



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 101/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.
w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia
gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u
pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub
wątroby, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających
substancję czynną mofetili mycophenolas (m.in. CellCept®)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną mofetili mycophenolas (m.in. CellCept®)” oraz wprowadzenie proponowanych przez Radę nowych grup limitowych.

Uzasadnienie

CellCept (Mykofenolan mofetylu, MMF) powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu immunosupresyjnym dzieci i dorosłych po transplantacji nerki, serca lub wątroby. Stanowi lek pierwszego wyboru według wytycznych KDIGO 2009⁶, jest stosowany u około 80% biorców w celu redukcji częstości ostrego odrzucenia i utraty przeszczepu, nie jest nefrotoksyczny, hepatotoksyczny, nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego i nie powoduje zaburzeń metabolicznych. Jego stosowanie 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.^{7,9,12}

Grupy limitowe

Rada Konsultacyjna sugeruje utworzenie odrębnych grup limitowych dla leków o wspólnym mechanizmie działania: inhibitorów kalcyneuryny, inhibitorów mTOR, selektywnych leków hamujących podziały komórkowe oraz nieselektywnych leków hamujących podziały komórkowe.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2010 (znak pisma: MZ-PL-460-8365-232/GB/10) oraz opracowania AOTM-OT-0353 „Profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu (CellCept®)”.¹

Problem zdrowotny

Przeszczepienie narządu jest złożonym, wieloetapowym procesem którego powodzenie zależy zarówno od prawidłowego wykonania operacji, jak i stosowania optymalnego schematu leczenia immunosupresyjnego.²



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. 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. W Polsce do końca 2004 roku wykonano 10 897 przeszczepień nerki. Obecnie przeprowadza się roczne około 1000 takich zabiegów.^{1,2,3}

Transplantacja serca stanowi opcję leczenia pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, chorobą wieńcową, 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. 0-80% 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 jest największa w ciągu miesiąca, a następnie zmniejsza się w ciągu kolejnych 5 mies. i stabilizuje się po 1 roku. W 2010 r. przeprowadzono w Polsce 79 zabiegów przeszczepienia serca.¹

Przeszczepienie wątroby stało się obecnie standardową metodą leczenia zarówno niewydolności tego narządu, spowodowanej przewlekłymi schorzeniami, jak i niektórych wrodzonych 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 unaczynionymi: nerką, sercem, płucem lub jelitem – jest uważana za narząd uprzywilejowany immunologicznie. Biorca wątroby wymaga na ogół nieco mniej agresywnego leczenia immunosupresyjnego i łatwiej dochodzi u niego do stanu tolerancji przeszczepu. W 2010 r. przeprowadzono w Polsce 217 zabiegów przeszczepienia wątroby.^{1,4}

W celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej biorcy na przeszczep stosuje się leki 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 za pomocą kilku leków o różnych mechanizmach działania, w możliwie najniższych dawkach terapeutycznych.²

Obecna standardowa terapia

Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki obejmuje 3 leki immunosupresyjne (o różnym mechanizmie działania) w połączeniu z, lub bez leczenia indukcyjnego. Najczęściej jest to: inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna A [CsA] lub takrolimus [TAC]) + lek hamujący proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu [MMF] lub mykofenolan sodu [MPS]) + glikokortykosteroid (GS). Azatiopryna (AZA) stosowana jako lek antyproliferacyjny obecnie została zastąpiona w schematach immunosupresji przez MMF/MPS. Zamiast MMF/MPS w schemacie immunosupresji mogą być stosowane inhibitory sygnału proliferacji (inhibitory mTOR) – syrolimus (SRL) lub everolimus (EVERL). Syrolimus stosowany jest przede wszystkim u biorców z nowotworem przebytych lub de novo. Możliwe jest także kojarzenie MMF/MPS z inhibitorami mTOR + glikokortykosteroid.¹

Leczenie immunosupresyjne pacjentów po transplantacji serca jest oparte na terapii trójskładnikowej i składa się z inhibitora kalcyneuryny, 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.¹

Inhibitory kalcyneuryny są podstawowymi lekami, na których opiera się większość schematów leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby. Najczęściej jest to: takrolimus + prednizon. Inny schemat składa się z: cyklosporyna/takrolimus + azatiopryna/mykofenolan mofetylu + prednizon. Stosowanie mykofenolanu mofetylu pozwala w wybranych przypadkach na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów lub ich odstawienie. Leczenie MMF umożliwia także zmniejszenie dawek inhibitora kalcyneuryny.¹

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.¹

Opis świadczenia

CellCept (mykofenolan mofetylu, lek immunosupresyjny, ATC kod L04AA06), 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 silniej działa cytostatycznie na limfocyty niż na inne komórki. Ostatecznym wynikiem jego działania jest zahamowanie proliferacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.^{1,5}

CellCept ma postać twardych kapsułek. Każda zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu. Podawanie leku powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza transplantologa. Po przeszczepieniu nerki doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć w ciągu 72 godzin. Zalecana dawka wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). Po przeszczepieniu serca doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni. Dawka zalecana wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g). Po przeszczepieniu wątroby CellCept dożylnie należy podawać w ciągu pierwszych 4 dni; doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Zalecana doustna dawka wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).^{1,5}

Zarejestrowanym wskazaniem jest profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby. CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami.¹

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: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”.¹

Efektywność kliniczna

Analizy przekazane przez podmiot odpowiedzialny były nieaktualne (pochodzą z 2007 roku), nieadekwatne do problemu decyzyjnego (jedynie porównanie pośrednie TAC+AZA+GS z MMF+CsA+GS u pacjentów po przeszczepieniu nerki) i nie spełniały Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (zostały przygotowane przed wejściem w życie Wytycznych). Stąd w niniejszym stanowisku nie przedstawiono ich wyników. Przygotowano skróconą analizę kliniczną, na podstawie dowodów wtórnych.¹

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 ostremu odrzucaniu (terapia dwulekowa) przeszczepu nerki w czasie pierwszych 6 miesięcy można przedstawić następująco: TAC > CsA > SRL = EVERL = MMF/MPS > AZA (nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą).²

Przeszczepienie nerki:

Według autorów metaanalizy Knight 2009⁷ (19 RCT, n=3143) stosowanie u pacjentów po przeszczepieniu nerki MMF z inhibitorem kalcyneuryny (CNI) jest bardziej korzystne klinicznie niż stosowanie AZA z CNI. Autorzy metaanalizy Moore 2009⁸ (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 ze zredukowaną dawką + MMF jest porównywalna do protokołów CNI ze zredukowaną dawką + SRL.

Przeszczepienie serca:

Według pracy przeglądowej Dandel 2010⁹ wyniki głównych badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu serca przyjmujących schematy oparte na 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. Według pracy przeglądowej Danfield 2010¹⁰ w schematach 2-lekowych i 3-lekowych u dzieci po przeszczepieniu serca najczęściej używanym środkiem antyproliferacyjnym jest azatiopryna i mykofenolan mofetilu. Stosowanie mykofenolanu mofetilu w populacji pediatrycznej oparte jest głównie na wynikach dużych badań raportujących poprawę skuteczności transplantacji serca u pacjentów dorosłych stosujących MMF.

Przeszczepienie wątroby:

Według pracy przeglądowej Germani 2009¹¹ u pacjentów po przeszczepieniu wątroby przyjmujących leki immunosupresyjne przewaga kliniczna MMF nad AZA (w skojarzeniu z CsA+GS) nie jest dostatecznie dobrze udokumentowana. Z kolei według pracy przeglądowej Beckebaum 2011¹² w ostatnich latach prospektywne badania z grupą kontrolną potwierdziły efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania MMF w skojarzeniu ze zredukowaną dawką inhibitorów kalcyneuryny po przeszczepieniu wątroby u pacjentów z dysfunkcją nerek, jako terapii obniżającej częstość epizodów ostrego odrzucania przeszczepu, poprawiającej funkcję nerek i zmniejszającej ryzyko kardiologiczne.

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) związane ze stosowaniem mykofenolanu mofetilu to: posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, wymioty, ból brzucha, biegunka oraz nudności.^{1,5}

Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania leku CellCept odnalezione w opracowaniach wtórnych:

Przeszczepienie nerki:

- Wyniki metaanalizy Knight 2009⁷ 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.
- U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z takrolimusem i glikokortykosteroidami w grupie przyjmującej syrolimus w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetilu) zaobserwowano w otwartych badaniach RCT statystycznie istotnie częstsze występowanie podwyższonego poziomu cholesterolu, trójglicerydów i lipidów w rocznym okresie obserwacji (Mendez 2005¹³), natomiast rzadsze występowanie leukopenii w ciągu 6 miesięcy od transplantacji (Gonwa 2003¹⁴). Ponadto metaanaliza badań Ciancio 2004b¹⁵ i Sampaio 2008¹⁶ wykazała statystycznie istotnie większą częstość występowania torbieli limfatycznej w grupie przyjmującej syrolimus, pomimo iż różnica ta w poszczególnych badaniach nie osiągnęła istotności statystycznej.

- W otwartym badaniu RCT (Anil Kumar 2008¹⁷) u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe z cyklosporyną w grupie przyjmującej syrolimus w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetilu 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.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analizy przekazane przez podmiot odpowiedzialny były nieaktualne (pochodzą z 2007 roku), nieadekwatne do problemu decyzyjnego (jedynie porównanie pośrednie TAC+AZA+GS z MMF+CsA+GS u pacjentów po przeszczepieniu nerki) i nie spełniały Wytocznych Oceny Technologii Medycznych (zostały przygotowane przed wejściem w życie Wytocznych). Stąd w niniejszym stanowisku nie przedstawiono ich wyników. W analizie przesłanej przez producenta leku Rapamune odnaleziono koszt leczenia immunosupresyjnego według schematu: MMF +CsA/TAC+GS – ██████ zł za pierwszy rok terapii.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Raport Nr: AOTM-OT-0355 „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®)”. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, listopad 2011.
2. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010
3. Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkowicz Z., Durlik M. Niewydolność nerek w: Choroby wewnętrzne, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280
4. Nowacka-Cieciura E, Durlik M. Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. Medical Science Review - Hepatologia 2007; 7: 9-17
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept
6. 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
7. Simon R. Knight, Neil K. Russell, Leticia Barcena, and Peter J. Morris. Mycophenolate Mofetil Decreases Acute Rejection and may Improve Graft Survival in Renal Transplant Recipients When Compared with Azathioprine: A Systematic Review. Transplantation Vol 87. Nr 6 785-94, March 27, 2009
8. Jason Moore, Lee Middleton, Paul Cockwell, Dwomoa Adu, Simon Ball, Mark A. Little, Andrew Ready, Keith Wheatley, and Richard Borrows. Calcineurin Inhibitor Sparing With Mycophenolate in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation Vol 87, Nr 4, 591-605 February 27, 2009
9. Michael Dandel, Hans Brendan Lehmkuhl, Christoph Knosalla, Roland Hetzer. Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation. Transplant Immunology 23 (2010) 93–103
10. Susan W. Denfield Strategies to Prevent Cellular Rejection in Pediatric Heart Transplant Recipients *Pediatr Drugs* 2010; 12 (6): 391-403
11. G. Germania, M. Pleguezueloa, F. Villamilb, S. Vaghjjanic, E. Tsochatzisa, L. Andreanaa and A. K. Burroughsa Azathioprine in Liver Transplantation: A Reevaluation of Its Use and a Comparison with Mycophenolate Mofetil *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 1725–1731
12. Susanne Beckebaum, Vito R. Cicinnati. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. Sampaio EL et al. Mycophenolate mofetil vs. syrolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen, *Clin Transplant* 2008, 22: 141–149
17. 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;