5. **IMURAN** - ASPEN EUROPE GMBH, NIEMCY
6. **IMMUNOPRIN** - EBWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
7. **AZATHIOPRINE VIS** - VIS ZAKŁADY CHEM-FARM. SP. Z O.O., POLSKA
8. **EQUORAL** - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
9. **SANDIMMUN NEORAL** - NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
10. **CERTICAN** - NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY

## 2. Problem decyzyjny

W dniu 02.04.2010 r. do Agencji wpłynęło Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29.03.2010 r., pismo znak MZ-PLE-460-8365-232/GB/10, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u biorców, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną mofetili mycophenolas (m.in. CellCept®) – na podstawie art. 31e ust. 1, art.31f ust. 5 oraz art.31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

W dniu 07.06.2010 r. Podmiot odpowiedzialny - firma Roche Polska Sp. z o.o. przekazał „złożone w 2007 roku w Ministerstwie Zdrowia analizy HTA, które się stały podstawą podjęcia decyzji przez Ministra Zdrowia o wpisaniu produktu leczniczego CellCept® (mykofenolan mofetylu) na listę leków refundowanych” oraz informację o trzech dodatkowych publikacjach potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu (Ekberg 2009, Neuberger 2009, Irish 2010).

Analizy HTA nadesłane przez Podmiot odpowiedzialny:

- [REDAKTOWANE] Efektywność kliniczna mykofenolanu mofetilu w porównaniu z zastosowaniem takrolimusu w leczeniu pacjentów po allogenicznym przeszczepie nerek. Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych. [REDAKTOWANE] marzec 2007.
- [REDAKTOWANE] Analiza finansowa. Oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu preparatu CellCept (mykofenolan mofetylu) w ramach podstawowej listy leków refundowanych. [REDAKTOWANE] marzec 2007.
- [REDAKTOWANE] Analiza farmakoekonomiczna. Zastosowanie preparatu CellCept w leczeniu immunosupresyjnym pacjentów po allogenicznym przeszczepie nerek. [REDAKTOWANE] luty 2007.

W dniu 29.08.2011 r. do Agencji wpłynęło pismo z dnia 25.08.2011 znak MZ-PLE-460-8365-455/GB/11 z prośbą o ocenę wszystkich zleconych leków immunosupresyjnych do 31.10.2011.

W piśmie z dnia 12.09.2011 r. (wpłynęło do Agencji 15.09.2011) znak MZ-PLA-460-12508-5/GB/11 Minister Zdrowia podtrzymał wskazany termin realizacji zlecenia.

W dniu 13.09.2011 r. Agencja zwróciła się do MZ z prośbą o przesunięcie terminu zlecenia na 30.11.2011 r. i zgodę na ograniczenie zakresu analiz, m.in. dla preparatu CellCept® (mykofenolan mofetylu) – ze względu na brak aktualnych analiz HTA odpowiadających problemowi decyzyjnemu, do skróconej analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa, przeprowadzonej w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, rekomendacje kliniczne i finansowe, stanowiska eksperckie oraz dane NFZ, dotyczące wielkości populacji i finansowania przedmiotowych technologii medycznych w latach 2009-2010 i w I półroczu 2011 roku (pod warunkiem ich uzyskania od Funduszu).

Pismem z dnia 23.09.2011 (wpłynęło do Agencji 27.09.2011) znak MZ-PLA-460-12508-6/GB/11 Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu wydania rekomendacji Prezesa AOTM do dnia 30.11.2011 r. i ograniczenie zakresu analiz.

Źródło: załącznik AW-2

### 2.1. Problem zdrowotny

Przeszczepienie narządu jest złożonym procesem, przebiegającym – w kolejnych etapach – od stwierdzenia możliwości pobrania (od osoby zmarłej), przez koordynację jego pobrania (w tym rozpoznanie zgonu i podtrzymywanie czynności narządów od tego momentu do ich pobrania), zabezpieczenie narządu przed następstwami niedokrwienia w okresie jego przechowywania, wybór optymalnego biorcy, operację przeszczepienia i znieczulenie pacjenta, stosowanie optymalnego schematu leczenia immunosupresyjnego, oraz właściwe postępowanie lekarskie w okresie pooperacyjnym, mające na celu zapobieganie powikłaniom lub ich leczenie, a także wczesne rozpoznanie przyczyn zaburzenia czynności przeszczepu. Odległe wyniki

przeszczepienia (zachowanie czynności narządu lub przeżycie chorego) zależą nie tylko od właściwego postępowania w każdym z wymienionych etapów procesu przeszczepienia, ale w równej mierze od odpowiedniego postępowania terapeutycznego w okresie odległym.

Źródło: *Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 - załącznik AW-8*

### Przeszczepienie nerki

Przeszczepienie nerki przywraca prawidłową homeostazę wewnątrzustrojową i czynność wewnątrzwydzielniczą oraz zapewnia lepszą jakość życia w porównaniu z dializoterapią, dlatego jest metodą z wyboru w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek.

Każdy chory z nieodwracalną niewydolnością nerek powinien być rozważany jako potencjalny biorca przeszczepu nerkowego. Przeszczepienie nerki wykonuje się u pacjenta leczonego dializami albo przed rozpoczęciem dializoterapii. Transplantację należy planować, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wyniesie  $>528 \mu\text{mol/l}$  (6 mg/d), a u chorych na cukrzycę  $>352 \mu\text{mol/l}$  (4 mg/d).

Jednym z możliwych powikłań po zabiegu transplantacji nerki jest ostre odrzucenie przeszczepu. Do trzeciego miesiąca po zabiegu ryzyko odrzucenia przeszczepu jest duże, później (do roku) umiarkowane. Wśród objawów wymienia się wzrost kreatyninemii o  $>10\text{-}25\%$  w ciągu 1-2 dni, któremu może towarzyszyć zmniejszenie diurezy, ból w okolicy przeszczepu, stan podgorączkowy, wzrost ciśnienia tętniczego. USG uwidacznia obrzęk piramid oraz zwiększenie pulsacyjności naczyń i oporu przepływu w badaniu dopplerowskim. W rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć zaburzenie przepływu krwi, utrudnienie odpływu moczu, neurotoksyczne działanie leków, śródmiąższowe bakteryjne i niebakteryjne zapalenie nerki przeszczepionej, nefropatię BK, mikroangiopatię zakrzepową. Leczenie ostrego odrzucenia polega na podaniu 3-5 impulsów 250-1000 mg metyloprednizolu *i.v.* Brak poprawy czynności przeszczepu uznaje się za tzw. odrzucenie steroidooporne, które można leczyć ATG. Po opanowaniu procesu odrzucania należy zwiększyć podstawową dawkę leków immunosupresyjnych, a także rozważyć zamianę cyklosporyny A na takrolimus i azatiopryny na mykofenolan mofetylu.

W Polsce do końca 2004 roku wykonano 10 897 przeszczepów nerki. Obecnie przeprowadza się roczne około 1000 zabiegów transplantacji nerki.

W Polsce do końca 2004 roku wykonano 10 897 przeszczepów nerki. Obecnie przeprowadza się roczne około 1000 zabiegów transplantacji nerki.

Źródło: *Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkiewicz Z., Durlik M. Niewydolność nerek w: Choroby wewnętrzne, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280.*

### Przeszczepienie serca

Transplantacja serca stanowi opcję leczenia pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, choroba wieńcowa, zaburzeniami rytmu serca, a także pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka zgonu lub z nadmiernymi objawami pomimo optymalnego stosowania leków i urządzeń medycznych. Przeszczepienie serca może być również wskazane u pacjentów, których nie można odłączyć od aparatury wspomagającej pracę serca po przebytych zawale lub operacji kardiochirurgicznej. Jedynym bezwzględny przeciwwskazaniem jest nadciśnienie płucne. Do przeciwwskazań względnych zalicza się: niewydolność narządów (np. serca, płuc, wątroby) oraz miejscowe lub ogólnoustrojowe choroby naciekowe (np. mięsak serca, amyloidoza). Wszystkie przeszczepione serca pochodzą od dawców  $< 60$  r.ż. z rozpoznaną śmiercią mózgową, u których występowały prawidłowe czynności serca i płuc, natomiast nie mogły być potwierdzone w wywiadzie: choroba wieńcowa oraz inne choroby serca. U 50-80% pacjentów występuje co najmniej 1 epizod odrzucenia. U większości pacjentów nie stwierdza się objawów, lecz prawie u 5% rozwijają się zaburzenia czynności lewej komory lub arytmie przedsionkowe. Częstość występowania ostrego odrzucenia największa jest po miesiącu, a następnie zmniejsza się w ciągu kolejnych 5 msc. i stabilizuje się po 1 roku.

Źródło: *██████████ Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce odrzucania narządu u dorosłych biorców alogenicznych po przeszczepie nerek lub serca. ██████████ 2011*



W celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej biorcy na przeszczep stosuje się leczenie immunosupresyjne. Leki z tej grupy zmniejszają częstość i nasilenie ostrego odrzucenia nerki. Pozwalają także na uzyskanie długotrwałego przeżycia zarówno biorcy jak i samego przeszczepu. W leczeniu chorych po transplantacji stosuje się terapię skojarzoną kilku leków o różnych mechanizmach działania, w możliwie najniższych dawkach terapeutycznych.

Źródło: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 - załącznik AW-8

### Przeszczepienie wątroby

Przeszczepienie wątroby stało się obecnie standardową metodą leczenia zarówno niewydolności tego narządu, spowodowanej przewlekłymi jej schorzeniami, jak i niektórymi wrodzonymi wad metabolicznych, pierwotnego raka wątroby oraz ostrej niewydolności wątroby. Dzięki udoskonaleniu metod chirurgicznych oraz leczenia immunosupresyjnego roczne przeżycie biorcy wątroby przeszczepionej od dawcy zmarłego wynosi – według danych amerykańskiego Naukowego Rejestru Biorców Narządów (SRTR) z 2004 roku – 87%, a pięcioletnie 73%. Przeszczepienie części wątroby od dawcy żywego może się wiązać nawet z nieco lepszym przeżyciem odległym biorcy.

Wątroba – w porównaniu z innymi narządami unaczynionym: nerką, sercem, płucem lub jelitem – jest uważana za narząd uprzywilejowany immunologicznie. Biorca wątroby wymaga generalnie nieco mniej agresywnego leczenia immunosupresyjnego i łatwiej dochodzi u niego do stanu tolerancji przeszczepu.

Źródło: Nowacka-Cieciura E, Durlik M. Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. Medical Science Review - Hepatologia 2007; 7: 9-17

#### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

##### Stanowiska eksperckie:

[Redacted]

Według wszystkich ekspertów zastosowanie wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza, jest związane z priorytetem zdrowotnym **opieka długoterminowa**.

##### Uzasadnienie:

[Redacted]

Niemożliwe jest przeszczepianie narządów bez właściwego schematu leczenia immunosupresyjnego

[Redacted]

Każdy pacjent po zabiegu przeszczepienia narządu musi przewlekle otrzymywać leki immunosupresyjne (przez cały okres funkcjonowania przeszczepu) w celu zapobiegania procesowi ostrego i przewlekłego odrzucania. Zaprzeszczenie leczenia zawsze prowadzi do utraty przeszczepu a w rezultacie zgonu zwłaszcza u biorców wątroby lub serca.

[Redacted]

Konsekwencją schyłkowej niewydolności serca i wątroby jest śmierć pacjenta. W przypadku niewydolności nerek istnieje alternatywa w postaci dializoterapii, ale przeszczepienie nerki istotnie w stosunku do niej przedłuża życie pacjenta i poprawia jego jakość.

Wszyscy eksperci jako istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego określonego na początku formularza wskazali **przedwczesny zgon**.

**Uzasadnienie:**

Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie. Immunosupresja jest konieczna do zachowania czynności przeszczepu. Niewprowadzenie w/w technologii oznacza przedwczesny zgon.

Jak wyżej [patrz poprzedni akapit – przyp. analityka]

Źródło: załączniki AW-3, AW-4, AW-5

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

**Według Stanowisk eksperckich:**

Wszyscy eksperci jako istotność wnioskowanej technologii medycznej wskazali

**- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia**

**Uzasadnienie:**

*Uzasadnienie* Zabieg przeszczepienia serca lub wątroby jest zabiegiem ratującym życie, zabieg przeszczepienia nerki przedłuża życie, zapewnia jego lepszą jakość i jest w przewlekłej opiece tańszy w porównaniu z dializoterapią. Warunkiem zachowania czynności przeszczepu jest stałe, adekwatne leczenie immunosupresyjne. MMF jest lekiem stosowanym w podstawowych schematach immunosupresji zapobiegających procesowi odrzucania przeszczepu. Może być kojarzony z każdą grupą leków immunosupresyjnych: glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny, inhibitorami sygnału proliferacji (inhibitory mTOR)

Konsekwencją schyłkowej niewydolności serca i wątroby jest śmierć pacjenta. W przypadku niewydolności nerek istnieje alternatywa w postaci dializoterapii, ale przeszczepienie nerki istotnie w stosunku do niej przedłuża życie pacjenta i poprawia jego jakość.

Źródło: załączniki AW3, AW-4, AW-5

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

## IMMUNOSUPRESJA U DOROSŁYCH

### Przeszczepienie nerki

**Standardowy schemat to schemat trójlekowy:**

inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS (1B)

Najczęściej: Prograf(TAC)/ Advagraf(TAC)/ Neoral(CsA) + **CellCept(MMF)/ Myfortic (MPS)** + GS

Jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucania nie przekraczającą 20%.

Najczęściej stosowane schematy leczenia to połączenie takrolimusu z **mykofenolanem mofetylu** z lub bez steroidów. Rzadziej stosowana jest cyklosporyna. Ze względu na wpływ cyklosporyny na krążenie wątrobowo-jelitowe MPA ekspozycja na CellCept w schamacie z cyklosporyną jest niższa niż przy leczeniu takrolimusem.

**Schematy czterolekowe** wykorzystywane są u chorych większego ryzyka immunologicznego, oraz po przeszczepieniu trzustki i nerki. Stosuje się leczenie indukcyjne środkami powodującymi deplecję limfocytów (przeciwciała poliklonalne lub monoklonalne) lub środkami blokującymi receptor dla interleukiny 2 (przeciwciało monoklonalne) oraz skojarzone podawanie trzech leków:

Advagraf(TAC)/ Prograf(TAC)/ Neoral (CsA) + **CellCept(MMF)**/Myfortic(MPS) + GS

lub rzadziej

Advagraf(TAC) /Prograf(TAC) /Neoral + Rapamune(SRL)/ Certican(EVERL) + GS

#### **Inne protokoły immunosupresji:**

Neoral (CsA) + AZA + GS

Advagraf(TAC)/ Prograf (TAC) + AZA + GS

Neoral(CsA)/ Prograf(TAC)/ Advagraf(TAC) + Certican(EVERL) + GS z lub bez indukcji (Simulect)

Advagraf(TAC)/ Prograf (TAC) + Rapamune(SRL) + GS

Indukcja + Rapamune(SRL) + **CellCept(MMF)**/ Myfortic(MPS) + GS

Indukcja + Certican(EVERL) + **CellCept(MMF)**/ Myfortic(MPS) + GS

#### **Protokoły uzupełniające:**

##### **Leczenie ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny**

Protokoły z bardzo szybkim lub szybkim odstawianiem steroidów Advagraf/Prograf/Neoral + **CellCept** znajdują zastosowanie u pacjentów np. z osteoporozą, cukrzycą, dzieci, osób *a priori* dobrze rokujących.

Immunosupresja bez leków hamujących podziały komórkowe. Jeśli nie można stosować **CellCeptu**/Myforticu, AZA ani też Rapamune/Certicanu z powodu mielotoksyczności, należy do indukcji użyć basiliximab. Stosuje się wówczas Simulect + Neoral/Prograf/Advagraf + GS.

##### **Leczenie z wyłączeniem inhibitorów kalcyneuryny (CNI)**

W chwili obecnej nie zaleca się schematów *de novo* bez inhibitorów kalcyneuryny (KDIGO 2009, 2B). Nie należy odstawiać CNI u biorców ze stabilną czynnością nerki ze względu na zbyt wysokie ryzyko procesu ostrego odrzucania, który wpływać może negatywnie na odległą czynność przeszczepu. Na podstawie przeprowadzonych badań randomizowanych i nierandomizowanych zaleca się schematy ze zredukowaną dawką CNI.

##### **Immunosupresja jednolekowa (monoterapia) Neoral lub Advagraf/Prograf**

U osób z dobrą czynnością przeszczepionej nerki, które nigdy nie miały procesu odrzucania, z leukopenią, nietolerancją pokarmową lub ciężkimi objawami niepożądanymi innych leków można stosować monoterapię. Podejmowanie takiej decyzji wymaga jednak daleko posuniętej ostrożności.

#### **Leczenie immunosupresyjne w szczególnych sytuacjach klinicznych:**

- **Leczenie immunosupresyjne w mikroangiopatii zakrzepowej (TMA)**

TMA może wystąpić jako nawrót zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), który miał miejsce przed transplantacją (postać rodzinna) ale częściej rozwija się *de novo*.

Wydaje się, że u pacjentów z niewydolnością nerek wywołaną HUS można zastosować w indukcji Simulect, a jako leczenie podstawowe **CellCept** oraz GS. W przypadku rozwoju mikroangiopatii po transplantacji należy zredukować lub odstawić leki potencjalnie mogące wywołać TMA. Bezpieczne są GS i CellCept, Myfortic oraz azatiopryna.

- **Przewlekła dysfunkcja alloprzeszczepu nerki (CAD Chronic allograft dysfunction)**

W przypadku pogarszającej się czynności nerki z rozpoznaniem hist-pat IF/ TA i/lub nefrotoksyczności CNI zalecanym postępowaniem jest redukcja lub odstawienie CNI i dołączenie leku antyproliferacyjnego: **CellCept/Myfortic** lub **Rapamune/Certican** ewentualnie skojarzenie **CellCept/Myfortic + Rapamune/Certican**.

- **Pogorszenie czynności nerki z powodu przewlekłego odrzucania**

W przewlekłym humoralnym odrzucaniu należy intensyfikować immunosupresję, dobre efekty opisano po konwersji leczenia na **Prograf + MMF** (MMF hamuje produkcję przeciwciał).

- **Nawrót kłębuszkowego zapalenia nerek lub glomerulopatia „de novo”**

DaneUSRDS obejmujące lata 1990–2003, w których analizowano wpływ leczenia immunosupresyjnego na utratę przeszczepu wykazały, że żaden ze stosowanych leków: cyklosporyna, takrolimus, prednizon, **mykofenolan mofetylu**, azatiopryna, sirolimus nie wpływa na ryzyko utraty przeszczepu z powodu rozwoju glomerulopatii w nerce przeszczepionej. Nie wykazano także różnicy pomiędzy cyklosporyną a takrolimusem oraz MMF a azatiopryną we wpływie na utratę przeszczepu.

- **Immunosupresja u biorców przeszczepów po przebyciu choroby nowotworowej lub jej wystąpieniu de novo**

U takich chorych należy rozważyć konwersję z **Neoralu/Advagrafu/ Prografu** na **sirolimus/everolimus** lub **sirolimus/everolimus** i **CellCept/Myfortic**.

### **Immunosupresja u ciężarnej biorczyńni nerki**

U ciężarnej biorczyńni nerki jako leczenie immunosupresyjne można stosować cyklosporynę A lub takrolimus bez lub z glikokortykosteroidami oraz azatioprynę.

## **Przeszczepienie wątroby**

Inhibitory kalcyneuryny są nadal podstawowymi lekami, na których opiera się większość schematów leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby.

### **Schemat podstawowy**

**Prograf (tacrolimus) + Prednison**

– schemat podstawowy obecnie powszechnie zalecany

– także w przypadku pozapalnej marskości wątroby typu C lub B

Ponadto, choć nie we wszystkich ośrodkach, stosowane są modyfikacje schematu z udziałem leków z grupy hamujących podziały komórkowe: azatiopryna lub mykofenolanu mofetilu z uwagi na potencjalny wpływ antywirusowy wobec HCV (badania *in vitro* i jedno *in vivo* dotyczące Aza).

### **Schemat II**

**Cyklosporyna/Takrolimus + Azatiopryna/CellCept + Prednison**

Wskazania:

– pierwotna marskość żółciowa (PBC)

– pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)

– autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)

Stosowanie **CellCeptu** pozwala w wybranych przypadkach na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów, ich odstawienie lub wczesne zaniechanie ich stosowania. Leczenie **MMF** umożliwia także zmniejszenie dawek inhibitora kalcyneuryny. Najczęstsze działania niepożądane to mielotoksyczność, leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość ustępujące po zmniejszeniu dawki oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha).

### **Schemat po transplantacji wątroby ze wskazań onkologicznych**

Schemat podstawowej immunosupresji powinien uwzględniać leki immunosupresyjne o potencjale antyproliferacyjnym jak np. **CellCept** lub onkostatycznym jak **sirolimus** lub **everolimus**.

### **Leczenie immunosupresyjne w szczególnych sytuacjach klinicznych:**

- **Niewydolność nerek**

U biorców z niewydolnością nerek zalecane są schematy leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem przeciwciał antytymocytarnych i antylimfocytarnych podawanych w okresie indukcji immunosupresji, umożliwiające odroczenie rozpoczęcia leczenia inhibitorami kalcyneuryny lub odroczenie i redukcję dawki inhibitora kalcyneuryny

- **Choroby układu krążenia:**

Wybór schematu leczenia w oparciu o prograf, stosowanie schematów opartych na **mykofenolanie mofetilu** lub azatioprynie oraz możliwie niskich dawkach lub szybko odstawianych glikokorykosteroidach

- **Zaburzenia metaboliczne**

**zaburzenia lipidowe** – zalecane są leki o obojętnym profilu metabolicznym np. azatiopryna, **mykofenolan mofetilu**, redukcja dawki lub odstawienie stosowanych inhibitorów kalcyneuryny oraz glikokortykoidów, o ile to możliwe

**zaburzenia węglowodanowe** – zalecane schematy leczenia o najmniejszym wpływie diabetogennym np. z ograniczeniem lub unikaniem skojarzenia glikokorykosteroidów i takrolimusu. Do rozważenia też skojarzenie leków cyklosporyna i **mykofenolan mofetylu** lub takrolimus i **mykofenolan mofetylu**

**osteoporoza** – redukcja lub odstawienie glikokortykosteroidów, modyfikacja dawki inhibitorów kalcyneuryny (...). Preferowane powinny być leki pozbawione negatywnego wpływu na metabolizm tkanki kostnej: azatiopryna, mykofenolan mofetilu, rapamycyna.

### **Przeszczepienie serca**

Podstawowy schemat immunosupresji składa się z inhibitora kalcyneuryny (coraz częściej takrolimus zamiast cyklosporyny), pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów. Leczenie indukcyjne stosowane jest u chorych z niewydolnością nerek w celu opóźnienia podawania inhibitora kalcyneuryny lub podawania go w zredukowanej dawce.

Leczenia immunosupresyjne pacjentów po transplantacji serca jest oparte na terapii trójskładnikowej i składa się z inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna-A lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (**mykofenolan mofetylu** lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu. W okresie okołoperacyjnym u prawie połowy chorych dodatkowo stosuje się indukcję przeciwciałami, wynika to jednak raczej z doświadczenia poszczególnych ośrodków transplantacyjnych, niż z indywidualnych wskazań do ich podania u wybranych pacjentów.

### **Przeszczepienie wątroby**

Porównanie wpływu **MMF** i Aza na funkcję przeszczepu wątroby, wirus HCV oraz przebieg i nasilenie zmian zapalnych i włóknienia w przebiegu reinfekcji HCV nadal jest przedmiotem badań a dostępne wyniki dopuszczają rozważenie leczenia azatiopryną w tej grupie biorców.

## **IMMUNOSUPRESJA U DZIECI**

### **Przeszczepienie nerki**

Istnieją pewne odrębności w zakresie metabolizmu, tolerancji i występowania objawów niepożądanych immunosupresji u dzieci, zwłaszcza poniżej 5 roku życia.

Immunosupresja u dzieci po transplantacji nerki, podobnie jak u chorych dorosłych, jest dobierana do wskazań i czynników ryzyka. Przy pierwszorazowym przeszczepieniu, dobrym doborze tkankowym i dobrej jakości pobranego narządu można stosować „tradycyjną” immunosupresję trójlekową, zawierającą cyklosporynę, azatioprynę i prednizon (CsA+AZA+Pred), niemniej wiele danych wskazuje na fakt, iż zamiana AZA na **mykofenolan mofetylu** (MMF) zmniejsza ryzyko ostrego odrzucania i poprawia odległe rokowanie co do utrzymania czynności przeszczepu.

Stosunkowo najmniej doświadczeń o charakterze *evidence-based medicine* zebrano na temat stosowania syrolimusu (jako podstawowej immunosupresji) u dzieci. Lek jest na ogół wybierany „wtórnie”, celem

uniknięcia lub zmniejszenia ekspozycji na inhibitory kalcyneuryny u dzieci wykazujących nietolerancję lub zagrożonych swoistymi powikłaniami tych leków.

Dobór immunosupresji ze względu na ryzyko immunologiczne odrzucenia przeszczepionego narządu:

Niskie ryzyko: CsA/TAC + AZA + Pred

Podwyższone ryzyko: CsA/TAC + **MMF** + Pred

Znacznie podwyższone ryzyko: anty-ILR-2 + TAC + **MMF** + Pred

Ze względu na powikłania steroidoterapii u dzieci po transplantacji nerki, m.in. zahamowanie tempa wzrostu i niskorosłość, stosuje się również schematy z wycofaniem/unikaniem steroidów

### Przeszczepienie wątroby

Podstawą immunosupresji po transplantacji wątroby u dzieci są inhibitory kalcyneuryny: takrolimus lub cyklosporyna. Takrolimus jest dziś tzw. złotym standardem w leczeniu immunosupresyjnym dzieci po transplantacji wątroby. Tradycyjnie wraz z takrolimusem stosuje się kortykosteroidy, jakkolwiek coraz więcej ośrodków zaleca obecnie ich bardzo wczesną redukcję (...), odstawienie po okresie 3–6 miesięcy od transplantacji, albo wręcz rezygnację z podawania kortykosteroidów w ogóle, przy czym w tych sytuacjach zwykle zaleca się indukcję immunosupresji przeciwciałami anty-IL2 lub podawanie takrolimusu w zestawieniu z mykofenolanem mofetylu przez okres kilku miesięcy. Obecnie praktycznie nie ma wskazań do stosowania azatiopryny u dzieci.

Immunosupresja po przeszczepieniu wątroby u biorcy z niewydolnością na tle chorób autoimmunologicznych (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, pierwotna marskość żółciowa), powinna zawierać kortykosteroidy oraz leki antyproliferacyjne (**MMF**). Z upływem czasu (6–12 miesięcy) można zrezygnować z jednego z tych leków.

Wczesne ograniczanie immunosupresji, docelowo monoterapia, wskazane są u biorców zakażonych wirusem C, u których zawsze dochodzi do nawrotu choroby. Choć istnieją doniesienia o działaniu hamującym replikację wirusa wzv C przez cyklosporynę oraz **MMF**, to jednak nie stwierdza się różnic w odległych wynikach transplantacji zależnych od zastosowanego schematu immunosupresji. O nasileniu nawrotu choroby w tej grupie biorców wydaje się decydować skumulowana siła immunosupresji oraz łączna dawka kortykosteroidów.

## SKUTECZNOŚĆ LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

Najczęstszym miernikiem aktywności immunosupresji w badaniach klinicznych jest liczba, czas wystąpienia i ciężkość (steroidooporność) epizodów ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją narządu.

### Przeszczepienie nerki

Skuteczność leków immunosupresyjnych stosowanych w połączeniu z GS w zapobieganiu ostrego odrzucania (terapia dwulekowa) w czasie pierwszych 6 miesięcy można przedstawić następująco:

TAC > CsA > RAPA = EVERL = MMF/MPS > AZA

Nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą

Azatiopryna ma znacznie słabsze działanie w stosunku do **MMF**. Badania wykazują taką samą skuteczność mykofenolanu mofetylu i soli sodowej kwasu mykofenolowego u chorych po przeszczepieniu nerki.

Stosowanie **CellCeptu** zamiast azatiopryny wybitnie zmniejsza częstość ostrego odrzucania (o 50%) po przeszczepieniu nerki, zmniejsza częstość ostrego odrzucania po przeszczepieniu wątroby (o 19%), a po przeszczepieniu serca o 34% (1A). **MMF** nie działa nefrotoksycznie, nie powoduje hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy ani osteoporozy. Lek ten zmniejsza ryzyko przewlekłej dysfunkcji przeszczepu.

**Azatiopryna (AZA) czy CellCept (MMF). Immunosupresja trójlekowa z CellCeptem** niezależnie od użytego inhibitora kalcyneuryny w przeszczepianiu nerek zmniejsza ryzyko niepowodzenia o 20%, zmniejsza odsetek epizodów ostrego odrzucania, poprawia przeżycie chorych z czynnym przeszczepem nerki, zarówno roczne jak i wieloletnie. Stosowanie CellCeptu umożliwia w wybranych przypadkach

zmniejszenie dawek inhibitorów kalcyneuryny, zmniejszenie dawki steroidów, odstawienie GS lub wczesne zaniechanie ich stosowania.

**CellCept (MMF) czy Myfortic (MPS).** Czynną cząsteczką w obu lekach jest kwas mykofenolowy (MPA). Myfortic, jakkolwiek ma identyczny mechanizm działania z CellCeptem, to różni się budową (jest solą sodową kwasu mykofenolowego), także konfekcjonowaniem (powlekana tabletką dojelitowa). CellCept jest wchłaniany w żołądku i może być przyjmowany dowolnie na czczo lub w czasie posiłku. Myfortic wchłaniany jest w jelitach i należy przyjmować go wg stałych zasad – z posiłkiem lub bez. W badaniach klinicznych rejestracyjnych i porejestracyjnych porównujących Myfortic z CellCeptem wykazano **równoważność terapeutyczną** obu leków i **porównywalny profil bezpieczeństwa** (także w aspekcie powikłań ze strony przewodu pokarmowego). (...) W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się, aby u pacjentów po przeszczepieniu nerki **lekiem pierwszego wyboru** z leków antyproliferacyjnych były **mykofenolany**.

#### Przeszczepienie serca

Ponieważ istnieje ograniczona liczba perspektywnych badań randomizowanych, niekiedy trudno jest obiektywnie określić korzyści płynące z zastosowania poszczególnych leków. (...) Największe rejestry chorych po transplantacji serca nie wykazują by jakiegokolwiek schemat leczenia immunosupresyjnego wydłużał przeżycie, jednak przewaga taka jest ewidentna w przypadku pacjentów u których nie stwierdzono epizodu istotnego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji.

W porównaniu do azatiopryny, zastosowanie **mykofenolanu mofetylu** (w kombinacji z cyklosporyną i glikokortykosteroidem) u pacjentów po przeszczepie serca powoduje zwiększenie odsetka chorych żyjących w pierwszym roku po transplantacji serca oraz zmniejszenie liczby epizodów ostrego odrzucania (Hosenpud 2001). Podobny efekt (zmniejszenie odsetka epizodów odrzucania) można uzyskać zamieniając azatioprynę na mykofenolan mofetylu (Kobashigawa 2006). Ponadto, azatiopryna ma działanie mielo- i hepatotoksyczne zwłaszcza w przypadku jednoczesowego zastosowania allopurinolu. W rezultacie, zalecanym lekiem hamującym proliferację limfocytów u wszystkich pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania powinien być **mykofenolan mofetilu**.

*Źródło: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 - załącznik AW-8*

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Według stanowisk eksperckich:

W Polsce wykonano w 2010 roku 999 transplantacji nerek, 217 transplantacji wątroby, 79 transplantacji serca (Poltransplant). Czyli co roku będzie przybywało około 1300-1500 nowych biorców przeszczepów, z których około **80% otrzyma de novo MMF**. Szacuje się, że w Polsce żyje z czynnym przeszczepem około 12 000 biorców nerki, wątroby, serca. Szacuję, że ponad 50% leczonych jest MMF (dane Poradni Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii WUM, pod opieką której jest ponad 3000 biorców nerki i wątroby). Populacja biorców aktualnie leczona de novo w większym odsetku otrzymuje MMF niż populacja, u której wykonano transplantacje przed 10-20 laty. MMF jest wskazany w podstawowych schematach immunosupresji u biorców de novo nerki, wątroby, serca (około **1000 nowych biorców** w danym roku kalendarzowym).

W Polsce wykonano wg rejestru Poltransplantu w 2010 ok. 1000 przeszczepów nerek, ok. 220 przeszczepów wątroby i ok. 80 przeszczepów serca. Rzeczywiste potrzeby są z pewnością przynajmniej dwukrotnie wyższe. Na przeszkodzie pełnego zaspokojenia stoi głównie brak narządów do przeszczepu. Oceniam, że **mykofenolany mofetylu lub sodu otrzymuje de novo około 90% biorców** przeszczepów narządowych. W populacji ok. 1000 biorców przeszczepu nerki, którzy pozostają w leczeniu ambulatoryjnym Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademickiego Szpitala Klinicznego **we Wrocławiu mykofenolan mofetylu przyjmuje ok. 50%**. Odsetek ten ma tendencję wzrastającą, ponieważ w

przypadku dysfunkcji przeszczepionej nerki na podłożu przewlekłego odrzucania mykofenolan mofetylu zastępuje wcześniej stosowaną azatiopryną, że uzyskać zwiększenie siły poprzyszczepowej immunosupresji

W Polsce wykonano w 2010 roku 999 transplantacji nerek, 217 transplantacji wątroby, 79 transplantacji serca (Poltransplant). Czyli co roku będzie przybywało około 1300-1500 nowych biorców przeszczepów, z których około **80% otrzyma de novo MMA lub MPS**. Szacuje się, że w Polsce żyje z czynnym przeszczepem około 12 000 biorców nerki, wątroby, serca.

Źródło: załączniki AW3, AW-4, AW-5

## Według danych POLTRASPLANTu:

**Tabela 1. Statystyka przeszczepów w latach 2009 i 2010.**

Statystyka przeszczepiania narządów od zmarłych dawców w latach:		
	2009	2010
Nerka	762	949
Nerka i trzustka	20	20
Wątroba	214	217
Serce	71	79
Płuco	10	12
Statystyka przeszczepiania narządów pobranych od żywych dawców		
Nerka	bd	50
wątroba	bd	20

Źródło: <http://www.poltransplant.org.pl/statystyka>

**Tabela 2. Lista osób oczekujących na przeszczepienie narządu w latach 2009 i 2010.**

Miesiąc	Liczba oczekujących na przeszczepienie nerki w latach:	
	2009	2010
Styczeń**	1501	1171*
Luty**	1512	1172*
Marzec**	1532	1188
Kwiecień**	1544	1234
Maj**	1553	1292
Czerwiec**	1574	1306
Lipiec**	1577	1341
Sierpień**	1604	1331
Wrzesień**	1636	1391
Październik**	1711	1409
Listopad**	1731	1390
Grudzień**	1768	1458

\*Osoby zgłoszone do krajowej listy osób oczekujących na przeszczepienie po zakwalifikowaniu do przeszczepienia w Ośrodku Kwalifikacyjnym

\*\*Oczekujących ostatniego dnia miesiąca

Źródło: <http://www.poltransplant.org.pl/statystyka>



## Według danych NFZ:

**Tabela 3. Liczba pacjentów związana z refundacją substancji czynnej mykofenolan mofetilu w latach 2009-2010.**

Nazwa handlowa	2009		2010	
	Liczba pacjentów do <18 r. ż.	Liczba pacjentów do >=18 r. ż.	Liczba pacjentów do <18 r. ż.	Liczba pacjentów do >=18 r. ż.
Cellcept	330	6414	351	6615
Myfenax	-	46	-	245
Mycophenolate Mofetil Apotex	-	-	-	54

„-” brak danych;

Źródło: załącznik AW-6

## Według wytycznych PTT 2010:

Wg danych USRDS 2009 w USA takrolimus otrzymuje 85% biorców **nerki** a Cyklosporynę 10%, **MMF - 75%**, MPS - 16%. Schemat takrolimus+MPA+GS stosowany jest u 51,4% biorców, takrolimus+MMF/MPS (bez GS) u 27,6% pacjentów, schemat CsA+MMF+GS otrzymuje 5,6% pacjentów a CsA+MMF (bez GS) jedynie 1,9% biorców.

Odsetek chorych po przeszczepieniu nerki leczonych pochodnymi kwasu mykofenolowego wynosi w USA 92% (w 2007 roku **MMF – 75%**, MPS – 16%).

Dane z raportów NAPRTCS (*North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*) potwierdzają **dominację** takrolimusu i **mykofenolanu mofetylu** oraz niewielki udział cyklosporyny, azatiopryny i sirolimusu w podstawowej immunosupresji u **dzieci po transplantacji nerki**.

Źródło: załącznik AW-8

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### CellCept® (mykofenolan mofetilu)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki immunosupresyjne, ATC kod L04AA06

#### Właściwości farmakodynamiczne

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie produktu CellCept jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak

maksymalne stężenie MPA (MPA Cmax) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu. MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%. W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego. MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który nie jest farmakologicznie aktywny. Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (< 1% dawki) jako MPA w moczu. Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest w moczu w postaci MPAG. MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (> 100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane.

We wczesnym okresie po transplantacji (< 40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wielkość AUC dla MPA jest o około 30% mniejsza i wartość Cmax o około 40% mniejsza w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Źródło: załącznik AW-1

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: **14 lutego 1996**

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: **14 lutego 2006**

Źródło: załącznik AW-1

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

Źródło: załącznik AW-1

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu (m.in. CellCept®).

Źródło: załącznik AW-2

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

(...) MMF jest wskazany w podstawowych schematach immunosupresji u biorców de novo nerki, wątroby, serca (około 1000 nowych biorców w danym roku kalendarzowym). Jest również wskazany w sytuacjach konieczności intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego, jeżeli pacjent nie otrzymywał danego leku w sytuacjach ostrego odrzucania przeszczepu lub przewlekłego odrzucania przeszczepu (zwłaszcza humoralnego). Stosowany jest w schematach z ograniczaniem inhibitorów kalcyneuryny lub glikokortykosteroidów (ze względu na działania niepożądane tych leków). Jest wskazany w przewlekłej dysfunkcji nerki przeszczepionej spowodowanej IF/TA (niespecyficzne włóknienie włóknienie śródmiąższowe i zanik cewek). Jako lek niefrotoksyczny jest wskazany u biorców wątroby lub serca z upośledzoną czynnością nerek własnych. Ponieważ nie ma wpływu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia) i zaburzenia metaboliczne (cukrzyca) jest wskazany u biorców z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i zespołem metabolicznym. Jest także lekiem z wyboru w mikroangiopatii zakrzepowej (z/bez zespołu HUS).

(...) Oceniam, że mykofenolany mofetylu lub sodu otrzymuje de novo około 90% biorców przeszczepów narządowych. W populacji ok. 1000 biorców przeszczepu nerki, którzy pozostają w leczeniu ambulatoryjnym Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu mykofenolan mofetylu przyjmuje ok. 50%. Odsetek ten ma tendencję wzrastającą, ponieważ w przypadku dysfunkcji przeszczepionej nerki na podłożu przewlekłego odrzucania mykofenolan mofetylu zastępuje wcześniej stosowaną azatiopryną, że uzyskać zwiększenie siły poprzyszczepowej immunosupresji. Podobne podejście – zastąpienie azatiopryny mykofenolanem mofetylu – zachodzi w przy występowaniu przewlekłej neurotoksyczności inhibitora kalcyneuryny. Wówczas przesłanką jest dążenie do bezpiecznego obniżenia dawki inhibitora kalcyneuryny. Mykofenolan mofetylu podawany jest również w programie dwulekowym w połączeniu z wysoką dawką glikokortykoidów lub trójlekowym z dołączeniem jeszcze inhibitora mTOR w przypadkach ostrej mikroangiopatii zakrzepowej po przeszczepieniu nerki.

W Polsce wykonano w 2010 roku 999 transplantacji nerek, 217 transplantacji wątroby, 79 transplantacji serca (Poltransplant). Czyli co roku będzie przybywało około 1300-1500 nowych biorców przeszczepów, z których około 80% otrzyma de novo MMA lub MPS. Szacuje się, że w Polsce żyje z czynnym przeszczepem około 12 000 biorców nerki, wątroby, serca.

Źródło: załączniki AW-3, AW-4, AW-5

#### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Preparat CellCept® (*mofetili mycophenolas*) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce - znajduje się na wykazie leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na choroby: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”.

Źródło:

[http://www.bil.aptek.pl/servlet/specjalista\\_f/listdet?nnml=411&nbl=5981401&type=simple&sort=KDDD\\_ANY](http://www.bil.aptek.pl/servlet/specjalista_f/listdet?nnml=411&nbl=5981401&type=simple&sort=KDDD_ANY)

### 2.3.2. Komparatory

#### Leki immunosupresyjne dostępne w Polsce

1. Leki hamujące produkcję cytokin biorących udział w aktywacji komórek i ich klonalnej ekspansji.
  - inhibitory kalcyneuryny (CNI): cyklosporyna (CsA) – Neoral, takrolimus (TAC) – Prograf, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu – Advagraf;
  - wczesne inhibitory sygnału proliferacji PSIs (inhibitory mTOR): sirolimus (SRL) - Rapamune, everolimus (EVERL) – Certican;
  - glikokortykosteroidy (GS): prednizon – Encorton, prednizolon – Fenicort, Solupred, metylprednizolon (MP) – Solumedrol, Medrol, Metypred;
2. Leki hamujące podziały komórkowe.
  - nieselektywne – azatiopryna (AZA) – Imuran;
  - selektywne – mykofenolan mofetylu (MMF) – CellCept, mykofenolan sodu (MPS) – Myfortic;
3. Preparaty biologiczne.
  - Powodujące deplecję limfocytów
  - Przeciwciała poliklonalne – globuliny antytymocytarne lub antylimfocytarne - ATG Fresenius S, Thymoglobulin - Genzyme;
  - Przeciwciała monoklonalne
    - ✓ anty-CD3 – OKT3 (mysie) /tylko w imporcie docelowym/
    - ✓ anty-CD52 (IL-2R) skierowane przeciwko łańcuchowi alfa receptora dla interleukiny-2

Nie powodujące deplecji limfocytów

- anty-CD25 (IL-2RA) skierowane przeciwko łańcuchowi alfa receptora dla interleukiny-2: basiliximab – Simulect;
- antyCD20: rituximab - Rituxan, MabThera (niezarejestrowany w Polsce do stosowania w transplantologii);

4. Leki i procedury ponadstandardowe.

- ludzkie globuliny poliwalentne;
- plazmafereza, immunoadsorpcja;

Źródło: *Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 - załącznik AW-8*

### 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki, wątroby i serca obejmuje 3 leki immunosupresyjne (o różnym mechanizmie działania) w połączeniu lub bez z leczeniem indukcyjnym. Najczęściej jest to: inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna A lub takrolimus) + lek antyproliferacyjny (mykofenolan mofetylu MMF lub mykofenolan sodu MPS) + glikokortykosteroidy. Azatiopryna stosowana jako lek antyproliferacyjny obecnie została zastąpiona przez MMF/MPS w schematach immunosupresji. Zamiast MMF/MPS w schemacie immunosupresji mogą być stosowane inhibitory sygnału proliferacji (inhibitory mTOR)- sirolimus lub everolimus. Możliwe jest także kojarzenie MMF/MPS z inhibitorami mTOR + glikokortykosteroidy. W późniejszym okresie po transplantacji dokonywane są modyfikacje leczenia immunosupresyjnego (indywidualizacja) w zależności od czynności przeszczepu i występujących powikłań u biorcy. U części pacjentów odstawiany jest jeden z leków (wówczas pacjent otrzymuje schemat dwulekowy) lub dokonuje się zamiany leczenia. Bardzo rzadko, w pojedynczych przypadkach stosuje się monoterapię.

Alternatywą dla mykofenolanu mofetylu jest mykofenolan sodu (preparat Myfortic). Ma on ten sam czynny związek - kw. mykofenolowy. Różnica polega w miejscu wchłaniania w przewodzie pokarmowym, którym jest żołądek dla mykofenolanu mofetylu i jelita dla mykofenolanu sodu. Ponadto mykofenolan sodu posiada rejestrację do stosowania wyłącznie w przeszczepach nerek u dorosłych.

Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki, wątroby i serca obejmuje 3 leki immunosupresyjne (o różnym mechanizmie działania) w połączeniu lub bez z leczeniem indukcyjnym. Najczęściej jest to: inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna A lub takrolimus) + lek antyproliferacyjny (mykofenolan mofetylu MMF lub mykofenolan sodu MPS) + glikokortykosteroidy. Azatiopryna stosowana jako lek antyproliferacyjny obecnie została zastąpiona przez MMF/MPS w schematach immunosupresji.

Źródło: załączniki AW-3, AW-4, AW-5

### 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Mykofenolan sodu (MPS - Myfortic firmy Novartis). Czynną cząsteczką w obu (MMF i MPS) lekach jest kwas mykofenolowy (MPA). MPS jakkolwiek ma identyczny mechanizm działania z MMF to różni się budową (jest solą sodową kwasu mykofenolowego), także konfekcjonowaniem

(powlekana tabletką dojelitowa) i farmakokinetyką. MMF jest wchłaniany w żołądku, MPS wchłaniany jest w jelitach. W badaniach klinicznych rejestracyjnych i porejestracyjnych porównujących Myfortic z CellCeptem wykazano równoważność terapeutyczną obu leków i porównywalny profil bezpieczeństwa. MPS jest zarejestrowany do leczenia tylko dorosłych biorców nerki (nie ma rejestracji w przeszczepach serca, wątroby i u dzieci).

Trudno mówić o zastępowaniu technologii, skoro mykofenolan mofetylu już obecnie jest najczęściej stosowanym u biorców przeszczepów narządowych w Polsce i na świecie lekiem antyproliferacyjnym.

Źródło: załączniki AW-3, AW-4, AW-5

### 2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Obecnie nie ma alternatywnej technologii schematu trzylekowego, w którym MMF można zastąpić innym tańszym lekiem. Azatiopryna jest tańszym lekiem antyproliferacyjnym, jednak o znacznie niższej skuteczności w zapobieganiu procesowi odrzucania i nie może być porównywana z MMF. Obecnie praktycznie u biorców de novo nie jest stosowana.

Mykofenolan mofetylu zastąpił w przeszczepach narządowych azatioprynę. Nie widzę możliwości powrotu do tego leku, który wyszedł z użycia w programach immunosupresji u biorców przeszczepu jako mniej skuteczny.

Obecnie nie ma alternatywnej technologii schematu trzylekowego, w którym MMF można zastąpić innym tańszym lekiem. Azatiopryna jest tańszym lekiem antyproliferacyjnym, jednak o znacznie niższej skuteczności w zapobieganiu procesowi odrzucania.

Źródło: załączniki AW-3, AW-4, AW-5

### 2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Najskuteczniejszą technologią jest schemat: takrolimus+ MMF/MPS + glikokortykosteroidy + indukcja.

Nie ma dostępnego alternatywnego schematu leczenia immunosupresyjnego, liczba leków immunosupresyjnych jest ograniczona, dysponujemy: takrolimus, cyklosporyna, MMF, MPS, sirolimus, everolimus, azatiopryna i tylko te leki kojarzone są ze sobą.

Mykofenolan mofetylu w połączeniu z inhibitorem kalcyneuryny i prednizonem jest najskuteczniejszym zestawem leków u biorców przeszczepów narządowych o przeciętnym zagrożeniu odrzucaniem narządu. Przy podwyższonym ryzyku, w zależności od nasilenia stosowana jest dodatkowa surowica antylimfocytarna lub przeciwciała wobec receptora dla interleukiny-2.

Źródło: załączniki AW-3, AW-4, AW-5

### 2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Zalecany schemat to: inhibitor kalcyneuryny (takrolimus ewentualnie cyklosporyna A) + MPA (MMF/MPS) + glikokortkosteroidy + indukcja (bazyliksymab lub Thymoglobulin lub ATG).

Schematy immunosupresji z użyciem mykofenolanu mofetylu lub mykofenolanu sodu w odniesieniu do przeszczepienia nerki są najczęściej rekomendowane.

Najskuteczniejsza technologią jest schemat: takrolimus+ MMF/MPS + glikokortykosteroidy + indukcja. Nie ma dostępnego alternatywnego schematu leczenia immunosupresyjnego, liczba leków immunosupresyjnych jest ograniczona, dysponujemy: takrolimus, cyklosporyna, MMF, MPS, sirolimus, everolimus, azatiopryna i tylko te leki kojarzone są ze sobą.

Źródło: załączniki AW-3, AW-4, AW-5

### 2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w AOTM, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
Stanowisko nr 12/04/2009 z dn. 16.02.2009 r.	walgancyklowir (Valcyte®)	Profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszowych przez okres do 100 dni po przeszczepie	RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych walgancyklowiru (Valcyte®) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszowych przez okres do 100 dni po przeszczepie, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie</u> Dostępne dowody naukowe wskazują na podobną do gancyklowiru efektywność kliniczną w zakresie profilaktyki reakcji odrzucania lub utraty przeszczepu, choroby oraz zespołu CMV, przy jednoczesnym zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa. Walgancyklowir jest obecnie jedynym podawanym doustnie lekiem zarejestrowanym w Polsce w profilaktyce zakażeń CMF u biorców narządów mięszowych. W perspektywie 3 m-cy zalecanej profilaktyki koszty są podobne do stosowanego dożylnie gancyklowiru. Wobec tego celowe jest finansowanie walgancyklowiru ze środków publicznych.

### 3. Opinie ekspertów

#### **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

„Mykofenolan mofetylu (MMF) jest jednym z podstawowych leków stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego u dorosłych biorców nerki, wątroby, serca lub u dzieci. Potwierdzenie skuteczności MMF w redukcji częstości procesu ostrego odrzucania i częstości utraty przeszczepu w badaniach klinicznych i rejestrowych ugruntowało jego pozycję w schematach leczenia immunosupresyjnego, MMF stopniowo zastąpił starszy lek antyproliferacyjny, jakim jest azatiopryna, praktycznie obecnie prawie nie stosowana *de novo* u biorców przeszczepów. MMF może być kojarzony z każdą grupą leków immunosupresyjnych (inhibitory kalcyneuryny, inhibitory sygnału proliferacji, glikokortykosteroidy). W wytycznych KDIGO 2009 (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru z leków antyproliferacyjnych były mykofenolany. MMF nie jest nefrotoksyczny, hepatotoksyczny, nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego i nie powoduje zaburzeń metabolicznych. MMF przyjmuje około 80% biorców narządów. Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie a skuteczna immunosupresja jest niezbędna do zachowania jak najdłużej dobrej czynności przeszczepu. Utrata przeszczepu z powodu ostrego lub przewlekłego odrzucania u biorców serca lub wątroby często oznacza zgon a u biorców nerki powrót do leczenia dializami. Osoby oczekujące na kolejną transplantację zwiększają zapotrzebowanie na narządy.”

#### **Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

„Trudno znaleźć argumenty przeciwko finansowaniu terapii MMF. Jeżeli leczenie immunosupresyjne nie byłoby dostępne dla biorców przeszczepów, to nie należałoby wykonywać zabiegów transplantacji. MMF jest lekiem powszechnie stosowanym o sprawdzonej skuteczności i bezpieczeństwie.”

#### **Stanowisko własne:**

„Uważam, że MMF powinien być finansowany ze środków publicznych, jest podstawowym lekiem immunosupresyjnym, o sprawdzonej skuteczności i bezpieczeństwie. Podawany jest u większości biorców nerki, serca, wątroby w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny i glikokortykosteroidami. Obecnie schemat: takrolimus+MMF+ glikokortykosteroidy zapewnia najlepszą przeżywalność pacjentów i przeszczepów. MMF jest zalecany jako lek pierwszego wyboru u biorców nerki, serca, wątroby.”

#### **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

„Mykofenolan mofetylu (MMF) jest lekiem o mocno ugruntowanej pozycji w programach immunosupresji u biorców przeszczepów narządowych. Rejestrację (preparat CellCept) do stosowania w przeszczepach nerek u dorosłych uzyskał w 1995r, w przeszczepach serca w 1998 r., w przeszczepach wątroby w 2000 r., a w 2001 r. również w przeszczepach nerek u dzieci. Od tego czasu mykofenolany (mofetylu i sodu) stały się podstawowymi elementami w schematach immunosupresji zarówno w połączeniu z inhibitorami kalcyneuryny jak i inhibitorami mTOR. Zaletą MMF jest brak wątrobowej i nerkowej toksyczności oraz neutralny profil metaboliczny. Przy zachowaniu prawidłowej ekspozycji (przeszkodą bywa nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego i leukopenia – ok. 20% biorców przeszczepu nerki) stosowanie MMF w sposób znamieny przedłuża przeżycie przeszczepów narządowych, co w przypadku przeszczepów serca i wątroby jest równoznaczne z przeżyciem biorcy, a w odniesieniu do przeszczepów nerki z istotnym wydłużeniem przeżycia biorcy w stosunku do alternatywnej dializoterapii. Nie mam więc wątpliwości, że procedura powinna być finansowana ze środków publicznych.”

#### **Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

„Nie ma argumentów dla takiego stanowiska.”

#### **Stanowisko własne:**

„Przy zachowaniu prawidłowej ekspozycji (przeszkodą bywa nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego i leukopenia – ok. 20% biorców przeszczepu nerki) stosowanie MMF w sposób znamieny

przedłuża przeżycie przeszczepów narządowych, co w przypadku przeszczepów serca i wątroby jest równoznaczne z przeżyciem biorcy, a w odniesieniu do przeszczepów nerki z istotnym wydłużeniem przeżycia biorcy w stosunku do alternatywnej dializoterapii. Nie mam więc wątpliwości, że procedura powinna być finansowana ze środków publicznych.”



**Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

„Mykofenolany (MPA i MPS) są jednym z podstawowych leków stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego u dorosłych biorców nerki, wątroby, serca lub u dzieci. Potwierdzenie skuteczności zarówno MPA jak i MPS w redukcji częstości procesu ostrego odrzucania i częstości utraty przeszczepu w badaniach klinicznych i rejestrowych ugruntowało jego pozycję w schematach leczenia immunosupresyjnego, MMF stopniowo zastąpił starszy lek antyproliferacyjny, jakim jest azatiopryna, praktycznie obecnie prawie nie stosowana *de novo* u biorców przez farmakokinetyczny i odmiennyczepów. Mykofenolany mogą być stosowane w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W wytycznych KDIGO 2009 (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru z leków antyproliferacyjnych były mykofenolany. Nie są one nefrotoksyczne, hepatotoksyczne, nie zwiększają ryzyka sercowo-naczyniowego i nie powodują zaburzeń metabolicznych. MMF przyjmuje około 80% biorców narządów. Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie a skuteczna immunosupresja jest niezbędna do zachowania jak najdłużej dobrej czynności przeszczepu. Utrata przeszczepu z powodu ostrego lub przewlekłego odrzucania u biorców serca lub wątroby często oznacza zgon a u biorców nerki powrót do leczenia dializami. Osoby oczekujące na kolejną transplantację zwiększają zapotrzebowanie na narządy. Uważam, że ze względu na odmienny profil i odmienny charakter zdarzeń niepożądanych oba preparaty powinny być na liście w oddzielnej grupie limitowej. Mykofenolany muszą być finansowane ze środków publicznych, ponieważ ZAWSZE stanowią jeden z trzech łącznie stosowanych preparatów.”

**Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

„Nie dotyczy.”

**Stanowisko własne:**

„Uważam, że oba preparaty powinny być finansowane ze środków publicznych. Stanowią one podstawowy lek immunosupresyjny, o sprawdzonej skuteczności i bezpieczeństwie, stosowane w schemacie trójlekowym.”

Źródło: załączniki AW-3, AW-4, AW-5



#### 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne i finansowe dotyczące zastosowania mykofenolanu mofetylu w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerki, serca i/lub wątroby.

Rekomendacje kliniczne														
Kraj / region	Organizacja	Rok wydania	Przeszczep serca				Przeszczep nerki				Przeszczep wątroby			
			pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna	Uwagi	pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna	Uwagi	pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna	Uwagi
Polska	PTT	2010	x				x							
UK	The Renal Association	2011					x			Leczenie podtrzymujące i indukcyjne				
	BC Transplant	2011	x				x				x			
USA	KDIGO	2011					x			Za wyjątkiem kobiet planujących ciążę				
	ISHLT	2010	x											
	AST	2009									x			
Kanada	CCS	2008	x											
Europa	EAU	2009					x							
Francja	Prescrire	2005					x							
		2001									x			
Rekomendacje finansowe														
UK	NICE	2006					x			Dzieci i młodzież do 18 r. ż.				
		2004						x		Przy nietolerancji na CNI, ryzyku nefrotoksyczności				
	NHS Lincolnshire	2011					x							
	ELMMB	2011					x			Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi				
Francja	HAS	2008	x				x				x			
Kanada	Ministry of Health and Long-Term Care 2011	2011	x				x				x			

## 4.1. Rekomendacje kliniczne

- **Polska**

### Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) - 2010

#### Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki

##### Dzieci:

Immunosupresja u dzieci po transplantacji nerki, podobnie jak u chorych dorosłych, jest dobierana do wskazań i czynników ryzyka. Przy pierwszorazowym przeszczepieniu, dobrym doborze tkankowym i dobrej jakości pobranego narządu można stosować „tradycyjną” immunosupresję trójlekową, zawierającą cyklosporynę, azatioprynę i prednizon (CsA+AZA+Pred), niemniej **wiele danych wskazuje na fakt, iż zamiana AZA na mykofenolan mofetylu (MMF) zmniejsza ryzyko ostrego odrzucania i poprawia odległe rokowanie co do utrzymania czynności przeszczepu [...].** Inną możliwością terapeutyczną w takiej grupie chorych (niskiego ryzyka) jest kojarzenie takrolimusu z azatiopryną i steroidami.

U chorych podwyższonego ryzyka powikłań immunologicznych stosuje się skojarzenie takrolimusu lub cyklosporyny z MMF i steroidami. W przypadkach szczególnie wysokiego ryzyka (retransplantacja, wysokie miano przeciwciał cytotoksycznych, dodatni wynik próby krzyżowej z „historyczną” surowicą) łączy się takrolimus z mykofenolanem mofetylu i steroidami, dodatkowo podając anty-IL2R.

##### Dorośli:

Standardowy schemat immunosupresji po transplantacji nerki to inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS (1B). Najczęściej: Prograf/Advagraf/Neoral + CellCept/Myfortic + GS

Jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucania nie przekraczającą 20%.

**Immunosupresja trójlekowa z CellCeptem niezależnie od użytego inhibitora kalcyneuryny w przeszczepianiu nerek zmniejsza ryzyko niepowodzenia o 20%, zmniejsza odsetek epizodów ostrego odrzucania, poprawia przeżycie chorych z czynnym przeszczepem nerki, zarówno roczne jak i wieloletnie (1A).** Stosowanie CellCeptu umożliwia w wybranych przypadkach zmniejszenie dawek inhibitorów kalcyneuryny, zmniejszenie dawki steroidów, odstawienie GS lub wczesne zaniechanie ich stosowania. Schematy z zastosowaniem MMF:

- **Grupa optymalna (młody biorca, młody dawca, krótki czas niedokrwienia, (dobór HLA: <3 niezgodności, PRA<20%):** CsA/TAC + MMF/MPS + GS;
- **Umiarkowane ryzyko**  
(starszy biorca: wiek > 50 roku życia, PRA > 20%, TIT > 24 h, dawca o rozszerzonych kryteriach):  
Przeciwciała anti-CD25 + TAC/CsA + MMF/MPS + GS;
- **Starszy dawca i starszy biorca:** Przeciwciała anti-CD25 + TAC/CsA + MMF/MPS + niskie dawki GS, planowane szybkie lub bardzo szybkie odstawienie GS;
- **Podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe (przebyty zawał, operacje na naczyniach wieńcowych, epizod mózgowy):** Planować szybkie odstawianie GS, przeciwciała anti-CD25 + TAC/CsA + MMF/MPS + GS, rozważyć wczesną konwersję CNI na EVERL lub RAPA
- **Biorca otyły:** CsA/TAC + MMF/MPS + małe dawki GS lub protokół z szybkim odstawianiem GS
- **Biorca z cukrzycą:** Przeciwciała anti-CD25 + CsA + MMF/MPS + GS albo TAC + MMF/MPS, planować szybkie odstawienie GS;
- **Biorca z nadciśnieniem tętniczym źle kontrolowanym trzema lekami:** TAC + MMF/MPS + GS;
- **Biorcy o wysokim ryzyku niepowodzenia: (PRA > 50%, drugi i kolejne przeszczepy od zmarłego dawcy stracone z przyczyn immunologicznych):** Thymoglobuline lub ATG lub przeciwciała anti-CD25 + TAC + MMF/MPS + GS;
- **Biorca z nowotworem w wywiadach lub rozwój nowotworu de novo:** CsA/TAC + RAPA/EVERL albo MMF/MPS + GS, a po trzech miesiącach odstawić CNI. Starać się zostawić chorego na RAPA/EVERL+GS lub MMF/MPS + GS, ewentualnie RAPA/EVERL +MMF/MPS+GS
- **Biorca HCV (+):** CsA/TAC +MMF/MPS +GS (niska dawka).

- **Immunosupresja bez leków hamujących podziały komórkowe:** Jeśli nie można stosować ani MMF/MPS/AZA ani też RAPA/EVERL z powodu mielotoksyczności, należy do indukcji użyć przeciwciał anti-CD25. W immunosupresji podtrzymującej TAC/CsA+GS
- **HUS/TTP:** W indukcji przeciwciała anti-CD25, a jako leczenie podstawowe MMF w dawce 3.0g/dobę oraz GS. CNI i inhibitory mTOR mogą powodować mikroangiopatię zakrzepową w nerce przeszczepionej. Przeciwciała zwłaszcza OKT3 lub ATG poprzez uwalnianie licznych cytokin mogą również aktywować wykrzepianie.

CellCeptu nie stosuje się u biorców HBV(+), kobiet planujących ciążę, biorców z hiperlipidemią oraz nosicieli HIV.

### Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca

#### **Dorośli:**

Leczenia immunosupresyjne pacjentów po transplatacji serca jest oparte na terapii trójskładnikowej i składa się z inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna-A lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu.

Do leków hamujących proliferację limfocytów należy mykofenolan mofetylu i azatiopryna. W porównaniu do azatiopryny, zastosowanie mykofenolanu mofetylu (w kombinacji z cyklosporyną i glikokortykosteroidem) u pacjentów po przeszczepie serca powoduje zwiększenie odsetka chorych żyjących w pierwszym roku po transplatacji serca oraz zmniejszenie liczby epizodów ostrego odrzucania. Podobny efekt (zmniejszenie odsetka epizodów odrzucania) można uzyskać zamieniając azatioprynę na mykofenolan mofetylu. Ponadto, azatiopryna ma działanie mielo-i hepatotoksyczne zwłaszcza w przypadku jednoczesowego zastosowania allopurinolu. W rezultacie, zalecany lekiem hamującym proliferację limfocytów u wszystkich pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania powinien być mykofenolan mofetylu.

Działania niepożądane po zastosowaniu mykofenolanu mofetylu to głównie podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego, najczęściej najczęściej objawiające się biegunką oraz pogorszenie parametrów badania krwi, głównie u układzie białokrwinkowym. Należy pamiętać, że objawy toksyczności pojawiają się na ogół przy wartościach stężenia podstawowego zbliżonych do 4 µg/ml (EMIT). W przypadku wystąpienia nasilonych działań niepożądanych zalecane jest zmniejszenie dawki leku (ewentualnie pod kontrolą stężenia kwasu mykofenolowego w surowicy). Jeżeli mimo to utrzymują się objawy ze strony przewodu pokarmowego mykofenolan należy odstawić, rozważając jego zastąpienie innym lekiem immunosupresyjnym

### Leczenie immunosupresyjne po transplatacji wątroby

#### **Dzieci:**

Przykładowe schematy najczęściej stosowanego leczenia immunosupresyjnego w pierwszym okresie po przeszczepie wątroby u dzieci podane są w tabeli 1 wg kolejności wynikających z aktualnych tendencji w piśmiennictwie oraz doświadczenia ośrodka autora.

W zależności od schematu leczenia immunosupresyjnego stosuje się zasady podawania poszczególnych leków w okresie okołoperacyjnym przeszczepu wątroby podane poniżej.

**Tabela 6. Zestawienie stosowanych schematów leczenia immunosupresyjnego w pierwszym okresie po przeszczepie wątroby u dzieci.**

Lek	Schemat I	Schemat II	Schemat III	Schemat IV	Schemat V	Schemat VI	Schemat VII
Takrolimus	x	x	x			x	
Cyklosporyna				x	x		x
MMF	x		x	x			
Prednison		x	x	x	x		x
Anty-IL2						x	x

## Dorośli:

Inhibitory kalcyneuryny są nadal podstawowymi lekami, na których opiera się większość schematów leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby.

Schemat I – Prograf (tacrolimus), Encorton (Prednison)

Schemat podstawowy obecnie powszechnie zalecany:

– także w przypadku pozapalnej marskości wątroby typu C lub B

Pacjenci zakwalifikowani do zabiegu przeszczepienia wątroby z powodu jej pozapalnej marskości (HBV, HCV) powinni otrzymać leczenie o mniejszym potencjale immunosupresyjnym.

Schemat II – Prednison, Azatiopryna/CellCept, Cyklosporyna/Takrolimus

Wskazania:

- pierwotna marskość żółciowa (PBC)
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)

Stosowanie CellCeptu pozwala w wybranych przypadkach na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów, ich odstawienie lub wczesne zaniechanie ich stosowania. Leczenie MMF umożliwia także zmniejszenie dawek inhibitora kalcyneuryny. Najczęstsze działania niepożądane to mielotosyczość, leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość ustępujące po zmniejszeniu dawki oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha).

W przypadku ich wystąpienia należy rozważyć redukcję dawki i zmianę sposobu podawania lub jeśli to uzasadnione zmianę preparatu na Myfortic, lek poza zarejestrowanymi wskazaniami.

Źródło: [http://www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/zalecenia\\_immunosupresja\\_2010.pdf](http://www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/zalecenia_immunosupresja_2010.pdf)

## • Inne kraje

### Wielka Brytania, Anglia - The Renal Association - 2011

*W odniesieniu do leczenia indukcyjnego należy wziąć pod uwagę następujące elementy:*

- Leczenie immunosupresyjne należy rozpocząć przed lub w czasie transplantacji nerek.
- Leczenie indukcyjne z zastosowaniem leków biologicznych należy stosować do wszystkich biorców przeszczepu nerki. Dla pacjentów z niskim ryzykiem immunologicznym należy włączyć antagonistę receptora interleukiny 2 (IL2-RA). U biorców z wyższym ryzykiem immunologicznym można rozważyć przeciwciała przeciwko limfocytom T (ALG – globulina antylimfocytowa, ATG – globulina antytymocytowa), alemtuzumab lub OKT3 (muromonab CD3).
- Terapia indukcyjna z zastosowaniem TDAs limfocytów T cytotoksycznych (ang. *T-cell Depleting Antibodies, TDAs*), może być również użyteczna dla pacjentów z niższym ryzykiem immunologicznym, z uwagi na możliwość uniknięcia stosowania sterydów lub inhibitorów kalcyneuryny.

#### *Indukcja immunosupresji*

Sugeruje się, by stosowanie inhibitorów kalcyneuryny rozpocząć w momencie transplantacji i kontynuować do czasu potwierdzenia, że przeszczepiony organ funkcjonuje w sposób prawidłowy.

#### *Podtrzymywanie leczenia immunosupresyjnego*

Zaleca się, by leczenie podtrzymujące u biorców przeszczepu nerki z niskim lub średnim ryzykiem immunologicznym składało się z immunosupresji inhibitorem kalcyneuryny i środka antyproliferacyjnego, w połączeniu z kortykosteroidami lub bez nich, u biorców nerki z niskim lub średnim ryzykiem immunologicznym. (...) Mykofenolan mofetylu (CellCept) oraz Mykofenolan sodu (Myfortic) w formie dojelitowej są równoważne względem immunosupresyjnego leczenia podtrzymującego. Terapia indukcyjna oraz niska dawka takrolimusu, MMF i kortykosteroidów zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepu, poprawia funkcjonowanie przeszczepu i przedłuża jego przeżycie (Symphony study). W porównaniu do placebo i azatiopryny MMF zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepionego narządu (Shapiro 1999). Jednocześnie zaobserwowano zwiększoną supresję szpiku kostnego i wzrost liczby zakażeń

oportunistycznych w grupie leczonej MMF. Istnieje ograniczona liczba badań porównujących MMF z azatiopryną. Mimo sprzecznych wyników wiadomo że MMF istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko odrzucenia przeszczepu ale nie poprawia długości przeżycia przeszczepu ani jego funkcjonowania. Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego była wyższa w grupie MMF lecz różnica nie była istotna statystycznie (Knight 2009). Zaleca się monitorowanie MMF poprzez pomiar AUC, jednak wyniki badań nie są zgodne co do tego. Poziom C0 słabo koreluje z AUC i nie zostało to potwierdzone w praktyce klinicznej.

Źródło: <http://www.renal.org/clinical/GuidelinesSection/Post-operative-Care-Kidney-Transplant-Recipient.aspx>

### **Wielka Brytania - BC Transplant - 2011**

Pochodne kwasu mykofenolowego stosowane są w połączeniu z cyklosporyną lub takrolimusem, z lub bez kortykosteroidów w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepów nerek, wątroby, serca, płuc lub wysp trzustki u biorców. Mykofenolan mofetylu znamienne redukuje ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepionej nerki. W przypadku niezgodności grup krwi pomiędzy biorcą a dawcą przeszczepu mykofenolan mofetylu może być stosowany przed przeszczepem w połączeniu z takrolimusem, w przypadku wymiany osocza oraz z rytuksymabem (przeszczep od żyjących dawców). Bezpieczeństwo i skuteczność mykofenolanu sodu i mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i sterydami po przeszczepie nerki lub serca są porównywalne przez co najmniej rok po przeszczepie pod względem wyników.

Źródło: [http://www.transplant.bc.ca/Clinical\\_Guidelines\\_for\\_Transplant\\_Medications/Mycophenolic\\_Acids.pdf](http://www.transplant.bc.ca/Clinical_Guidelines_for_Transplant_Medications/Mycophenolic_Acids.pdf)

### **USA - Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) - 2009**

W podtrzymującym leczeniu immunosupresyjnym zaleca się kojarzenie leków o różnych mechanizmach działania w mniejszych dawkach, co zwiększa skuteczność i ogranicza toksyczność. Sugeruje się, żeby jako inhibitor kalcyneuryny (CNI) pierwszego wyboru stosować takrolimus, a jako lek antyproliferacyjny – mykofenolan [...] Stosowanie mykofenolanu mofetylu, w porównaniu z azatiopryną, wiąże się z mniejszym ryzykiem ostrego odrzucania i w niektórych przypadkach poprawia długoterminową przeżywalność przeszczepu [...] Sugeruje się, że u chorych z epizodem odrzucania przeszczepu należy rozpocząć leczenie prednizonem (jeśli nie przyjmują już steroidów) i/lub mykofenolanem (jeśli nie przyjmują żadnych leków antyproliferacyjnych). Nie ma dowodów na występowanie cukrzycy rozwijającej się po transplantacji (NODAT) w wyniku leczenia MMF. Nie rekomenduje się stosowania MMF u kobiet planujących ciążę.

Źródło: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/TxpGL\\_publicVersion.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/TxpGL_publicVersion.pdf)

### **USA - The International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) - 2010**

Rekomenduje się stosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF), ewerolimusu (EVL), lub syrolimusu (SRL) jako nowoczesnych metod leczenia immunosupresyjnego. Leki te zmniejszają ryzyko wystąpienia i postępu waskulopatii w przeszczepionym sercu (CAV) według oceny ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS).

W wybranych sytuacjach (odrzucenie przeszczepu, infekcje, niewydolność nerek, niedożywienie, niektóre grupy etniczne), gdzie podejrzewa się, że leczenie za pomocą mykofenolanu mofetylu (MMF) przyczynia się do zaburzeń funkcji przeszczepionego serca, pomiar poziomu MPA może być stosowany do ustalenia odpowiedniej dawki leku. W takich przypadkach, poziom MPA <1,5 mg/l uważa się za optymalny. Głównymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu MMF są zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz leukopenia wymagająca czasami redukcji dawki. W opracowaniu odnoszono się do wyników badań:

*Kobashigawa 1998* – nie wykazano przewagi MMF w porównaniu do azatiopryny (AZA) w odniesieniu do 1-rocznego przeżycia pacjentów (11% włączonych do analizy wyników pacjentów nie otrzymało leku, jednak gdy ograniczono analizę do pacjentów którzy otrzymali lek badanie wykazało przewagę MMF – 11,4% vs 6,2% p=0,031). W opracowaniu zwrócono uwagę na częstsze występowanie w grupie leczonej MMF zakażeń oportunistycznych, biegunki, zapalenia przełyku w porównaniu do chorych leczonych AZA.

*Lahmkuhl 2008* zastosowanie połączenia EVL ze zredukowaną dawką cyklosporyny (CYA) wykazało u pacjentów porównywalną długość rocznego przeżycia jak u leczonych MMF i standardową dawką CYA.

*Kobashigawa 2006* wykazano niższy odsetek odrzucenia przeszczepu wśród pacjentów leczonych schematem SRL/TAC w porównaniu do TAC/MMF (ale liczniejsze przypadki zaburzenia funkcji nerek i gojenia się ran) oraz znamienne niższy odsetek odrzucenia przeszczepu w ciągu 6 m-cy wśród chorych leczonych schematem TAC/MMF i TAC/SRL w porównaniu do pacjentów leczonych CYA/MMF.

Badania wykazały, że stosowanie MMF, EVL i SRL w porównaniu do immunosupresji opartych na AZA zmniejszało częstość występowania i nasilenie CAV, co oceniano za pomocą IVUS. Wykazano że zastąpienie inhibitorów kalcyneuryny MMF lub SRL wiąże się z większą poprawą funkcji nerek niż redukcja dawki CNI.

Dzieci:

Brak jest randomizowanych badań III fazy na podstawie których możliwe byłoby ustalenie wytycznych postępowania u dzieci. Mimo długoterminowego leczenia dzieci CNI, wyniki badań u dorosłych wskazują na lepsze wyniki leczenia wspomagającego (szczególnie MMF) co spowodowało, że najczęściej stosowanym schematem jest CNI+MMF. W przypadku gdy terapia z zastosowaniem MMF została zaprzestana z uwagi na występujące działania niepożądane, brak wystarczających danych wskazujących czy lek ten powinien być zastąpiony na AZA lub inhibitor mTOR. Jeśli pacjent doświadczył kolejnego odrzucenia, lub ryzyko immunologiczne jest zbyt wysokie uzasadniona jest zmiana leku. Doświadczenia z wykorzystaniem inhibitorów mTOR u dzieci po przeszczepie serca są niewielkie. Leki te stosuje się głównie, gdy pacjenci nie tolerują MMF. Zaleca się zastosowanie terapii indukcyjnej opartej na TAC z Cs i/lub inhibitorach mTOR.

Źródło: [http://www.ishlt.org/ContentDocuments/ISHLT\\_GL\\_TaskForce2\\_110810.pdf](http://www.ishlt.org/ContentDocuments/ISHLT_GL_TaskForce2_110810.pdf)

### **USA - The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons (AST i ASTS) - 2009**

Rekomenduje się stosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF) u pacjentów po transplantacji wątroby. Do leków stosowanych w immunosupresji po przeszczepie wątroby należą m.in. antymwtaboliity – MMF i MPA (kwas mykofenolowy). Nie są one stosowane w monoterapii ze względu na zbyt słaby potencjał immunosupresyjny jednak stanowią jeden ze składników wielu schematów. Ich stosowanie przerywa się zwykle w ciągu roku od przeszczepu. Istnieją jednak dowody, że wydłużenie terapii tymi lekami pozwala na zmniejszenie dawki inhibitorów kalcyneuryny z uwagi na poprawę czynności nerek. Obecnie MMF oraz MPA zastępują AZA (azatiopryna) z uwagi na ryzyko żółtaczk. Głównymi działaniami niepożądanymi są supresja szpiku kostnego, zaburzenia przewodzenia pokarmowego (zapalenie błony śluzowej żołądka, nudności, bóle brzucha). Stosowanie MMF i AZA zwiększa ryzyko poronień oraz wad wrodzonych płodu.

Źródło: [http://www.a-s-t.org/files/pdf/library/long-term\\_management\\_liver\\_transplant\\_patient.pdf](http://www.a-s-t.org/files/pdf/library/long-term_management_liver_transplant_patient.pdf)

### **Kanada - Canadian Cardiovascular Society Consensus. Conference update on cardiac transplantation - 2008**

Rekomenduje się stosowanie mykofenolanu mofetylu zamiast azatiopryny w ramach immunosupresyjnego leczenia podtrzymującego po transplantacji serca. Wyniki amerykańskiego badania RCT (*Kobashigawa 2006*) na 343 pacjentach sugerują, że kombinacja takrolimusu i mykofenolanu mofetylu (MMF) wiąże się z większymi korzyściami dla chorych niż połączenie takrolimusu z rapamycyną lub cyklosporyny z MMF i tym samym mniejszym ryzykiem odrzucenia przeszczepu, nadciśnienia, hiperlipidemii czy niewydolności nerek. Wyniki badania (*Kobashigawa 1998* i *Eisen 2005*) RCT dotyczącego stosowania MMF u chorych po transplantacji serca potwierdziły doniesienia o korzyściach wynikających z zastosowania niniejszego preparatu, które utrzymują się do 3 lat po przeszczepie: zmniejszenie ryzyka odrzucenia przeszczepu, spadek śmiertelności o 36%, oraz mniejsza częstotliwość choroby tętnic wieńcowych przeszczepionego serca (*Kobashigawa 2006*).

Źródło:

[http://www.ccs.ca/download/consensus\\_conference/consensus\\_conference\\_archives/2009\\_CardiacTransplantationUpdate.pdf](http://www.ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/2009_CardiacTransplantationUpdate.pdf)

### Europa - European Association of Urology (EAU) - 2009

- Zastosowanie Mykofenolanu mofetylu oraz Mykofenolanu sodu jest obecnie standardem w leczeniu immunosupresyjnym. MMF w połączeniu z cyklosporyną stosowany jest w dawce 1g dwa razy dziennie. Dawkę tę zmniejsza się o 30-50% w ciągu roku. Monitorowanie mykofenolanów nie może być rekomendowane dla wszystkich pacjentów z uwagi na brak dowodów wskazujących na korzyści w tym zakresie.

#### Przeszczep w okresie ciąży – zalecenia

- Leczenie mykofenolanem mofetylu, mykofenolanem sodu lub inhibitorami m-TOR (sirolimus lub everolimus) nie jest zalecane. Połączenie takrolimusu z MMF zwiększa ryzyko wystąpienia nefropatii wywołanej zakażeniem poliomawirusem (wirusem BK).

Źródło: [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/Renal\\_Transplant.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Renal_Transplant.pdf)

### Francja – Prescrire - 2005

Stosunek ryzyka do korzyści stosowania mykofenolanu mofetilu u dzieci wydaje się być porównywalny do dorosłych pacjentów po przeszczepie nerki. Brak jest ustalonego ścisłego schematu leczenia immunosupresyjnego po transplantacji nerki. Zwykle u dorosłych pacjentów stosuje się połączenie azatiopryny lub mykofenolanu mofetilu (MMF) z kombinacją glikokortykosteroidów oraz cyklosporyny lub takrolimusu. Zastąpienie azatiopryny MMF zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepu i reakcji hematologicznych. W badaniu porównującym ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepu u pacjentów w wieku 3 m-ce do 18 lat leczonych mykofenolanem, cyklosporyną i glikokortykosteroidami oraz dorosłych leczonych tym samym schematem wyniki były podobne. U dzieci 44% w grupie leczonej MMF miało przynajmniej 1 epizod w porównaniu do 59% w grupie leczonej azatiopryną (kontrola historyczna). Profil bezpieczeństwa MMF u dzieci w krótkim horyzoncie czasowym różnił się nieco w porównaniu do dorosłych. Obserwowano więcej przypadków biegunki, ciężkiej neutropenii, mniej anemii i ciężkich infekcji. Ryzyko nowotworów nie zostało zbadane.

Źródło: <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>

### Francja – Prescrire - 2001

„Możliwe, że pomocny”. Mykofenolan mofetylu w schemacie trójlekowym w porównaniu do azatiopryny redukuje o 8% liczbę pacjentów z przynajmniej jednym odrzuceniem przeszczepu (wątroby). Najprawdopodobniej ma to przełożenie w polepszeniu jakości życia, redukcji liczby hospitalizacji i leczenia odrzuceń przeszczepu. Mykofenolan mofetylu nie zmniejszył liczby przypadków utraty przeszczepu i nie wpłynął na zmianę wskaźnika przeżycia całkowitego.

Źródło:

<http://english.prescrire.org/en/Login.aspx?ReturnUrl=/en/C3341FDE5C122758E20178E54A0B4EB4/Download.aspx>

Źródło: załączniki AW-8 – AW-17

## 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

### Wielka Brytania - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – 2006

**Mykofenolan mofetylu jest rekomendowany jako opcja w ramach leczenia immunosupresyjnego dzieci i pacjentów do 18 r.ż. po przeszczepie nerki gdy:** udowodniono nietolerancje inhibitorów kalcyneuryny lub nefrotoksyczność która może prowadzić do ryzyka wystąpienia zaburzeń w funkcjonowaniu przeszczepu lub jeśli istnieje wysokie ryzyko nefrotoksyczności wymagające zmniejszenia lub uniknięcia stosowania inhibitorów kalcyneuryny (do czasu zmniejszenia się tego ryzyka). Analiza ekonomiczna sugeruje, że stosowanie MMF jest mniej kosztowne i bardziej efektywne od azatiopryny w schematach opartych na cyklosporynie. Odsetki ostrego odrzucenia przeszczepu były oparte na pojedynczym nierandomizowanym badaniu porównawczym przeprowadzonym u dzieci. Oszacowano że efektywność kosztowa MMF w porównaniu do azatiopryny w schemacie opartym na cyklosporynie wynosi około 195 000 £ za QALY.

Źródło: <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11576/33295/33295.pdf>

### **Wielka Brytania - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – 2004**

Mykofenolan mofetylu jest rekomendowany w ramach leczenia immunosupresyjnego u dorosłych wyłącznie w przypadku nietolerancji inhibitorów kalcyneuryny, szczególnie nefrotoksyczności prowadzącej do ryzyka przewlekłego zaburzenia czynności przeszczepu lub w sytuacjach, gdy istnieje bardzo wysokie ryzyko nefrotoksyczności oraz konieczność zmniejszenia lub uniknięcia stosowania inhibitorów kalcyneuryny.

Źródło: <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11544/32940/32940.pdf>

### **Wielka Brytania, Anglia – Hrabstwo Lincolnshire - 2011**

W oparciu o rekomendację NICE 2004 zaleca się stosowanie Mykofenolanu mofetylu – preparat CellCept (amber light wg traffic lights list) w ramach leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie nerki. Leczenie zleca specjalista a następnie może być ono kontynuowane w ramach opieki podstawowej pod nadzorem lekarza rodzinnego.

Źródło:

<http://www.lincolnshire.nhs.uk/Documents/Commissioning/Prescribing/Traffic%20Light%20List%20%20September%202011%20.pdf>

### **Francja – Haute Autorité de santé (HAS) - 2008**

W oparciu o wyniki badań REFERENCE (M55018), ELITE-Symphony Study oraz ELITE RESPECT a także wcześniejszych decyzji w sprawie preparatu CellCept (Mykofenolan mofetylu) Komisja Przejrzystości rekomenduje stosowanie leku w ramach leczenia immunosupresyjnego w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w celu zapobiegania ostremu odrzuceniu narządów u biorców allogenicznym (po przeszczepie nerki, wątroby i serca). Nowe doniesienia dotyczące przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, jako że występowały głównie u pacjentów leczonych jednocześnie innymi preparatami złożonymi nie zmienia opinii Komisji o niezaprzeczalnej skuteczności wnioskowanej technologii w powyższym wskazaniu. Preparat CellCept 1g/5ml w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, CellCept kapsułki 250 mg w opakowaniu 100 kapsułek oraz CellCept tabletki 500mg w opakowaniu 50 tabletek pozostaje na liście refundacyjnej (refundacja 100%). We wcześniejszej rekomendacji z 2005 roku zwrócono uwagę na kwestie bezpieczeństwa. Do najważniejszych objawów niepożądanych związanych z podawaniem leku CellCept skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica (wraz z niedokrwistością częstość występowania była wyższa w populacji pediatrycznej) i wymioty. Zwiększa się także ryzyko występowania chłoniaka i innych nowotworów, szczególnie skóry.

Źródło: [http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/avis\\_transparence/Cellcept\\_RI\\_03-09-2008.pdf](http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/avis_transparence/Cellcept_RI_03-09-2008.pdf)

### **Wielka Brytania – East Lancashire Health Economy Medicines Management Board (ELMMB) - 2011**

Finansowanie CellCeptu jest rekomendowany w ramach Medicines Management Board jako preparatu o działaniu antyproliferacyjnym i immunosupresyjnym wyłącznie zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Źródło: <http://www.elmb.nhs.uk/formularies/joint-medicines-formulary/8/8-2/>

### **Kanada - Ministry of Health and Long-Term Care - 2011**

Preparat CellCept 250 mg kapsułki, tabletki 500 mg oraz płyn doustny 200 mg/ml jest rekomendowany do finansowania w ramach Telephone Request Service przez okres 5 lat we wskazaniu: inne niż allogeniczne przeszczepy organów – nerki, wątroby i serca, u pacjentów u których leczenie cyklosporyną okazało się nieskuteczne (można stosować wraz z cyklosporyną lub zamiast niej) lub chorych wykazujących z nietolerancją i działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem cyklosporyny lub w innym wskazaniu – transplantacja komórek macierzystych. CellCept jest na liście refundowanej jako tzw. *Limited Use* (LU) stosowany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczną nerkę, serce lub wątrobę. Jako tzw. *General Benefit* jest dostępny preparat Myfortic (mykofenolan sodu).

Źródło: [http://www.health.gov.on.ca/english/public/pub/drugs/trs/trs\\_guide.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/public/pub/drugs/trs/trs_guide.pdf)

Źródło: załączniki AW-18 – AW-23



## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat CellCept® (*mofetili mycophenolas*) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, znajduje się na wykazie leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na choroby: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”.

**Tabela 7. CellCept dane dotyczące postaci zarejestrowanych na terenie RP.**

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka/ opakowanie handlowe	Kat. dostępności
CellCept	<i>Mofetili mycophenolas</i>	kapsułki	0,25 g / 100 tabl.	wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
		tabletki powlekane	0,5 g / 50 tabl.	
		proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej	1 g/ 5 m l	

Źródło: [http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref\\_start](http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start) (stan na 27.09.2011)

**Tabela 8. CellCept poziom odpłatności pacjenta i NFZ [PLN].**

Nazwa handlowa	Dawka/ opakowanie handlowe	Koszt pacjenta	Koszt NFZ	Koszt DDD*	Limit	DDD	Ilość DDD w opakowaniu	Cena
CellCept	0,25g / 100 kaps.	3,2	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45
CellCept	0,5g / 50 tabl.	3,2	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45
CellCept	1 g/5ml / 110 g (175 ml)	3,2	687,17	39,45	690,37	2g	17,5	690,37
Mycophenolate mofetil Apotex	0,25g / 100 kaps.	3,2	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45
Myfenax 250	0,25g / 100 kaps.	3,2	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45
Myfenax 500	0,5g / 50 tabl.	3,2	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45
Mycophenolate mofetil Apotex	0,5g / 50 tabl.	3,2	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45

\*Koszt DDD z perspektywy NFZ + pacjent;

Źródło: [http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref\\_start](http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start) (stan na 27.09.2011)

**Komparatory** [*acidum mycophenolicum, tacrolimusum, ciclosporinum, everolimus, sirolimusum, azathioprinum*]

Preparaty: Myfortic, Prograf, Advagraf, Rapamune znajdują się na wykazie leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na choroby: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”.

Preparat: Certican znajduje się na wykazie leków refundowanych, wydawanych bezpłatnie, ze względu na choroby: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”.

Preparaty: Equoral, Sandimmun Neoral, Imuran, Immunoprin, Azathioprine Vis znajdują się na wykazie leków podstawowych wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

**Tabela 9. Poziom odpłatności pacjenta i NFZ preparatów stosowanych w immunosupresji [PLN].**

Nazwa handlowa	Dawka/ opakowanie handlowe	Koszt pacjenta	Koszt NFZ	Koszt DDD*	Limit	DDD	Ilość DDD w opakowaniu	Cena
<i>Acidum mycophenolicum</i>								
Myfortic 180 mg	0,18g / 50 tabl.	3,2	246,30	55,44	249,50	2g	4,5	249,50
Myfortic 180 mg	0,18g / 120 tabl.	9,6	572,40	26,94	582,00	2g	21,6	582,00
Myfortic 360 mg	0,36g / 50 tabl.	3,2	483,80	27,05	487,00	2g	18	487,00
Myfortic 360 mg	0,36g / 120 tabl.	9,6	1142,40	26,66	1152,00	2g	43,2	1152,00
<i>Tacrolimusum</i>								
Prograf	0,5mg / 30 kaps.	3,2	118,80	40,66	122,00	5mg	3	122,00
Prograf	1mg / 30 kaps.	3,2	226,80	38,33	230,00	5mg	6	230,00
Prograf	5mg / 30 kaps.	3,2	110,30	36,82	1104,50	5mg	30	1104,50
Advagraf	0,5mg / 30 kaps.	3,2	118,80	40,66	122,00	5mg	3	122,00
Advagraf	1mg / 30 kaps.	3,2	226,80	38,33	230,00	5mg	6	230,00
Advagraf	3mg / 30 kaps.	3,2	659,50	36,82	662,70	5mg	18	662,70
Advagraf	5mg / 30 kaps.	3,2	1101,30	36,82	1104,50	5mg	30	1104,50
<i>Ciclosporinum</i>								
Equoral	0,025 g / 50 kaps.	3,2	80,04	16,648	83,24	0,25g	5	83,24
Equoral	0,05 g / 50 kaps.	3,2	158,06	16,126	161,26	0,25g	10	161,26
Equoral	0,1 g / 50 kaps.	3,2	350	17,66	353,2	0,25g	20	353,2
Equoral	0,1 g/ml / 50 ml	3,2	350	17,66	353,2	0,25g	20	353,2
Sandimmun Neoral	0,01 g / 60 kaps.	6,4	56,91	26,38	63,31	0,25g	2,4	63,31
Sandimmun Neoral	0,025 g / 50 kaps.	46,92	80,04	25,39	83,24	0,25g	5	126,96
Sandimmun Neoral	0,05 g / 50 kaps.	85,43	158,06	24,35	161,26	0,25g	10	243,49
Sandimmun Neoral	0,1 g / 50 kaps.	129,40	350,00	23,97	353,2	0,25g	20	479,40
Sandimmun Neoral	0,1 g/ml / 50 ml	129,40	350,00	23,97	353,2	0,25g	20	479,40
<i>Everolimus</i>								
Certican	0,25 mg/ 60 tabl.	0,00	484,90	48,49	484,90	1,5mg	10	484,90
Certican	0,75 mg/ 60 tabl.	0,00	1424,30	47,48	1424,30	1,5mg	30	1424,30
Certican	0,25 mg/ 60 tabl.	0,00	484,90	48,49	484,90	1,5mg	10	484,90

Nazwa handlowa	Dawka/ opakowanie handlowe	Koszt pacjenta	Koszt NFZ	Koszt DDD*	Limit	DDD	Ilość DDD w opakowaniu	Cena
<i>Sirolimusum</i>								
Rapamune	1 mg / 30 tabl.	3,2	550,30	55,35	553,50	3 mg	10	553.50
Rapamune	1 mg/ml / 60 ml but.	3,2	1091,80	54,75	1095,00	3 mg	20	1095.00
<i>Azathioprinum</i>								
Imuran	0,025 g/ 100 tabl.	16,48	23,40	2,39	29,80	0,15g	16,66	39,88
Imuran	0,05 g/ 100 tabl.	10,11	53,20	1,9	59,60	0,15g	33,33	63,31
Immunoprin	0,05 g/ 50 tabl.	6,49	53,20	1,79	29,80	0,15g	16,66	29,80
Immunoprin	0,05 g/ 100 tabl.	3,2	26,60	1,79	59,60	0,15g	33,33	59,69
Azathioprine Vis	0,05 g/ 30 tabl.	12,21	14,68	2,69	17,88	0,15g	10	26,89
Azathioprine Vis	0,05 g/ 50 tabl.	9,18	26,60	2,15	29,80	0,15g	16,66	35,78

\*Koszt DDD z perspektywy NFZ + pacjent;

Źródło: [http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref\\_start](http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start) (stan na 27.09.2011)

Porównując koszt za DDD produktów leczniczych stosowanych w immunosupresji najniższym kosztem charakteryzuje się *azathioprinum*, natomiast najwyższym kosztem za DDD *everolimus* i *sirolimusum*. Wśród inhibitorów kalcyneuryny koszt za DDD dla *tacrolimusum* mieści się w przedziale 36,82 PLN do 40,66 PLN, natomiast koszt za DDD dla *ciclosporinum* mieści się w przedziale 16,12 PLN do 26,38 PLN.

Różny koszt za DDD w ramach tego samego produktu leczniczego uzależniony jest od wielkości dawki w opakowaniu i dotyczy wszystkich produktów leczniczych z grupy inhibitorów kalcyneuryny, inhibitorów mTOR, leków hamujących podziały komórkowe – nieselektywnie. Wyjątek stanowią leki hamujące podziały komórkowe – selektywnie, gdzie dla *mofetili mycophenolas* koszt za DDD dla różnych wielkości dawek został uśredniony i wynosi 29,716 PLN.

Limit refundacyjny dla produktów leczniczych stosowanych w immunosupresji został ustalony oddzielnie dla każdej dawki leku, wyjątkiem są produkty lecznicze zawierające *mofetili mycophenolas*, gdzie limit jest wspólny dla wszystkich dawek, natomiast oddzielny dla różnych postaci leku.

W związku z dużą rozbieżnością w kosztach za DDD w/w produktach leczniczych, uśredniono koszty za DDD, licząc dla danego produktu leczniczego średnią kosztów za DDD, ważoną wielkością sprzedanych opakowań w okresie 01.2011 – 06.2011.

**Tabela 10. Średnia ważona kosztu za DDD.**

Substancja czynna	Średni koszt DDD*
Acidum mycophenolicum	26,47
Mofetili mycophenolas	29,52
Tacrolimusum	37,25
Ciclosporinum	16,56
Everolimus	47,91
Sirolimusum	55,02
Azathioprinum	1,58

**Tabela 11. Refundacja produktów leczniczych w 2010 i 2011 [PLN].**

nazwa handlowa	2009	2010		Styczeń-czerwiec 2011	
	kwota refundacji	ilość wydanego leku	kwota refundacji	ilość wydanego leku	kwota refundacji
<i>inhibitory kalcyneuryny</i>					
Advagraf	-	76 970	26 415 717	34 587	12 535 802
Prograf	-	122 640	29 428 750	61 639	14 651 488
Equoral	-	49 739	11 157 444	27 347	6 243 468
Sandimmun Neoral	-	148 948	28 972 383	67 539	13 091 504
<i>inhibitory mTOR</i>					
Certican	-	8 543	8 782 764	4 247	4 340 843
Rapamune	7 289 236	11 031	6 156 344	4 892	2 731 623
<i>leki hamujące podziały komórkowe - selektywne</i>					
Myfenax	64 388	1 727	842 916	1 334	491 032
Myfortic	-	15 008	3 918 822	8 469	8 815 310
Cellcept	54 400 717	113 331	56 072 746	57 152	21 167 632
Mycophenolate Mofetil Apotex	-	300	145 530	591	217 450
<i>leki hamujące podziały komórkowe - nieselektywne</i>					
Imuran	-	35 753	1 977 468	19 129	1 001 940
Immunoprin	-	3	143	4	133
Azathioprine Vis	-	78 085	2 235 357	41 244	1 088 873

Zródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4572&b=1>; załączniki AW-6; ilość wydanego leku = liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leku; „-” brak danych;

Analizując ilość wydanego leku (liczbę zrefundowanych opakowań) w 2010 dominującą grupą leków stosowanych w immunosupresji są inhibitory kalcyneuryny (*ciclosporinum* i *tacrolimusum*), leki hamujące podziały komórkowe – selektywne (*mofetili mycophenolas*) oraz nieselektywne (*azathioprinum*).

## 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

**Tabela 12. Aktualne informacje dotyczące refundacji preparatu CellCept na podstawie danych firmy Roche.**

Kraj	Refundacja w lecznictwie szpitalnym		Refundacja apteczna	
	Poziom	Zakres	Poziom	Warunki i ograniczenia

Kraj	Refundacja w lecznictwie szpitalnym		Refundacja apteczna	
	Poziom	Zakres	Poziom	Warunki i ograniczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: załącznik AW-7

Dodatkowo odnaleziono informacje o finansowaniu ze środków publicznych preparatu CellCept w:  
Australii - <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/8651H-8649F-9501C-6209T-8650G-6364Y-9500B-9502D-6208R>  
Nowej Zelandia - <http://www.pharmac.govt.nz/2011/11/01/Schedule.pdf>;  
<http://www.pharmac.govt.nz/2011/10/31/SectionH.pdf>

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

#### 6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analizy przekazane przez podmiot odpowiedzialny są nieaktualne (pochodzą z 2007 roku), nieadekwatne do problemu decyzyjnego (jedynie porównanie pośrednie TAC+AZA+GZ z MMF+CsA+GS u pacjentów po przeszczepieniu nerki) i nie spełniają Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (zostały przygotowane przed wejściem w życie Wytycznych). Stąd w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono ich wyników.

Dodatkowo podmiot odpowiedzialny przekazał publikacje: Ekberg 2009, Neuberger 2009, Irish 2010 - omówione w niniejszym opracowaniu.

#### 6.1.3. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych

Odnaleziono pełne teksty następujących prac przeglądowych:

- przeszczepienie nerki: Knight 2009, Moore 2009, Kho 2011, Hocker 2011 (dzieci)
- przeszczepienie serca: Dandel 2010, Denfield 2010 (dzieci)
- przeszczepienie wątroby: Germani 2009, Beckebaum 2011

Dodatkowo w niniejszej analizie przytoczono fragmenty dotyczące porównania efektywności klinicznej i bezpieczeństwa syrolimusu i mykofenolanu mofetilu, pochodzące z raportu AOTM-OT-0355:

[REDAKOWANE]. Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną syrolimus (Rapamune®). Warszawa, listopad 2011, opracowanego w oparciu o analizy dostarczone przez podmiot odpowiedzialny dla preparatu Rapamune® (syrolimus).

#### 6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.4.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

###### 6.1.4.1.1. Informacje ze skróconej analizy klinicznej

### Przeszczepienie nerki

- **Prace przeglądowe**

Wyniki metaanalizy Knight 2009 porównującej mykofenolan mofetilu z azatiopryną (oba w skojarzeniu z CNI) u pacjentów po przeszczepieniu nerki (19 RCT, n=3143) wykazały w grupie przyjmującej MMF statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia ostrego odrzucenia przeszczepu (RR: 0,62, 95%CI: 0,55-0,87, p<0,00001) oraz utraty przeszczepu, włączając zgon z funkcjonującym przeszczepem (HR=0,76; 95% CI: 0,59; 0,98, p=0,037). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów oraz w

funkcjonowaniu przeszczepionej nerki. Według autorów przeglądu potwierdza to, że stosowanie u pacjentów po przeszczepieniu nerki MMF z CNI jest bardziej korzystne klinicznie niż stosowanie AZA z CNI.

Wyniki metaanalizy Moore 2009 (n=3312, 19 RCT) wskazują, że redukcja CNI u pacjentów po przeszczepieniu nerki z dysfunkcją nerek, otrzymujących MMF, jest związana z lepszymi wynikami klinicznymi – poprawą czynności nerek (wzrost GFR=4,4 mL/min, 95%CI: 2,9;5,9, p<0,001). Różnice w przeżyciu przeszczepu nie osiągnęły istotności statystycznej w tej grupie, natomiast częstość odrzucania przeszczepu wzrosła po całkowitej eliminacji CNI (OR: 2,23, 95% CI: 1,57; 3,17, p<0,001). Autorzy przeglądu sugerują, że protokoły immunosupresyjne z redukcją CNI i dołączeniem MMF mogą pełnić istotną rolę u pacjentów po przeszczepieniu nerki, natomiast protokoły z całkowitą eliminacją CNI wiążą się z nieakceptowalnie wysoką częstością odrzucania przeszczepu. Poprawa czynności nerek w protokołach CNI zred. + MMF jest porównywalna do protokołów CNIzred. + SRL

Według pracy przeglądowej Hocker 2011 u dzieci po przeszczepieniu nerki, u których wystąpiła nefrotoksyczność spowodowana przez CNI, najbezpieczniejszym schematem jest schemata oparty na MMF ze zredukowaną dawką CNI i GS. Schematy niezawierające CNI: MMF+GS i inhibitor mTOR+MMF+GS nie są bezpieczne, gdyż wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrego odrzucania przeszczepu.

W prospektywnym badaniu RCT – SYMPHONY (Ekberg 2007) obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki (n=1645) przyjmujących wraz z MMF+GS następujące schematy: TAC zredukowana dawka (+ind.) lub CsA zredukowana dawka (+ind.) lub SRL zredukowana dawka (+ind.) lub CsA standardowa dawka, zaobserwowano, u pacjentów ze schematem ze zredukowaną dawką TAC lepszą funkcję nerek, niższą częstość odrzucania przeszczepu i niższą częstość utraty przeszczepionego organu w porównaniu do pozostałych grup w ciągu roku od transplantacji. Wyniki te zostały również potwierdzone po 3-letnim okresie obserwacji (Ekberg 2009).

- **Wyniki raportu AOTM-OT-0355 dla preparatu Rapamune (syrolimus): SRL vs MMF**

**Tabela 13. Efektywność kliniczna schematów trójlekowych z cyklosporyną (CsA) i glikokortykosteroidami (GS) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetilu (MMF) (wg analizy klinicznej producenta Rapamune<sup>a</sup>).**

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	
			SRL	MMF			
			+ CSA + GS				
Przeżycie pacjentów	roczne	Stallone 2004	RCT otwarte	100	100	RD: 0,00 [-0,04; 0,04]	-
	3-letnie	Meier-Kriesche 2005	rejestr	90	91	OR: 0,89 [0,76; 1,05]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	roczne	Stallone 2004	RCT otwarte	100	100	RD: 0,00 [-0,04; 0,04]	-
		Meier-Kriesche 2005	rejestr	92,8	92,9	OR: 0,98 [0,81; 1,19]	-
	3-letnie	Meier-Kriesche 2004	rejestr	80,9	84,4	<b>OR: 0,78 [0,70; 0,88]</b> <b>RD: -0,04 [-0,05; -0,02]</b>	25 [20; 50]
		Meier-Kriesche 2005	rejestr	82,2	85,3	<b>OR: 0,80 [0,70; 0,90]</b> <b>RD: -0,03 [-0,05; -0,01]</b>	34 [20; 100]
	4-letnie	Meier-Kriesche 2004	rejestr	74,6	79,3	<b>OR: 0,77 [0,69; 0,85]</b> <b>RD: -0,05 [-0,07; -0,03]</b>	20 [15; 34]

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	
			SRL	MMF			
			+ CSA + GS				
Przeżycie przeszczepionego narządu z wykluczeniem zgonu biorecy	3-letnie	Meier-Kriesche 2004	rejestr	87,6	90,7	OR: 0,72 [0,63; 0,83] RD: -0,03 [-0,05; -0,02]	34 [20; 50]
		Meier-Kriesche 2005	rejestr	90,1	92,3	OR: 0,76 [0,64; 0,90] RD: -0,02 [-0,04; -0,01]	50 [25; 100]
	4-letnie	Meier-Kriesche 2004	rejestr	83,7	87,2	OR: 0,75 [0,66; 0,85] RD: -0,04 [-0,05; -0,02]	25[20; 50]
Ostre odrzucanie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu roku		Meier-Kriesche 2004	rejestr	20,5	17,4	OR: 1,22 [1,09; 1,37] RD: 0,03 [0,01; 0,05] HR: 1,10, p=0,079	34 [20; 100]

<sup>a</sup>wg Tabel 66-78 (s. 168-178)

W badaniach Meier-Kriesche 2004 i Meier-Kriesche 2005 (rejestr) u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z cyklosporyną (CsA) i glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus** (+CsA+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej **mykofenolan mofetilu** (+CsA+GS) zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły następujące punkty końcowe: przeżycie przeszczepionego narządu w ciągu 3 i 4 lat, przeżycie przeszczepionego narządu z wykluczeniem zgonu biorecy w ciągu 3 i 4 lat. Ponadto zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów, u których w ciągu roku wystąpiło: ostre odrzucanie potwierdzone biopsją.

W badaniu Meier-Kriesche 2005 nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w przypadku punktów końcowych: 3-letnie przeżycie pacjentów i roczne przeżycie przeszczepionego narządu. Również w otwartym badaniu RCT Stallone 2004 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w rocznym przeżyciu przeszczepionego narządu, a także w rocznym przeżyciu pacjentów (Tabela 13).

**Tabela 14. Efektywność kliniczna schematów trójlekowych z takrolimusem (TAC) i glikokortykosteroidami (GS) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetilu (MMF) (wg analizy klinicznej producenta Rapamune<sup>a</sup>).**

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	
			SRL	MMF			
			+ TAC + GS				
Przeżycie pacjentów	6-mies.	Gonwa 2003	RCT otwarte	97,3	97,7	OR: 0,84 [0,22; 3,17]	-
	roczne	Ciancio 2004b	RCT otwarte	96	92	OR: 2,09 [0,36; 11,95]	-
		Sampaio 2008		98	94	OR: 3,13 [0,31; 31,14]	-
		Wyniki metaanalizy				OR: 2,44 [0,61; 9,73]	-
	3-letnie	Ciancio 2006	RCT otwarte	90	92	OR: 0,78 [0,20; 3,10]	-
		Meier-Kriesche 2005	rejestr	89,9	92,2	OR: 0,75 [0,67; 0,85] RD: -0,02 [-0,03; -0,02]	50 [34; 100]
Przeżycie przeszczepionego narządu	6-mies.	Gonwa 2003	RCT otwarte	93,0	95,5	OR: 0,63 [0,25; 1,56]	-
	roczne	Ciancio 2004b	RCT otwarte	96	90	OR: 2,67 [0,49; 14,44]	-
		Mendez 2005		91	94	OR: 0,66 [0,30; 1,45]	-
		Sampaio 2008		98	92	OR: 4,26 [0,46; 39,54]	-
		Wyniki metaanalizy				OR: 1,04 [0,55; 1,97]	-
		Meier-Kriesche 2005	rejestr	91,8	94,2	OR: 0,69 [0,60; 0,79] RD: -0,02 [-0,03; -0,01]	50 [34; 100]
	3-letnie	Ciancio 2006	RCT otwarte	82	88	OR: 0,62 [0,20; 1,90]	-
		Meier-Kriesche 2005	rejestr	80,3	85,9	OR: 0,67 [0,61; 0,73] RD: -0,06 [-0,07; -0,04]	17 [15; 25]



Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	
			SRL	MMF			
			+ TAC + GS				
Przeżycie przeszczepionego narządu z wykluczeniem zgonu biorecy	roczne	Meier-Kriesche 2005	rejestr	100	98	OR: 3,06 [0,12; 76,95]	-
	3-letnie	Meier-Kriesche 2005	rejestr	87,4	92,0	<b>OR: 0,60 [0,54; 0,67]</b> <b>RD: -0,05 [-0,06; -0,03]</b>	20 [17; 34]
Ostre odrzucanie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu	6 m-cy	Ciancio 2004a	RCT otwarte	2	2	OR: 1,00 [0,06; 16,44]	-
		Gonwa 2003		13,0	11,4	OR: 1,16 [0,62; 2,19]	-
		Wyniki metaanalizy				OR: 1,15 [0,62; 2,14]	
	roku	Meier-Kriesche 2005	rejestr	bd	bd	OR: 0,93 [0,83; 1,05]	-
		Ciancio 2004a	RCT otwarte	4	4	OR: 1,00 [0,14; 7,39]	-
		Sampaio 2008		14	12	OR: 1,19 [0,37; 3,84]	-
	Wyniki metaanalizy				OR: 1,14 [0,42; 3,13]		-
	2 lat	Ciancio 2006	RCT otwarte	20	8	OR: 2,88 [0,84; 9,88]	-
	3 lat	Ciancio 2006	RCT otwarte	26	10	<b>OR: 3,16 [1,03; 9,69]</b> <b>RD: 0,16 [0,01; 0,31]</b>	7 [4; 100]
	Ostre odrzucanie bez konieczności potwierdzenia biopsją – wystąpienie w ciągu	roku	Sampaio 2008	RCT otwarte	20	20	OR: 1,00 [0,38; 2,66]
Utrata przeszczepionego narządu w ciągu	roku	Mendez 2005	RCT otwarte	5,9	2,8	OR: 2,16 [0,74; 6,35]	-
		Sampaio 2008		0	2	OR: 0,14 [0,00; 6,82]	-
	Wyniki metaanalizy				OR: 1,76 [0,67; 4,64]		-
Niepowodzenie transplantacji w ciągu	roku	Ciancio 2004b	RCT otwarte	0	2	OR: 0,14 [0,00; 6,62]	-
Zgony w ciągu	roku	Ciancio 2004b	RCT otwarte	4	8	OR: 0,48 [0,08; 2,74]	-
		Mendez 2005		4,3	2,8	OR: 1,55 [0,50; 4,82]	-
	Wyniki metaanalizy				OR: 1,08 [0,43; 2,71]		-

<sup>a</sup> wg Tabel 87-121 i Rys. 14-19 (s. 186-209),

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z takrolimusem (TAC) i glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus** (+TAC+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej **mykofenolan mofetilu** (+TAC+GS) otwarte badania RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów: 6-miesięcznym (Gonwa 2003), rocznym (Ciancio 2004b, Sampaio 2008), 3-letnim (Ciancio 2006). Natomiast w badaniu obserwacyjnym Meier-Kriesche 2005 (rejestr) zaobserwowano niższy odsetek pacjentów z 3-letnim przeżyciem.

Otwarte badania RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w przeżyciu przeszczepionego narządu: 6-miesięcznym (Gonwa 2003, rocznym (Ciancio 2004b, Mendez 2005, Sampaio 2008), 3-letnim (Ciancio 2006). Natomiast w badaniu obserwacyjnym Meier-Kriesche 2005 (rejestr) zaobserwowano niższy odsetek pacjentów z rocznym i 3-letnim przeżyciem przeszczepionego narządu. W horyzoncie 3 lat różnica zachowywała istotność statystyczną po wykluczeniu zgonu biorecy.

Otwarte badania RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia ostrego odrzucaniu potwierdzonego biopsją w okresie do 2 lat po przeszczepie: w ciągu 6 miesięcy (Ciancio 2004a, Gonwa 2003), roku (Ciancio 2004a, Sampaio 2008), 2 lat (Ciancio 2006), jednakże dla okresu 3 lata po przeszczepieniu w grupie SRL+TAC+GS w porównaniu do grupy MMF+TAC+GS zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem (Ciancio 2006).

W badaniu obserwacyjnym Meier-Kriesche 2005 (rejestr) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją w ciągu 6 miesięcy.

Ponadto w otwartych badaniach RCT nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w rocznym horyzoncie czasowym w przypadku następujących punktów końcowych: ostre odrzucanie bez konieczności potwierdzenia biopsją (Sampaio 2008), utrata przeszczepionego narządu (Mendez 2005, Sampaio 2008), niepowodzenie transplantacji (Ciancio 2004b), zgony w ciągu roku (Ciancio 2004b, Mendez 2005) (Tabela 14).

**Tabela 15. Efektywność kliniczna schematów dwulekowych z cyklosporyną (CsA) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetilu (MMF) (wg analizy klinicznej producenta Rapamune<sup>a</sup>).**

Punkt końcowy		Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
				SRL	MMF		
				+ CSA			
Przeżycie pacjentów	5-letnie	Anil Kumar 2008	RCT otwarte	82	82	1,00 [0,36; 2,77]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	5-letnie	Anil Kumar 2008		60	60	OR: 1,00 [0,45; 2,23]	-
Ostre odrzucanie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu roku	roku	Anil Kumar 2008		8	18	OR: 0,40 [0,11; 1,38]	-

<sup>a</sup>wg Tabel 122-125 (s. 210-212),

W otwartym badaniu RCT Anil Kumar 2008 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe z cyklosporyną (CsA) w grupie przyjmującej **syrolimus** (+CsA) w porównaniu do grupy przyjmującej **mykofenolan mofetilu** (+CsA) nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w przypadku punktów końcowych: 5-letnie przeżycie pacjentów, 5-letnie przeżycie przeszczepionego narządu, wystąpienie w ciągu roku ostrego odrzucanie potwierdzone biopsją (Tabela 15).

**Tabela 16. Efektywność kliniczna schematów dwulekowych z takrolimusem (TAC) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetilu (MMF) (wg analizy klinicznej producenta Rapamune<sup>a</sup>).**

Punkt końcowy		Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
				SRL	MMF		
				+ TAC			
Przeżycie pacjentów	roczne	Anil Kumar 2005	RCT otwarte	97	95	OR: 2,06 [0,37; 11,58]	-
	2-letnie	Anil Kumar 2005		97	95	OR: 2,06 [0,37; 11,58]	-
	3-letnie	Gallon 2006		98	100	OR: 0,27 [0,01; 6,76]	-
	5-letnie	Anil Kumar 2008		82	84	OR: 0,87 [0,31; 2,47]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	roczne	Anil Kumar 2005	RCT otwarte	94	93	OR: 1,27 [0,33; 4,92]	-
	2-letnie	Anil Kumar 2005		90	90	OR: 1,00 [0,33; 3,00]	-
	3-letnie	Gallon 2006		84	98	<b>OR: 0,12 [0,01; 1,02]</b> <b>RD: -0,14 [-0,27; -0,01]</b>	8 [4; 100]
	5-letnie	Anil Kumar 2008		64	62	OR: 1,09 [0,48; 2,45]	-
Ostre odrzucanie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu	12 m-cy	Anil Kumar 2008	RCT otwarte	4	14	OR: 0,26 [0,05; 1,30]	-
	24 m-cy	Anil Kumar 2005		8	12	OR: 0,64 [0,22; 1,89]	-
	36 m-cy	Gallon 2006		29,7	17,7	OR: 1,96 [0,69; 5,53]	-

<sup>a</sup>wg Tabel 128-139 (s. 215-222)

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy dwulekowe z takrolimusem (TAC) w grupie przyjmującej **syrolimus** (+TAC) w porównaniu do grupy przyjmującej **mykofenolan mofetilu** (+TAC) otwarte badania RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów: rocznym (Anil Kumar 2005), 2-letnim (Anil Kumar 2005), 3-letnim (Gallon 2006), 5-letnim (Anil Kumar 2005),

nie zaobserwowano też różnic w odsetku pacjentów z ostrym odrzucaniem potwierdzonym biopsją w ciągu: roku (Anil Kumar 2008), 2 lat (Anil Kumar 2005), 3 lat (Gallon 2006).

Jedyną zaobserwowaną statystycznie istotną różnicą był niższy odsetek pacjentów z 3-letnim przeżyciem przeszczepionego narządu (Gallon 2006), jednakże nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla innych okresów obserwacji: rok (Anil Kumar 2005), 2 lata (Anil Kumar 2005), 5 lat (Anil Kumar 2008) (Tabela 16).

### Przeszczepienie serca

- **Prace przeglądowe**

**Tabela 17. Porównanie efektywności klinicznej schematów opartych na CNI u pacjentów po przeszczepieniu serca na podstawie głównych wyników badań klinicznych: MMF vs AZA i MMF vs EVERL (wg Dandel 2010).**

Punkty końcowe	MMF vs AZA (krótko i długoterminowe)	MMF vs EVERL (krótkoterminowe)
Przeżycie	Lepsze w grupie MMF [Grimm M, Eisen HJ 2005, Lubitz SA 2008, Eisen HJ 2005, Kaczmarek I 2006, Vigano M 2007]	Niewystarczająca ilość danych
Ostre odrzucenie przeszczepu	Mniej w grupie MMF [Hunt SA 2008, Eisen HJ 2005, Dandel M 2009]	Brak różnicy [Crespo-Leiro MG 2005, Ye F 2009]

Według pracy przeglądowej Dandel 2010 wyniki głównych badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu serca przyjmujących schematy oparte na inhibitorach kalcyneuryny (CNI) wskazują na większą efektywność kliniczną mykofenolanu sodu niż azatiopryny. Nie wykazano natomiast różnic między mykofenolanem mofetilu a ewerolimusem, z tym, że dane są tu niewystarczające (Tabela 17).

Według pracy przeglądowej Danfield 2010 w schematach 2-lekowych i 3-lekowych u dzieci po przeszczepieniu serca najczęściej używanym środkiem anty-proliferacyjnym jest azatiopryna i mykofenolan mofetilu. Według rejestru ISHLT w ciągu pierwszego roku po transplantacji serca u ok. 20% dzieci stosuje się azatioprynę, u około 60% - mykofenolan mofetilu, syrolimus otrzymuje tylko 8%. Stosowanie mykofenolanu mofetilu w populacji pediatrycznej oparte jest głównie o wyniki dużych badań raportujących poprawę skuteczności transplantacji serca u pacjentów dorosłych stosujących MMF.

Istnieje jedynie kilka jedno-ośrodkowych badań opisujących zastosowanie MMF u dzieci, z czego część wskazuje na korzyści stosowania mykofenolanu mofetilu: W badaniu Boucek 1999 (n=17) u pacjentów, którzy ze schematu indukcyjnego CsA+AZA+GS po 6 tygodniach przeszli na leczenie MMF zaobserwowano statystycznie istotne obniżenie częstości epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu względem kontrolnej grupy historycznej. W badaniu Dipchand 2001 (n=21) u pacjentów przyjmujących schematy z CNI, którzy ze względu na wystąpienie ostrego odrzucenia przeszczepu przeszli z terapii AZA na terapię MMF, u 93% zaobserwowano poprawę i zredukowano lub zaniechano podawanie GS. W retrospektywnym badaniu Groetzner 2005 odnotowano znacząco mniej epizodów ostrego odrzucenia u pacjentów MMF+TAC/CsA w porównaniu do AZA/GS + TAC/CsA. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu Kirk 2008 (rejestr ISHLT) statystycznie istotnie więcej dzieci doświadczyło epizodów ostrego odrzucenia w ciągu pierwszego roku terapii w grupie przyjmującej CsA+MMF niż w grupie TAC+MMF.

### Przeszczepienie wątroby

- **Prace przeglądowe**

**Tabela 18. Efektywność kliniczna w RCT porównujących AZA vs MMF u pacjentów po przeszczepieniu wątroby (wg Germani 2009).**

Autor, rok publikacji	Schemat leczenia (dawka)	Liczba pacjentów	Mediana obserwacji (m-ce)	Przeżycie (%)		Ostre odrzucenie przeszczepu (%) <sup>1</sup>
				Pacjenta	Przeszczepu	
Sterneck 2000	CsA+CS+MMF (1 g b.d.)	28	10 +/- 3,2	89,3	89,7	21,4
	CsA+CS+AZA (1-2 mg/kg/d)	29		85,7	82,7	44,8
Fischer 2000	CsA+CS+MMF (1 g b.d.)	31	10 +/- 3,2	90,3	87,5	19,4
	CsA+CS+AZA (1-2 mg/kg/d)	32		83,9	81,3	40,6
Wiesner 2001	CsA+CS+MMF (1,5 g b.d.)	278	Przynajmniej 12	88	85,3	38,5 <sup>2*</sup>
	CsA+CS+AZA (1-2 mg/kg/d)	287		87,1	85,4	47,7

<sup>1</sup> Ostre odrzucenie przeszczepu potwierdzone biopsją, bez biopsji wątroby;

<sup>2</sup> Potwierdzone biopsją, leczone odrzucenie albo utrata przeszczepu;

\* p = 0,02

Według pracy przeglądowej Germani 2009 u pacjentów po przeszczepieniu wątroby przyjmujących mykofenolan mofetilu w skojarzeniu z CsA+GS w porównaniu do grupy przyjmującej azatioprynę w skojarzeniu z CsA+GS jedynie w jednym badaniu RCT (Wiesner 2001) zaobserwowano statystycznie istotną niższą częstość występowania ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją, przy braku różnic w przeżyciu pacjentów i przeżyciu przeszczepu (Tabela 18). Według autorów przeglądu przewaga kliniczna MMF nad AZA nie jest dostatecznie dobrze udokumentowana.

Z kolei według pracy przeglądowej Beckebaum 2011 w ostatnich latach prospektywne badania z grupą kontrolną potwierdziły efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, z dysfunkcją nerek, mykofenolanu mofetilu w skojarzeniu ze zredukowaną dawką inhibitorów kalcyneuryny, jako terapii obniżającej częstość epizodów ostrego odrzucania przeszczepu, poprawiającej funkcje nerek i zmniejszającej ryzyko kardiologiczne.

W wieloośrodkowym, prospektywnym, otwartym badaniu RCT – ReSpECT (Neuberger 2009) obejmującym pacjentów po przeszczepieniu wątroby (n=525) przyjmujących następujące schematy immunosupresji:

TAC (standardowa dawka) + GS;

TAC(zredukowana dawka) + MMF + GS;

indukcja(daclizumab) + TAC (zredukowana dawka i opóźnione podanie) + MMF + GS

zaobserwowano, że ostatni ze schematów jest związany z niższą neurotoksycznością niż schemat TAC (standardowa dawka) + GS, bez wpływu na skuteczność i tolerancję leczenia.

Wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego (rejestr) obejmującego 48 tys. pacjentów po przeszczepieniu nerki (Irish 2010) przyjmujących mykofenolan mofetilu lub mykofenolan sodu, w grupie MMF wykazały niższe ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania przeszczepu niż w grupie przyjmującej MPS (11,7% vs 13,6%, p=0,002) w trzyletnim okresie obserwacji. Nie wykazano różnic w przeżyciu przeszczepu, funkcji nerek, wystąpieniu nowych przypadków cukrzycy. Autorzy badania zwracają uwagę na to, iż różnica w częstości odrzucania przeszczepu między grupami jest niewielka, istotność statystyczna może wynikać z wielkości próby, a sama różnica może nie mieć znaczenia klinicznego.

#### 6.1.4.2. Bezpieczeństwo

**Działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem produktu CellCept, opisywane u chorych leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami, po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby**

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane zostały uporządkowane w następujących kategoriach: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznaną częstość (nie istnieją dostępne dane). W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości przebiegu.

**Tabela 19. Działania niepożądane związane z podaniem produktu CellCept, na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.**

Układy organizmu		Działania niepożądane
Infekcje i infestacje	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, infekcja, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe, niespecyficzne (cysty, polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodne nowotwory skóry
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna mocznowa, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Przyspieszenie czynności serca
Zaburzenia naczyń	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	-
	Często	Wysięk opłucnowy, duszność, kaszel
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Bardzo często	Wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki	Bardzo często	-

Układy organizmu		Działania niepożądane
podskórnej	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo często	-
	Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania	Bardzo często	-
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Uwaga: w badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, serca lub wątroby leczonych było (odpowiednio) 501 chorych (2 g produktu CellCept na dobę), 289 (3 g produktu CellCept na dobę) oraz 277 chorych (2 g iv. lub 3 g doustnie na dobę produktu CellCept).

Źródło: załącznik AW-1

#### 6.1.4.2.1. Informacje ze skróconej analizy klinicznej

### Przeszczepienie nerki

- Prace przeglądowe

Tabela 20. Metaanaliza wyników dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów po przeszczepieniu nerki: CNI+MMF vs CNI+AZA (Knight 2009).

Działania niepożądane	Badania, w których raportowano działania niepożądane		Metaanaliza			
	Badania	Pacjenci (n)	RR	95% CI	P	I <sup>2</sup> (%)
Wszystkie zakażenia	4	1148	1,03 <sup>a</sup>	0,87 – 1,21	0,75	53,1
Zakażenie CMV	12	2252	1,09 <sup>a</sup>	0,83 – 1,42	0,53	39,1
Leukopenia	10	2549	1,08 <sup>a</sup>	0,85 – 1,39	0,52	43,9
Anemia	6	1894	1,01	0,87 – 1,18	0,88	32,1
Wszystkie nowotwory	5	1741	1,17	0,75 – 1,81	0,48	0
Biegunka	6	1903	1,57	1,33 – 1,86	<0,0001	1,5

<sup>a</sup> analiza efektów losowych, CMV - cytomegalowirus

Wyniki metaanalizy Knight 2009 porównującej mykofenolan mofetilu z azatiopryną (oba w skojarzeniu z CNI) u pacjentów po przeszczepieniu nerki (19 RCT, n=3143) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości następujących działań niepożądanych: wszystkie zakażenia, zakażenie CMV, leukopenia, anemia, wszystkie nowotwory. W grupie przyjmującej MMF wykazano natomiast statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia biegunki (Tabela 20).

• Wyniki raportu AOTM-OT-0355 dla preparatu Rapamune (syrolimus): SRL vs MMF

Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa schematów trójlekowych z takrolimusem (TAC) i glikokortykosteroidami (GS) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetilu (MMF) (wg analizy klinicznej producenta Rapamune<sup>a</sup>).

Punkt końcowy	Publikacja	SRL (+TAC+GS) vs MMF (+TAC+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]	
Biegunka po 12 m-cach	Sampaio 2008	OR: 2,32 [0,79; 6,76]	-	
Anemia [hemoglobina poniżej 6,5 mg/dl] po 6 m-cach	Gonwa 2003	OR: 7,91 [0,98; 63,91]	-	
Trombocytopenia po 6 miesiącach		OR: 4,45 [0,95; 20,89]	-	
Podwyższony poziom potasu $\geq 6,0$ mEq/l po 6 m-cach		OR: 0,91 [0,56; 1,46]	-	
Obniżony poziom magnezu $< 1,2$ mEq/l po 6 m-cach		OR: 0,65 [0,38; 1,11]	-	
Zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i> po 6 m-cach		OR: 0,71 [0,16; 3,21]	-	
Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> po 6 m-cach		OR: 0,23 [0,03; 2,11]	-	
Zakażenie tkanek CMV po 6 miesiącach		OR: 0,71 [0,16; 3,21]	-	
Obecność wirusa CMV we krwi po 6 m-cach		OR: 0,73 [0,27; 2,00]	-	
Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Candida</i> po 6 m-cach		OR: 1,85 [0,77; 4,49]	-	
Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> po 6 m-cach		OR: 7,08 [0,44; 113,67]	-	
Torbiel limfatyczna po 12 m-cach		Ciancio 2004b	OR: 2,98 [0,74; 11,99]	-
		Sampaio 2008	OR: 4,26 [0,46; 39,54]	-
	Ciancio 2004b, Sampaio 2008	<b>OR: 3,33 [1,03; 10,78]; RD: 0,08 [0,01; 0,15]</b>	NNH: 13 [7; 100]	
Leukopenia po 6 m-cach	Gonwa 2003	<b>OR: 0,48 [0,28; 0,83]; RD: -0,11 [-0,19;-0,03]</b>	NNT: 10 [6; 34]	
Cukrzyca po 12 m-cach	Ciancio 2004b	OR: 1,32 [0,38; 4,58]	-	
	Mendez 2005	OR: 1,02 [0,48; 2,18]	-	
	Sampaio 2008	OR: 2,32 [0,79; 6,76]	-	
	Ciancio 2004b, Mendez 2005, Sampaio 2008	OR: 1,35 [0,78; 2,33]	-	
Cukrzyca po 36 m-cach	Ciancio 2006	OR: 2,93 [0,84; 10,22]	-	
Zaburzenia gojenia ran po 12 m-cach	Ciancio 2004b	OR: 1,53 [0,24; 9,59]	-	
	Sampaio 2008	OR: 1,00 [0,06; 16,44]	-	
	Ciancio 2004b, Sampaio 2008	OR: 1,35 [0,29; 6,22]	-	
Zapalenie płuc po 12 m-cach	Ciancio 2004b	OR: 1,00 [0,14; 7,39]	-	
Sepsa po 12 m-cach		OR: 1,00 [0,06; 16,44]	-	
Infekcje układu moczowego po 12 m-cach		OR: 3,13 [0,31; 31,14]	-	
	Sampaio 2008	OR: 0,79 [0,31; 2,05]	-	
	Ciancio 2004b, Sampaio 2008	OR: 1,00 [0,43; 2,35]	-	
Obecność wirusa CMV we krwi po 12 m-cach	Ciancio 2004b	OR: 0,14 [0,00; 6,82]	-	
Zakażenie tkanek przez CMV po 12 m-cach		OR: 0,14 [0,00; 6,82]	-	
Zakażenie CMV po 12 m-cach	Sampaio 2008	OR: 1,00 [0,30; 3,34]	-	
	Ciancio 2004b, Sampaio 2008*	OR : 0,73 [0,24; 2,19]	-	
Zakażenie EBV po 12 m-cach	Ciancio 2004b	OR: 7,39 [0,15; 372,38]	-	
Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> po 12 m-cach		OR: 0,14 [0,00; 6,82]	-	
Wirusowe zapalenie żołądkowo-jelitowe po 12 m-cach		OR: 7,39 [0,15; 372,38]	-	
Zapalenie uchyłków jelita po 12 m-cach		OR: 7,39 [0,15; 372,38]	-	
Zapalenie otrzewnej po 12 m-cach		OR: 0,14 [0,00; 6,82]	-	

Punkt końcowy	Publikacja	SRL (+TAC+GS) vs MMF (+TAC+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]	
Ropień gruczołu krokowego po 12 m-cach		OR: 1,00 [0,06; 16,44]	-	
Zapalenie wsierdza po 12 m-cach		OR: 7,39 [0,15; 372,38]	-	
Zapalenie powięzi po 12 m-cach		OR: 7,39 [0,15; 372,38]	-	
Zapalenie podskórnej tkanki łącznej po 12 m-cach		OR: 0,13 [0,01; 2,15]	-	
Infekcje wymagające hospitalizacji po 36 m-cach	Ciancio 2006	OR: 1,67 [0,68; 4,08]	-	
Infekcje płuc po 12 m-cach	Sampaio 2008	OR: 1,57 [0,41; 5,93]	-	
Inne infekcje wirusowe po 12 m-cach		OR: 0,57 [0,13; 2,55]	-	
Węgorzycza po 12 m-cach		OR: 7,39 [0,15; 372,38]	-	
Infekcje ran pooperacyjnych po 12 m-cach		OR: 3,27 [0,63; 17,07]	-	
Przetoka moczowa po 12 m-cach		OR: 6,68 [0,77; 57,70]	-	
Krwotok w górnym odcinku ukł. trawienn. po 12 m-cach		OR: 7,39 [0,15; 372,38]	-	
Zawał serca po 12 m-cach		OR: 0,49 [0,04; 5,58]	-	
Niedokrwienie naczyniowo-mózgowe po 12 m-cach		OR: 0,14 [0,00; 6,82]	-	
Zakrzepica tętnicy nerkowej po 12 m-cach		OR: 0,14 [0,00; 6,82]	-	
Zwężenie żyły nerkowej po 12 m-cach		OR: 1,00 [0,06; 16,44]	-	
Zakrzepica żyły obwodowej po 12 m-cach		OR: 7,54 [0,47; 122,28]	-	
Mikroangiopatia zakrzepowa po 12 m-cach		OR: 7,87 [1,07; 57,56]; RD: 0,08 [-0,00; 0,16]	-	
Podwyższony poziom cholesterolu [ $> 240$ mg/dl] po 12 m-cach		Mendez 2005	<b>OR: 3,04 [1,75; 5,30]; RD: 0,17 [0,09; 0,25]</b>	NNH: 6 [4; 12]
Podwyższony poziom trójglicerydów [ $> 200$ mg/dl] po 12 m-cach			<b>OR: 2,04 [1,34; 3,11]; RD: 0,18 [0,07; 0,28]</b>	NNH: 6 [4; 12]
Nowotwory po 12 m-cach	OR: 1,91 [0,17; 21,28]; RD: 0,01 [-0,01; 0,02]		-	
Podwyższony poziom lipidów po 12 m-cach	<b>OR: 3,18 [1,80; 5,62]; RD: 0,17 [0,09; 0,25]</b>		NNH: 6 [4; 12]	

<sup>a</sup> wg Tabeli 355 (s. 491-497)

\* w analizie producenta w celu dokonania metaanalizy wyników badań *Ciancio 2004b* oraz *Sampaio 2008* dla zakażenia CMV w ciągu 12 miesięcy zsumowano wyniki dla wystąpienia CMV we krwi oraz dla zakażenia tkanek CMV w badaniu *Ciancio 2004b*

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z takrolimusem (TAC) i glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus** (+TAC+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej **mykofenolan mofetilu** (+TAC+GS) zaobserwowano w otwartych badaniach RCT statystycznie istotne częstsze występowanie podwyższonego poziomu cholesterolu, trójglicerydów i lipidów w rocznym okresie obserwacji (Mendez 2005), natomiast rzadsze występowanie leukopenii w ciągu 6 miesięcy od transplantacji (Gonwa 2003). Ponadto metaanaliza badań *Ciancio 2004b* i *Sampaio 2008* wykazała statystycznie istotną większą częstość występowania torbieli limfatycznej w grupie przyjmującej syrolimus, pomimo iż różnica ta w poszczególnych badaniach nie osiągnęła istotności statystycznej (Tabela 21).

**Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa schematów dwulekowych z cyklosporyną (CsA) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetilu (MMF) (wg analizy klinicznej producenta Rapamune<sup>a</sup>).**

Punkt końcowy	Publikacja	SRL (+CsA) vs MMF (+CsA) OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Cukrzyca	Anil Kumar 2008	OR=7,54 (0,47; 122,28)	-
Poważne infekcje bakteryjne		OR=1,71 (0,52; 5,66)	-
Zakażenie CMV		OR=0,14 (0,00; 6,82)	-
Wrzody w jamie ustnej		OR=7,70 (0,78; 75,76)	-
Refluks przełyku zdiagnozowany endoskopią		OR=0,14 (0,00; 6,82)	-



Poważna biegunka powodująca odwodnienie i ostrą niewydolność nerek		OR=0,13 (0,01; 1,28)	-
Obniżenie poziomu hemoglobiny poniżej 11g/dl		OR=2,09 (0,36; 11,95)	-
Opóźnienie gojenia ran lub infekcja miejsca nacięcia chirurgicznego		OR=1,53 (0,24; 9,59)	-
Podwyższony profil lipidowy wymagający zastosowania leków przez 1 rok po operacji		<b>OR=26,19 (1,49; 460,45); RD=0,20 (0,09; 0,31)</b>	NNH=5 (4; 12)
Nowotwory w ciągu 8 lat		<b>OR=0,19 (0,04; 0,93); RD=-0,14 (-0,26; -0,02)</b>	NNT=8 (4; 50)
Zmiana terapii immunosupresyjnej		OR=0,87 (0,31; 2,47)	-
Zmiana terapii immunosupresyjnej spowodowana działaniami niepożądanymi SRL/MMF		OR=0,73 (0,16; 3,46)	-
Zmiana terapii immunosupresyjnej spowodowana działaniami niepożądanymi CsA		OR=1,53 (0,24; 9,59)	-
Zmiana terapii immunosupresyjnej spowodowana wystąpieniem ostrego odrzucenia, niewrażliwego na leczenie		OR=0,65 (0,10; 4,09)	-

<sup>a</sup> wg Tabeli 358, 359 s. 502-504

W otwartym badaniu RCT Anil Kumar 2008 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe z cyklosporyną (CsA) w grupie przyjmującej **syrolimus** (+CsA) w porównaniu do grupy przyjmującej **mykofenolan mofetilu** (+CsA) zaobserwowano statystycznie istotne częstsze występowanie podwyższonego profilu lipidowego wymagającego zastosowania leków przez pierwszy rok po operacji, natomiast rzadsze występowanie nowotworów w ciągu 8 lat od transplantacji (Tabela 22).

**Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa schematów dwulekowych z takrolimusem (TAC) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetilu (MMF) (wg analizy klinicznej producenta Rapamune<sup>a</sup>).**

Punkt końcowy	Publikacja	SRL (+TAC) vs MMF (+TAC) OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Cukrzyca po 24 miesiącach	Anil Kumar 2005	OR=1,11 (0,15; 8,19)	-
Cukrzyca po 36 miesiącach	Gallon 2006	OR=2,51 (0,22; 28,88)	-
	Anil Kumar 2008	OR=0,65 (0,10; 4,09)	-
	Gallon 2006; Anil Kumar 2008	OR=1,08 (0,26; 4,40)	-
	Leukopenia (liczba limfocytów poniżej 2 000/l) po 36 miesiącach		OR=0,37 (0,07; 1,96)
Anemia (hemoglobina poniżej 10 mg/dl) po 36 miesiącach	Gallon 2006	OR=0,90 (0,28; 2,86)	-
Zakażenie CMV po 36 miesiącach		OR=0,60 (0,05; 6,86)	-
Zakażenie CMV (brak okresu obserwacji)		OR=0,14 (0,00; 6,82)	-
Odmiedniczkowe zapalenie nerek wywołane grzybami Candida (brak okresu obserwacji)		OR=7,39 (0,15; 372,38)	-
Poważne infekcje bakteryjne (brak okresu obserwacji)		OR=1,44 (0,55; 3,80)	-
Wrzody w jamie ustnej (brak okresu obserwacji)		OR=7,54 (0,47; 122,28)	-
Refluks przełyku zdiagnozowany endoskopią (brak okresu obserwacji)	Anil Kumar 2008	<b>OR=0,12 (0,02; 0,74); RD=-0,10 (-0,19; -0,01)</b>	NNT=10 (6; 100)
Poważna biegunka powodująca odwodnienie i ostrą niewydolność nerek (brak okresu obserw.)		OR=0,13 (0,02; 0,93); RD=-0,08 (-0,16; 0,00) p=0,06	-
Obniżenie poziomu hemoglobiny poniżej 11 g/dl (brak okresu obserwacji)		<b>OR=4,42 (1,15; 16,97); RD=0,16 (0,03; 0,29)</b>	NNH=7 (4; 25)
Opóźnione gojenie ran lub infekcja miejsca nacięcia chirurgicznego (brak okresu obserw.)		OR=1,00 (0,19; 5,21)	-
Infekcje ran pooperacyjnych		OR=0,66 (0,11; 4,05)	-

Podwyższony profil lipidowy wymagający zastosowania leków przez 1 rok po operacji		OR=1,60 (0,61; 4,18)	-
Nowotwory w ciągu 8 lat		<b>OR=0,17 (0,03; 0,81); RD=-0,16 (-0,28; -0,04)</b>	NNT=7 (4; 25)
Podwyższony poziom lipidów (całkowity cholesterol powyżej 200 mg/dl) po 36 m-cach	Gallon 2006	OR=2,13 (0,88; 5,19)	-
Torbiel limfatyczna po 24 miesiącach	Anil Kumar 2008	OR=2,03 (0,18; 22,85)	-
Nietrzymanie moczu po 24 miesiącach		OR=1,52 (0,25; 9,37)	-
Infekcja układu moczowego po 36 miesiącach	Gallon 2006	OR=0,46 (0,08; 2,51)	-
Zapalenie płuc po 36 miesiącach		OR=1,22 (0,07; 20,23)	-
Zmiana terapii immunosupresyjnej	Anil Kumar 2008	OR=0,51 (0,16; 1,63)	-
Zmiana terapii immunosupresyjnej spowodowana działaniami niepożąd. SRL/MMF		OR=0,48 (0,08; 2,74)	-
Zmiana terapii immunosupresyjnej spowodowana działaniami niepożądanymi TAC		OR=0,65 (0,10; 4,09)	-
Zmiana terapii immunosupresyjnej spowodowana wystąpieniem ostrego odrzucenia, niewrażliwego na leczenie		OR=0,49 (0,04; 5,58)	-
Przerwanie podawania SRL/MMF	Gallon 2006	<b>OR=8,51 (1,00; 72,36); RD=0,14 (0,02; 0,25)</b>	NNH=8 (4; 50)

<sup>a</sup>wg Tabeli 361, 362 (s. 507-511)

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy dwulekowe z takrolimusem (TAC) w grupie przyjmującej **syrolimus** (+TAC) w porównaniu do grupy przyjmującej **mykofenolan mofetilu** (+TAC) w otwartym badaniu RCT Anil Kumar 2008 zaobserwowano statystycznie istotne częstsze występowanie obniżenia poziomu hemoglobiny poniżej 11 g/dl, natomiast rzadziej odnotowano następujące działania niepożądane: refluks przełyku zdiagnozowany endoskopią, wystąpienie nowotworu w ciągu 8 lat. W otwartym badaniu RCT Gallon 2006 terapię syrolimusem przerywano częściej niż terapię mykofenolanem mofetilu (Tabela 23).

**Tabela 24. Ocena danych odnoszących się do przerywania terapii immunosupresyjnej dla porównania schematów z CNI i GS w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki (wg analizy klinicznej producenta Rapamune<sup>a</sup>).**

Punkt końcowy	Publikacja	Liczba chorych w grupie:				OR/RD [95%CI]	NNH
		SRL	MMF	SRL	MMF		
		+ CSA + GS	+ GS	+ TAC + GS	+ GS		
Przerwanie terapii badanym schematem w ciągu 6 m-cy	Meier-Kriesche 2005	1 869	12 515	1 869	12 515	<b>OR = 1,03 (0,93; 1,15)</b> <b>OR = 2,24 (2,07; 2,42);</b> <b>RD=0,14 (0,13;0,16)</b>	NNH=8 (7; 8)
Przerwanie terapii badanym schematem w ciągu 12 m-cy		1 869	12 515	1 869	12 515	<b>OR = 1,14 (1,04; 1,26);</b> <b>RD=0,03 (0,01; 0,06)</b> <b>OR = 2,37 (2,20; 2,54);</b> <b>RD=0,19 (0,18;0,21)</b>	NNH=34 (17; 100) NNH=6 (5; 6)
Przerwanie terapii badanym schematem w ciągu 24 m-cy		1 869	12 515	1 869	12 515	<b>OR = 1,40 (1,27; 1,54);</b> <b>RD=0,08 (0,06; 0,11)</b> <b>OR = 2,36 (2,19; 2,53);</b> <b>RD=0,21 (0,19;0,23)</b>	NNH=13 (10; 17) NNH=5 (5; 6)
Przerwanie podawania TAC w ciągu 6 m-cy	Gonwa 2003	-	-	185	176	<b>OR=2,76 (1,13; 6,75);</b> <b>RD=0,06 (0,01; 0,12)</b>	NNH=17 (9; 100)
Przerwanie podawania SRL/MMF w ciągu 6 m-cy		-	-	185	176	<b>OR=2,21 (1,22; 3,99);</b> <b>RD=0,10 (0,03; 0,18)</b>	NNH=10 (6; 34)
Trwałe przerywanie stosowania badanego schematu immunosupresji w ciągu 12 m-cy	Mendez 2005	-	-	185	176	<b>OR=2,08 (1,22; 3,53);</b> <b>RD=0,12 (0,03; 0,20)</b>	NNH=9 (5; 34)
Zmiana terapii immunosupresyjnej w ciągu 12 m-cy	Ciancio 2004b	-	-	50	50	<b>OR=7,05 (2,19; 22,72);</b> <b>RD=0,30 (0,15; 0,45)</b>	NNH=4 (3; 7)
Zmiana schematu na inny badany w ciągu 12 m-cy		-	-	50	50	<b>OR=8,22 (1,59; 42,47);</b> <b>RD=0,12 (0,02; 0,22)</b>	NNH=9 (5; 50)
Zmiana schematu na inny niż badane w ciągu 12 m-cy		-	-	50	50	<b>OR=4,04 (1,22; 13,43);</b> <b>RD=0,18 (0,04; 0,32)</b>	NNH=6 (4; 25)

Punkt końcowy	Publikacja	Liczba chorych w grupie:				OR/RD [95%CI]	NNH
		SRL	MMF	SRL	MMF		
		+ CSA + GS	+ TAC + GS				
Zmiana terapii immunosupresyjnej w ciągu 12 m-cy	Ciancio 2006	-	-	50	50	<b>OR=7,37 (1,99; 27,32);RD=0,26 (0,11; 0,41)</b>	NNH=4 (3; 10)
Wykluczenie chorych z badania w ciągu 12 m-cy	Sampaio 2008	-	-	50	50	<b>OR=3,63 (1,08; 12,18); RD=0,16 (0,02; 0,30)</b>	NNH=7 (4; 50)
Zmiana lub przerwanie terapii immunosupresyjnej w ciągu 36 m-cy	Ciancio 2006	-	-	50	50	<b>OR=6,68 (2,61; 17,10); RD=0,40 (0,23; 0,57)</b>	NNH=3 (2; 5)

<sup>a</sup> wg Tabel 351, 353, 356, 357

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 3-lekowe z inhibitorem kalcyneuryny (CsA lub TAC) i glikokortykosteroidami (GS) zaobserwowano następujące statystycznie istotne różnice między grupą przyjmującą syrolimus a grupa przyjmująca poszczególne komparatory:

SRL vs AZA: w ciągu 6 miesięcy od transplantacji rzadsze przerwanie terapii i przerwanie terapii z powodu niedostatecznej skuteczności;

SRL vs placebo: brak istotnych statystycznie różnic;

SRL vs MMF: częstsze przerwanie terapii, częstsza zmiana schematu immunosupresji (Tabela 24).

### Przeszczepienie serca

- **Prace przeglądowe**

**Tabela 25. Porównanie bezpieczeństwa schematów opartych na CNI u pacjentów po przeszczepieniu serca na podstawie głównych wyników badań klinicznych: MMF vs AZA i MMF vs EVERL (wg Dandel 2010)**

Punkty końcowe	MMF vs AZA (short and long-term)	MMF vs EVERL (short term)
Waskulopatia naczyń wieńcowych w przeszczepionym sercu (CAV)	MMF jest bardziej efektywne w prewencji i progresji/poprawie [Hunt SA. 2008, Lubitz SA. 2006, Kaczmarek I. 2006, Kobashigawa J. 1998, Hamour IM. 2007, Keogh A. 2005, Dandel M. 2009, Meiser BM. 2004, Mamelok L. 2005, Kobashigawa J. 2006, Ye F. 2009, Zuckermann AO 2009]	Obydwa leki efektywne w prewencji CAV [Hunt SA 2008, Lubitz SA 2006, Kaczmarek I. 2006, Hamour IM 2007, Keogh A 2005, Dandel M 2009, Mamelok L 2005, Kobashigawa J 2006, Ye F 2009, Zuckermann AO 2009]
Nowotwory	Mniej w grupie MMF [O'Neill JO 2006, Taylor DO 1999, Grimm M 2006, Hunt SA 2008, Kaczmarek I 2006]	Brak danych
Niewydolność nerki	MMF może złagodzić nefrotoksyczność spowodowaną CsA [Nankivell BJ. 2007, Dandel M. 2009, Hosenpud JD. 2001, Bestetti R. 2006, Abdel-Fattah G. 2003, Kobashigawa JA. 2006, Aliabadi AZ. 2007, Roche SL. 2008, Aleksic I. 2000, Tedotiya T. 2002]	Obydwa leki pozwalają na redukcję dawki CsA? [Kaczmarek I. 2006, Hosenpud JD 2001, Ye F 2009, Flechner SM 2008, Valentine H 2007, Lyster H 2007, Bestetti R 2006, Zuckermann A 2008, Abdel-Fattah G 2003, Kobashigawa JA 2006, Aliabadi AZ 2007, Roche SL 2008, Aleksic I 2000, Tedoriya T 2002] Ewerolimus może wzmocnić nefrotoksyczność CsA bez redukcji CsA? [Mamelok L 2005, Lyster H 2004, Baryalei M 2003]
Infekcje	Większy odsetek infekcji wirusowych w grupie MMF [Reichart B. 1998]	Mniej wirusowych infekcji ale więcej bakteryjnych i grzybiczych w grupie ewerolimusu [Mamelok L 2005, Kobashigawa J 2006]

**Tabela 26. Przegląd głównych nieimmunologicznych działań niepożądanych związanych z długoterminową immunosupresją podtrzymującą u pacjentów po przeszczepieniu serca (wg Dandel 2010)**

Nieimmunologiczne działania niepożądane	CsA	TAC	AZA	MMF	EVERL	SRL	GS
Nefrotoksyczność	Tak	Tak	Nie	Nie (nefroprotektoryny w schematach zawierających CNI)	Nie (wzmacnia nefrotoksyczne działanie CsA)	Nie (wzmacnia nefrotoksyczne działanie CsA)	Nie
Neurotoksyczność	Tak	Tak	Nieistotne	Nieistotne	Nieistotne	Nieistotne	Labilność emocjonalna
Diabetogenność	Tak (mniej niż TAC)	Tak	Nie	Nie	Możliwe w wyższych dawkach	Możliwe w wyższych dawkach	Tak
Hiperlipidemia	Tak	Tak (mniej niż CsA)	Nie	Nie	Tak	Tak (poważne)	Tak
Nadciśnienie	Tak	Tak (mniej niż CsA)	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
Inne istotne działania niepożądane	Cholestaza Hipertrichoza Hiperkaliemia Rozrost dziąseł	Hiperkaliemia Łysienie	Mielosupresja Hepatotoksyczny	Mielosupresja (mniej niż AZA) Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Gorsze gojenie ran Anemia, obrzęk Trombocytopenia	Gorsze gojenie ran Proteinuria Anemia, obrzęk, lung toxicity	Gorsze gojenie ran Retencja wody/soli Osteopenia, zaćma, miopatia proksymalna, niewydolność kory nadnercza, cosmetic effects, upośledzenie, upośledzenie wzrostu

### Przeszczepienie wątroby

- **Prace przeglądowe**

**Tabela 27. Ocena bezpieczeństwa w RCT porównujących AZA vs MMF u pacjentów po przeszczepieniu wątroby (wg Germani 2009)**

Autor, rok publikacji	Schemat leczenia (dawka)	Działania niepożądane (%)			
		Infekcje	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Trombocytopenia	Leukopenia
Sterneck 2000	CsA+CS+MMF (1 g b.d.)	32	14,2	21,4**	7,1
	CsA+CS+AZA (1-2 mg/kg/d)	34	6,8	48,3	20
Fischer 2000	CsA+CS+MMF (1 g b.d.)	32	12,9	19,4**	6,5
	CsA+CS+AZA (1-2 mg/kg/d)	31	6,2	46,9	18,8
Wiesner 2001	CsA+CS+MMF (1,5 g b.d.)	45,5	51,3	6,9	3,6
	CsA+CS+AZA (1-2 mg/kg/d)	43,2	49,8	12,5	0,7

\*\* p < 0,05;

Według pracy przeglądowej Germani 2009 u pacjentów po przeszczepieniu wątroby przyjmujących mykofenolan mofetilu w skojarzeniu z CsA+GS w porównaniu do grupy przyjmującej azatioprynę w skojarzeniu z CsA+GS zaobserwowano statystycznie rzadsze występowanie trombocytopenii, natomiast nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości infekcji, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, leukopenii (Tabela 27).

Ponadto w pracy Germani 2009 zwrócono uwagę, że dane dotyczące potencjalnego wpływu antywirusowego MMF i AZA wobec HCV nie są jednoznaczne. Informacje te przytoczono również w zaleceniach PTT 2010:

*Dostępne wyniki badań pochodzące z metaanalizy obserwacji z wielu ośrodków wskazują, że częstość nawrotu HCV i/lub jego kliniczne nasilenie były mniejsze w 5 na 9 analizowanych badań w grupie chorych leczonych Aza. Podczas gdy w podobnej analizie dotyczącej MMF: wyniki były odpowiednio w 2 na 17 badań. Porównanie wpływu MMF i Aza na funkcję przeszczepu wątroby, wiramię HCV oraz przebieg i nasilenie zmian zapalnych i włóknienia w przebiegu reinfekcji HCV nadal jest przedmiotem badań a dostępne wyniki dopuszczają rozważenie leczenia azatiopryną w tej grupie biorców.*

Według pracy przeglądowej Beckebaum 2011 w ostatnich latach prospektywne badania z grupą kontrolną potwierdziły bezpieczeństwo stosowania u pacjentów po przeszczepieniu wątroby mykofenolanu mofetilu w skojarzeniu ze zredukowaną dawką inhibitorów kalcyneuryny, jako terapii poprawiającej funkcje nerek oraz zmniejszającej ryzyko kardiologiczne.

#### 6.1.4.2.2. Inne odnalezione informacje

##### Zalecenia PTT 2010

U **ciężarnej biorczyńki nerki** nie zaleca się stosowania leków takich jak **mykofenolan mofetylu**, mykofenolan sodu oraz sirolimus i everolimus.

MMF w porównaniu do azatiopryny wykazuje bardziej selektywne działanie cytostatyczne wobec limfocytów niż w stosunku do innych komórek. Wykazuje w porównaniu do Aza mniejsze działanie mielotoksyczne. W dawkach terapeutycznych stosowanych u ludzi preparat nie upośledza funkcji neutrofilów: chemotaksji i fagocytozy bakterii.

U pacjentów **po przeszczepieniu serca** działania niepożądane po zastosowaniu mykofenolanu mofetylu to głównie podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego, najczęściej objawiające się biegunką oraz pogorszenie parametrów badania krwi, głównie u układzie białokrwinkowym.

Kanada 13.12.2006

Komunikat z dn. 13.12.2006 firmy ROCHE opublikowany na stronie Health Canada: Wyższy niż spodziewany odsetek odrzuceń przeszczepu po transplatacji serca leczonej sirolimusem, cellcept-em i kortykosterydami.

Wzrost odsetka odrzuceń przeszczepu po transplatacji serca u pacjentów korzystających ze specyficznej kombinacji leków immunosupresyjnych (sirolimus, mycofelan mofetilu, kortykosteroidy) w badaniu klinicznym prowadzonym w celu określenia czy terapia ta wpłynie na korzystanie na wydolność nerek. Badanie zostało przerwane ze względu na wyższy odsetek odrzuceń przeszczepu serca u pacjentów którym po 12 tygodnia od przeszczepu zmieniono terapię z standardowej zawierającej cyklosporynę, cellcept i kortykosteroid na specyficzną terapię zawierającą sirolimus, cellcept i kortykosterydy.

Źródło: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2006/cellcept\\_pc-cp-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2006/cellcept_pc-cp-eng.pdf)

Wg badania obejmującego 59 pacjentów po przeszczepieniu nerki, otrzymujących początkowo schemat leczenia zawierający MMF (+CsA+Pred), który po 270 dniach został zmieniony na schemat z AZA (+CsA+Pred), **hematologiczne działania niepożądane** wywoływane przez MMF i AZA nie należą do poważnych i profile bezpieczeństwa tych leków pod tym względem są porównywalne (Habas 2011).

Mykofenolan mofetilu podobnie jak syrolimus, everolimus i takrolimus często powoduje powstawanie zmian **trądzikopodobnych** (Prescrire - maj 2009).

Stosowanie środków immunosupresyjnych niesie ryzyko wystąpienia zagrażających życiu **infekcji oportunistycznych**. U pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca i płuc przyjmujących mykofenolan mofetilu odnotowano przypadki wystąpienia **wielogniskowej leukoencefalopatii** - choroby demielinizacyjnej mózgu wywołanej przez wirus polyoma JC (FDA Alert 4/10/2008, Prescrire - marzec 2008, marzec 2009)

Badanie obejmujące 441 pacjentów po przeszczepieniu nerki wykazało, że przyjmowanie MMF w istotny sposób zwiększa ryzyko rozwoju **zapalenia płuc** wywołanego przez Pneumocystis (PCP) (Arichi 2009).

FDA ostrzega przed teratogennym wpływem MMF na płód i zwiększaniem ryzyka poronienia (FDA Alert [5/16/2008]. Według Prescrire (październik 2008) u pacjentek przyjmujących mykofenolan mofetilu ok. 30% ciąż kończy się **poronieniem**, a wśród ciąży donoszonych w 20% przypadków obserwuje się wystąpienie **wad wrodzonych u płodu**. W publikacji Anderka 2009 opisano 14 przypadków wystąpienia wad rozwojowych spowodowanych ekspozycją ciężarnych kobiet na MMF.

*Obserwuje się większą częstość występowania **cukrzycy** u biorców leczonych prednizonem (Pred) w skojarzeniu z cyklosporyną (7–19%), niż otrzymujących leczenie klasyczne Pred i azatiopryną (6–13%) lub mykofenonalan mofetylu. Częstość występowania cukrzycy de novo po transplantacji ocenia się w piśmiennictwie na 4–20% a ryzyko jej rozwoju jest największe w pierwszych kilku miesiącach po przeszczepieniu (Oładkowska-Jedynak 2010).*

Nie wykazano diabetogenności MMF, ponadto stosowanie MMF w schemacie z TAC zmniejsza diabetogenność TAC. Stosowanie MMF pozwala na zmniejszenie dawki diabetogennych leków immunosupresyjnych (Pham 2011).

## 6.2. Analiza ekonomiczna

### 6.2.1. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analizy przekazane przez podmiot odpowiedzialny są nieaktualne (pochodzą z 2007 roku), nieadekwatne do problemu decyzyjnego (analiza minimalizacji kosztów w oparciu o porównanie pośrednie TAC+AZA+GZ z MMF+CsA+GS u pacjentów po przeszczepieniu nerki) i nie spełniają Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (zostały przygotowane przed wejściem w życie Wytycznych). Stąd w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono ich wyników.

Analiza ekonomiczna została wykonana w 2007 roku, w związku z czym nie uwzględnia:

- aktualnych metod rozliczania kosztów w leczeniu szpitalnym opartych o jgp;
- nowych wycen substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych;
- zmian jakie zaszły w obrębie opisów terapeutycznych programów zdrowotnych;
- katalog ryczałów za diagnostykę w terapeutycznych programach zdrowotnych;
- katalog świadczeń i zakresów w programach terapeutycznych;
- aktualnej wyceny substancji czynnych znajdujących się na wykazie leków refundowanych;
- wyceny świadczeń w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej;

### 6.2.2. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

#### 6.2.2.1. Inne odnalezione informacje

**Tabela 28. Średnie roczne koszty na podstawie analizy ekonomicznej wykonanej przez producenta preparatu Rapamune.**

Kategoria kosztowa	Koszt całkowity [PLN]
Koszt leczenia immunosupresyjnego	Schemat: MMF +CsA/TAC+GS – 23 573/ za pierwszy rok terapii
Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z immunosupresją	Oszacowano koszt następujących działań: zaburzenia w funkcjonowaniu nerek – 6018, zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby – 6018, zaćma – 5559, trombocytopenia – 5222, zapalenie płuc – 5508, nowotwory – 12490, zaburzenia gospodarki lipidowej – 1467, nadciśnienie – 1152, obniżenie poziomu hemoglobiny wymagający podania erytropoetyny – 820, infekcje układu moczowego – 11118, zakażenia <i>Herpes zoster</i> – 11118, leukopenia – 2079, wystąpienie torbieli limfatycznej – 6018, eurotoksyczność – 6018, toksyczna nefropatia – 6018, niedrożność jelit – 6018;
Koszt ostrego odrzucenia przeszczepu	15 991
Przewlekłe odrzucenie przeszczepu - dializoterapii	42 725
Przewlekłe odrzucenie przeszczepu - koszt przeszczepu narządu	52 968
Koszt monitorowania efektów leczenia	1 020

Źródło: Raport Nr: AOTM-OT-0355 Rapamune

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

„Podjęcie decyzji o refundacji preparatu CellCept w ramach podstawowej listy leków refundowanych przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego. Oszczędności te wynikają z niższych kosztów ponoszonych przez płatnika na refundację mykofenolanu mofetilu niż na refundację takrolimusu (na jednego pacjenta). W scenariuszu przyszłym, w którym odsetek pacjentów leczonych mykofenolanem mofetilu wzrasta w odniesieniu do scenariusza aktualnego, a odsetek pacjentów leczonych takrolimusem spada, globalne nakłady płatnika publicznego na refundację leków immunosupresyjnych są niższe. Pozostałe nakłady (tj. związane z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów w czasie leczenia immunosupresyjnego, dializoterapią i retransplantacjami nerek u pacjentów, u których doszło do utraty funkcji przez pierwszy przeszczep) ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej między takrolimusem a mykofenolanem mofetilu nie zmieniają się.”

Źródło: ██████████ (analiza finansowa)

### 7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według stanowiska ██████████ wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, ponieważ jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu immunosupresyjnym dzieci i dorosłych po transplantacji nerki, serca lub wątroby. Mykofenolan mofetylu redukuje częstość procesu ostrego odrzucenia i utraty przeszczepu. Stanowi lek pierwszego wyboru według wytycznych KDIGO 2009, jest stosowany u około 80% biorców, nie jest nefrotoksyczny, hepatotoksyczny, nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego i nie powoduje zaburzeń metabolicznych. W stanowisku własnym ██████████ istotną rolę MMF w leczeniu immunosupresyjnym jako leku o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie (najlepszą przeżywalność pacjentów zapewnia obecnie schemat takrolimus+MMF+glikokortykosteroidy). Według ██████████ brak jest argumentów za niefinansowaniem terapii MMF.

Według stanowiska ██████████ „mykofenolan mofetylu (MMF) jest lekiem o mocno ugruntowanej pozycji w programach immunosupresji u biorców przeszczepów narządowych” ze względu na udowodnioną skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa. Wraz z inhibitorami kalcyneuryny i inhibitorami mTOR mykofenolany stanowią podstawowe preparaty stosowane w immunosupresji. „Przy zachowaniu prawidłowej ekspozycji (przeszkodą bywa nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego i leukopenia – ok. 20% biorców przeszczepu nerki) stosowanie MMF w sposób znamieny przedłuża przeżycie przeszczepów narządowych, co w przypadku przeszczepów serca i wątroby jest równoznaczne z przeżyciem biorcy, a w odniesieniu do przeszczepów nerki z istotnym wydłużeniem przeżycia biorcy w stosunku do alternatywnej dializoterapii.” W stanowisku własnym Pan Profesor podkreślił potrzebę finansowania wnioskowanej technologii nie podając jednocześnie argumentów za niefinansowaniem.

Według stanowiska ██████████ „Mykofenolany (MPA i MPS) są jednym z podstawowych leków stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego u dorosłych biorców nerki, wątroby, serca lub u dzieci.” Mykofenolan mofetylu jest lekiem o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie rekomendowanym przez międzynarodowe wytyczne (KDIGO 2009), który na stałe zastąpił azatioprynę w schematach immunosupresji. Pan Profesor nie podał argumentów za niefinansowaniem wnioskowanej technologii stwierdzając jednocześnie, że „Stanowi ona podstawowy lek immunosupresyjny, o sprawdzonej skuteczności i bezpieczeństwie, stosowany w schemacie trójlekowym.”

Źródło: załączniki AW-3, AW-4, AW-5



### 7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

W dniu 02.04.2010 r. do Agencji wpłynęło Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29.03.2010 r., pismo znak MZ-PL-460-8365-232/GB/10, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u biorców, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną mofetili mycophenolas (m.in. CellCept®) – na podstawie art. 31e ust. 1, art.31f ust. 5 oraz art.31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Pismem z dnia 23.09.2011 (wpłynęło do Agencji 27.09.2011) znak MZ-PLA-460-12508-6/GB/11 Minister Zdrowia wyraził zgodę na ograniczenie zakresu analizy do skróconej analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa – ze względu na brak aktualnych raportów HTA odpowiadających problemowi decyzyjnemu (podmiot odpowiedzialny dostarczył jedynie raporty z 2007 roku).

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego: „CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby”

#### Rekomendacje

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych: polską PTT, wytyczne amerykańskie KDIGO, ISHLT oraz AST&ASTS, wytyczne brytyjskie The Renal Association oraz BC Transplant, wytyczne European Association of Urology, a także wytyczne kanadyjskie i francuskie Prescrire. Spośród wymienionych rekomendacji 3 odnosiły się do przeszczepu wątroby, 4 do przeszczepu serca i 6 do przeszczepu nerki. Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne. W większości z nich podkreślano, że immunosupresja 3-lekowa z MMF i zamiana AZA na MMF zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia i poprawia odległe rokowania co do utrzymania czynności przeszczepu. Odnaleziono 6 rekomendacji finansowych (brytyjskie NICE, Lincolnshire oraz ELMMB, francuska HAS, kanadyjskie MoH and Long-term care), spośród których 2 odnosiły się do przeszczepu wątroby, 2 do przeszczepu serca i 6 do przeszczepu nerki. 5 spośród rekomendacji finansowych było pozytywnych. W wytycznych NICE z 2004 r. zwrócono uwagę, że stosowanie MMF jest rekomendowane wyłącznie w przypadku nietolerancji inhibitorów kalcyneuryny lub w sytuacjach, gdy istnieje bardzo wysokie ryzyko nefrotoksyczności.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Według zaleceń PTT 2010 najczęstszym miernikiem aktywności immunosupresji w badaniach klinicznych jest liczba, czas wystąpienia i ciężkość (steroidooporność) **epizodów ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją narządu**. Skuteczność leków immunosupresyjnych stosowanych w połączeniu z GS w zapobieganiu ostrego odrzucania (terapia dwulekowa) przeszczepu nerki w czasie pierwszych 6 miesięcy można przedstawić następująco: TAC > CsA > RAPA = EVERL = MMF/MPS > AZA (nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą).

#### Przeszczepienie nerki

Według autorów metaanalizy Knight 2009 (19 RCT, n=3143) stosowanie u pacjentów po przeszczepieniu nerki MMF z CNI jest bardziej korzystne klinicznie niż stosowanie AZA z CNI.

Autorzy metaanalizy Moore 2009 (19 RCT, n=3312) sugerują, że protokoły immunosupresyjne z redukcją CNI i dołączeniem MMF mogą pełnić istotną rolę u pacjentów po przeszczepieniu nerki, natomiast protokoły z całkowitą eliminacją CNI wiążą się z nieakceptowalnie wysoką częstością odrzucania przeszczepu. Poprawa czynności nerek w protokołach CNI zredukowana dawka + MMF jest porównywalna do protokołów CNI zredukowana dawka. + SRL.

Według pracy przeglądowej Hocker 2011 u dzieci po przeszczepieniu nerki, u których wystąpiła nefrotoksyczność spowodowana przez CNI, najbezpieczniejszym schematem jest schemat oparty na MMF

---

ze zredukowaną dawką CNI i GS. Schematy niezawierające CNI: MMF+GS i inhibitor mTOR+MMF+GS nie są bezpieczne, gdyż wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrego odrzucania przeszczepu.

#### Przeszczepienie serca

Według pracy przeglądowej Dandel 2010 wyniki głównych badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu serca przyjmujących schematy oparte na inhibitorach kalcyneuryny (CNI) wskazują na większą efektywność kliniczną mykofenolanu sodu niż azatiopryny. Nie wykazano natomiast różnic między mykofenolane mofetilu a ewerolimusem, z tym, że dane są tu niewystarczające

Według pracy przeglądowej Danfield 2010 w schematach 2-lekowych i 3-lekowych u dzieci po przeszczepieniu serca najczęściej używanym środkiem anty-proliferacyjnym jest azatiopryna i mykofenolan mofetilu. Stosowanie mykofenolanu mofetilu w populacji pediatrycznej oparte jest głównie o wyniki dużych badań raportujących poprawę skuteczności transplantacji serca u pacjentów dorosłych stosujących MMF.

#### Przeszczepienie wątroby

Według pracy przeglądowej Germani 2009 u pacjentów po przeszczepieniu wątroby przyjmujących przewaga kliniczna MMF nad AZA (w skojarzeniu z CsA+GS) nie jest dostatecznie dobrze udokumentowana.

Z kolei według pracy przeglądowej Beckebaum 2011 w ostatnich latach prospektywne badania z grupą kontrolną potwierdziły efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, z dysfunkcją nerek, MMF w skojarzeniu ze zredukowaną dawką inhibitorów kalcyneuryny, jako terapii obniżającej częstość epizodów ostrego odrzucania przeszczepu, poprawiającej funkcje nerek i zmniejszającej ryzyko kardiologiczne.

## 8. Piśmiennictwo

1. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA: Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2009 Jun;149A(6):1241-8;
2. Anil Kumar MS et al. Comparison of four different immunosuppression protocol without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: five year outcomes, *Transplant Immunology* 2008, 20: 32-42;
3. Anil Kumar MS et al. Comparison of steroid avoidance in tacrolimus/syrolimus combination in kidney transplantation monitored by surveillance biopsy, *Transplantation* 2005, 80(6): 27;
4. Arichi N, Kishikawa H, Mitsui Y, Kato T, Nishimura K, Tachikawa R, Tomii K, Shiina H, Igawa M, Ichikawa Y: Cluster Outbreak of Pneumocystis Pneumonia Among Kidney Transplant Patients Within a Single Center *Transplantation Proceedings*, 41, 170–172 (2009);
5. Beckebaum S, Cicinnati VE: Conversion to Combined Mycophenolate Mofetil and Low-Dose Calcineurin Inhibitor Therapy for Renal Dysfunction in Liver Transplant Patients: Never Too Late? *Dig Dis Sci* (2011) 56:4–6;
6. ██████████ Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce odrzucania narządu u dorosłych biorców alogenicznych po przeszczepie nerek lub serca. ██████████ 2011
7. ██████████ Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Analiza ekonomiczna. ██████████, grudzień 2010.
8. Canadian Cardiovascular Society Consensus. Conference update on cardiac transplantation 2008. [http://www.ccs.ca/download/consensus\\_conference/consensus\\_conference\\_archives/2009\\_CardiacTransplantationUpdate.pdf](http://www.ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/2009_CardiacTransplantationUpdate.pdf)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept®
10. Ciancio G et al. A randomized long-term trial of tacrolimus and syrolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (neoral) and syrolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year, *Transplantation* 2004, 77: 244–251;
11. Ciancio G et al. A Randomized Long-Term Trial of Tacrolimus/ Syrolimus versus Tacrolimus/ Mycophenolate versus Cyclosporine/Syrolimus in Renal Transplantation: Three-Year Analysis, *Transplantation* 2006, 81(6): 845-52;
12. Ciancio G et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/syrolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (neoral)/syrolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year, *Transplantation* 2004, 77: 252-258;
13. Clinical Guidelines for Transplant Medications. Guidebook for the Solid Organ Transplant Programme Chapter 7. [http://www.transplant.bc.ca/Clinical\\_Guidelines\\_for\\_Transplant\\_Medications/Tacrolimus.pdf](http://www.transplant.bc.ca/Clinical_Guidelines_for_Transplant_Medications/Tacrolimus.pdf)
14. Dandel M, Lehmkuhl HB, Knosalla Ch, Hetzer R: Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation. *Transplant Immunology* 23 (2010) 93–103;
15. Denfield SW: Strategies to Prevent Cellular Rejection in Pediatric Heart Transplant Recipients. *Pediatr Drugs* 2010; 12 (6): 391-403;
16. East Lancashire Health Economy Medicines Management Board (ELMMB) 2001. Drugs affecting the immune response. <http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/joint-medicines-formulary/8/8-2/>
17. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, S. Vitko, C. Hugo, A. Demirbas., Reyes Acevedo R, Grinyo J, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF: Calcineurin Inhibitor Minimization in the Symphony Study: Observational Results 3 Years after Transplantation *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 1876–1885;
18. FDA ALERT: Communication About an Ongoing Safety Review of CellCept (mycophenolate mofetil) and Myfortic (mycophenolic acid) [4/10/2008]; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm072438.htm>
19. FDA ALERT: Inosine Monophosphate Dehydrogenase Inhibitors (IMPDH) Immunosuppressants Information on Mycophenolate Mofetil (marketed as CellCept) and Mycophenolic Acid (marketed as Myfortic) [5/16/2008]; <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm111294.htm>
20. FDA ALERT: Mycophenolate Mofetil [MMF] (marketed as CellCept) [5/16/2008]; <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm092745.htm>
21. ██████████ Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Przegląd systematyczny. ██████████, grudzień 2010
22. Gallon L et al. Long-Term Renal Allograft Function on a Tacrolimus-Based, Pred-Free Maintenance Immunosuppression Comparing Syrolimus vs. MMF, *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 1617–1623;
23. Gelens MACJ et al. High Rejection Rate during Calcineurin Inhibitor-Free and Early Steroid Withdrawal. Immunosuppression in Renal Transplantation, *Transplantation* 2006, 82(9): 1221-23

24. Germani G, Pleguezuelo M, Villamil F, Vaghjiani S., Tsochatzis E, Andreana L, Burroughs AK: Azathioprine in Liver Transplantation: A Reevaluation of Its Use and a Comparison with Mycophenolate Mofetil. *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 1725–1731;
25. Gonwa TA et al. Randomized Trial Of Tacrolimus In Combination With Syrolimus Or Mycophenolate Mofetil In Kidney Transplantation: Results At 6 Months, *Transplantation* 2003, 75: 1213-20;
26. Guire MC et al., Long-term Management of the Liver Transplant Patient. Recommendations for the Primary Care Doctor. *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 1988–2003. [http://www.a-s-t.org/files/pdf/library/long-term\\_management\\_liver\\_transplant\\_patient.pdf](http://www.a-s-t.org/files/pdf/library/long-term_management_liver_transplant_patient.pdf)
27. Habas E, Khammaj A, Rayani A. Hematologic side effects of azathioprine and mycophenolate in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2011 Mar;43(2):504-6;
28. Haute Autorite de Sante. Commission de la transparence avis 3 septembre 2008 Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 7 mai 2003 (JO du 29 juin 2003) [http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/avis\\_transparence/Cellcept\\_RI\\_03-09-2008.pdf](http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/avis_transparence/Cellcept_RI_03-09-2008.pdf)
29. Health Canada Endorsed Important Safety Information on CellCept® (mycophenolate mofetil). Higher than expected rate of rejection in heart transplant patients treated with an investigational immunosuppressant combination of sirolimus, CellCept® (mycophenolate mofetil), and corticosteroids. October 13, 2006;
30. Höcker B, Tönshoff B: Calcineurin Inhibitor-Free Immunosuppression in Pédiatric Renal Transplantation. A Viable Option? *Pediatr Drugs* 2011; 13 (1): 4 M 9;
31. Irish W, Arcona S, Gifford RJ, Baillie GM, Cooper M: Enteric-Coated Mycophenolate Sodium Versus Mycophenolate Mofetil Maintenance Immunosuppression: Outcomes Analysis of the United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network Database *Transplantation*, Volume XX, Number XX, Month XX, 2010;
32. Kalble T et. al., Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology 2009. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/Renal\\_Transplant.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Renal_Transplant.pdf)
33. ██████████ Analiza farmakoekonomiczna. Zastosowanie preparatu CellCept w leczeniu immunosupresyjnym pacjentów po allogenicznym przeszczepie nerek. ██████████ luty 2007.
34. ██████████ Analiza finansowa. Oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu preparatu CellCept (mykofenolan mofetilu) w ramach podstawowej listy leków refundowanych. ██████████ marzec 2007.
35. ██████████ Efektywność kliniczna mykofenolanu mofetilu w porównaniu z zastosowaniem takrolimusu w leczeniu pacjentów po allogenicznym przeszczepie nerek. Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych. ██████████ marzec 2007.
36. Kho M, Cransberg K, Weimar W, van Gelder T: Current immunosuppressive treatment after kidney transplantation *Expert Opin. Pharmacother [Early Online]*2011, 1-15;
37. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009. Clinical Practice Guideline for the care of kidney transplant recipients Initial Maintenance Immunosuppressive Medications, *American Journal of Transplantation*, Suppl. 3, vol. 9, 2009, 1-168. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/TxpGL\\_publVersion.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/TxpGL_publVersion.pdf)
38. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ: Mycophenolate Mofetil Decreases Acute Rejection and may Improve Graft Survival in Renal Transplant Recipients When Compared with Azathioprine: A Systematic Review *Transplantation*, Volume 87, Number 6, March 27, 2009;
39. ██████████ Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną syrolimus (Rapamune®). raport AOTM-OT-0355. Warszawa, listopad 2011
40. Lincolnshire traffic lights list 2011. A resource document for GPs and non-medical prescribers offering guidance on the appropriateness of prescribing of a wide range of different specialist medicines. <http://www.lincolnshire.nhs.uk/Documents/Commissioning/Prescribing/Traffic%20Light%20List%20%20September%202011%20.pdf>
41. Małkowski P et al. Stan przeszczepiania wątroby w Polsce na tle wyników europejskich. *Medical Science Review - Hepatologia* 2007; 7 3-8
42. Meier-Kriesche HU et al. Syrolimus in Combination with Tacrolimus Is Associated with Worse Renal Allograft Survival Compared to Mycophenolate Mofetil Combined with Tacrolimus, *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 2273–2280;
43. Meier-Kriesche HU et al. Syrolimus with Neoral Versus Mycophenolate Mofetil with Neoral is Associated with Decreased Renal Allograft Survival, *American Journal of Transplantation* 2004, 4: 2058–2066;
44. Mendez R et al. A Prospective, Randomized Trial of Tacrolimus in Combination with Syrolimus or Mycophenolate Mofetil in Kidney Transplantation: Results at 1 Year, *Transplantation* 2005, 80: 303–309;
45. Ministry of Health and long-term care, Ontario Kanada 2011. Reimbursement criteria. [http://www.health.gov.on.ca/english/public/pub/drugs/trs/trs\\_guide.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/public/pub/drugs/trs/trs_guide.pdf)

46. Moore J, Middleton L, Cockwell P, Adu D, Ball S, Little MA, Ready A, Wheatley K, Borrows R: Calcineurin Inhibitor Sparing With Mycophenolate in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis *Transplantation*, Volume 87, Number 4, February 27, 2009;
47. Myrvang H: Transplantation: Initially intensified mycophenolate dosing reduces rejection rates in de novo renal transplant recipients. *Nature Reviews Nephrology* 7, 488 (September 2011);
48. Myśliwiec M et al. Niewydolność nerek w: Choroby wewnętrzne, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280
49. Nashan B: Is acute rejection the key predictor for long-term outcomes after renal transplantation when comparing calcineurin inhibitors? *Transplantation Reviews* 23 (2009) 47–52;
50. National Institute for Health and Clinical Excellence. Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. September 2004. <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11544/32940/32940.pdf> National Institute for Health and Clinical Excellence. Immunosuppressive therapy for renal transplantation in children and adolescents. April 2006. <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11576/33295/33295.pdf>
51. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, Rostaing L, Rimola A, Marshall S, Mayer AD for The ReSpECT Study Group Delayed Introduction of Reduced-Dose Tacrolimus, and Renal Function in Liver Transplantation: The 'ReSpECT' Study *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 327–336;
52. Nowacka-Cieciura E, Durlik M. Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. *Medical Science Review - Hepatologia* 2007; 7: 9-17
53. Ołdakowska-Jedynak U, Wierzbicka A, Pawłowska J, Pączek L: Zaburzenia metaboliczne po przeszczepieniu wątroby Metabolic disorders in patients after liver. *Transplantation* (abstract);
54. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Opracowane przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne Zespół ds. Leczenia Immunosupresyjnego Krajowej Rady Transplantacyjnej i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji. Warszawa, Grudzień 2010. [http://www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/zalecenia\\_immunosupresja\\_2010.pdf](http://www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/zalecenia_immunosupresja_2010.pdf)
55. Prescrire. Drug-induced acneiform rash. *Prescrire International* Październik 2010 Vol. 19 N 109 s. 214 <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>
56. Prescrire. Immunosuppressants: JC virus encephalopathy. *Prescrire International* Sierpień 2009 Vol. 18 N 102 s. 168 <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>
57. Prescrire. Mofetil Mycophenolate. Better outcome after liver grafting. *Rev Prescr* wrzesień 2001. <http://english.prescrire.org/en/Login.aspx?ReturnUrl=/en/C3341FDE5C122758E20178E54A0B4EB4/Download.aspx>
58. Prescrire. Mycophenolate mofetil. *Prescrire International* czerwiec 2005. <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>
59. Prescrire. Mycophenolate: encephalopathy. *Prescrire International* Grudzień 2008 Vol. 17 N 98 s. 245 <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>
60. Prescrire. Mycophenolate: miscarriage and birth defects. *Prescrire International* Luty 2009 Vol. 18 N 99 s. 25 <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>
61. Rempfort A, Molnar MZ, Ambrus C, Keszei A, Torok S, Vamos EP, Kiss I, Jaray J, Novak M, Rosivall L, Mucsi I: Impaired renal function is associated with mortality in kidney-transplanted patients *Int Urol Nephrol* (2010) 42:799–809;
62. Sampaio EL et al. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen, *Clin Transplant* 2008, 22: 141–149;
63. Stallone G et al. Addition Of Sirolimus To Cyclosporine Delays The Recovery From Delayed Graft Function But Does Not Affect 1-Year Graft Function, *Journal of American Society of Nephrology* 2004, 15: 228–233;
64. Su VCH: Impact of Mycophenolate Mofetil Dose Reduction on Allograft Outcomes in Kidney Transplant Recipients on Tacrolimus-Based Regimens: A Systematic Review. *Ann Pharmacother* February 2011 vol. 45 no. 2 (abstract);
65. Taylor D et al. Task Force 2: Immunosuppression and Rejection (Nov. 8, 2010). Guidelines for the care of heart transplant recipients. The International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT). [http://www.ishlt.org/ContentDocuments/ISHLT\\_GL\\_TaskForce2\\_110810.pdf](http://www.ishlt.org/ContentDocuments/ISHLT_GL_TaskForce2_110810.pdf)
66. The Renal Association Guidelines. Baker R et al.: Post-operative care of the kidney transplant recipients. Immunosuppressive treatment. Maintenance immunosuppression. February 2011. <http://www.renal.org/clinical/GuidelinesSection/Post-operative-Care-Kidney-Transplant-Recipient.aspx>
67. Vitko S et al. Tacrolimus Combined with Two Different Dosages of Sirolimus in Kidney Transplantation: Results of a Multicenter Study, *American Journal of Transplantation* 2006, 6: 531–538;

## 9. Załączniki

- AW-1. Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept®
- AW-2. Korespondencja z MZ
- AW-3. Stanowisko eksperckie ██████████ – 21.10.2011
- AW-4. Stanowisko eksperckie ██████████ – 24.11.2011
- AW-5. Stanowisko eksperckie ██████████ – 21.10.2011
- AW-6. Dane NFZ dotyczące kosztów refundacji
- AW-7. Pismo firmy Roche w sprawie refundacji w innych krajach
- AW-8. Rekomendacja kliniczna Polska PTT 2010
- AW-9. Rekomendacja kliniczna Wielka Brytania The Renal Association 2011
- AW-10. Rekomendacja kliniczna Wielka Brytania BC Transplant 2011
- AW-11. Rekomendacja kliniczna KDIGO 2009
- AW-12. Rekomendacja kliniczna ISHLT 2010
- AW-13. Rekomendacja kliniczna AST 2009
- AW-14. Rekomendacja kliniczna CCS 2008
- AW-15. Rekomendacja kliniczna EAU 2009
- AW-16. Rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2005
- AW-17. Rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2001
- AW-18. Rekomendacja finansowa NICE 2006
- AW-19. Rekomendacja finansowa NICE 2004
- AW-20. Rekomendacja finansowa Wielka Brytania NHS Lincolnshire 2011
- AW-21. Rekomendacja finansowa Wielka Brytania ELMMB 2011
- AW-22. Rekomendacja finansowa Francja HAS 2008
- AW-23. Rekomendacja finansowa Kanada MoH and long-term care 2011
- AW-24. Publikacje włączone do analizy klinicznej producenta Rapamune: SRL vs MMF
- AW-25. Przegląd Germani 2009 (przeszczepienie wątroby),
- AW-26. Przegląd Beckebaum 2011 (przeszczepienie wątroby)
- AW-27. Przegląd Dandel 2010 (przeszczepienie serca)
- AW-28. Przegląd Denfield 2010 (przeszczepienie serca u dzieci)
- AW-29. Przegląd Knight 2009 (przeszczepienie nerki)
- AW-30. Przegląd Moore 2009 (przeszczepienie nerki)
- AW-31. Przegląd Kho 2011 (przeszczepienie nerki)
- AW-32. Przegląd Hocker 2011 (przeszczepienie nerki u dzieci)
- AW-33. badanie Ekberg 2009
- AW-34. badanie Neuberger 2009
- AW-35. badanie Irish 2010