



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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 ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0355

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]

Otrzymano 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 – syrolimus

EVERL – everolimus

GS – glikokortykosteroidy

AZA – azatiopryna

MMF – mykofenolan mofetylu

MPS – mykofenolan sodu

MP – metylprednizolon

PLB - placebo

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.....	8
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	9
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	9
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	9
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	12
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	14
2.3.1.	Interwencje	14
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	15
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	15
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski.....	15
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	16
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	16
2.3.2.	Komparatory	16
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	17
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję 18	
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	18
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	19
3.	Opinie ekspertów	20
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	22
4.1.	Rekomendacje kliniczne	22
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	26
5.	Finansowanie ze środków publicznych	27
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	31
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	32
6.1.	Analiza kliniczna	32
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	32
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	37
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	38
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	38
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	38

6.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	49
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	50
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	50
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	67
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	72
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	72
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	74
6.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	76
6.2.3.1.	Informacje z raportu	76
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	78
6.3.1.	Metodologia oceny	78
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	79
6.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	79
6.3.3.1.	Informacje z raportu	79
6.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	80
7.	Podsumowanie.....	81
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	81
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	81
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	81
8.	Piśmiennictwo	85
9.	Załączniki	88

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10-03-29; 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 odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną syrolimus (Rapamune®)”

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)

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

syrolimus (Rapamune®)

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

Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia.

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Rzymowskiego 28
02-697 Warszawa

Podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. **MYFORTIC** - NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
2. **CELLCEPT** – F.HOFFMANN LA ROCHE LTD, SZWAJCARIA
3. **MYFENAX** – TEVA PHARMA B.V., HOLANDIA
4. **MYCOPHENOLATE MOFETIL APOTEX** – APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
5. **PROGRAF** - ASTELLAS PHARMA SP. Z O.O., POLSKA
6. **ADVAGRAF** - ASTELLAS PHARMA EUROPE BV, HOLANDIA
7. **IMURAN** - ASPEN EUROPE GMBH, NIEMCY
8. **IMMUNOPRIN** - EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
9. **AZATHIOPRINE VIS** - VIS ZAKŁADY CHEM-FARM. SP. Z O.O., POLSKA
10. **EQUORAL** - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
11. **SANDIMMUN NEORAL** - NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
12. **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-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 odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®) – na podstawie art. 31e ust. 1, art.31f ust. 5 oraz art.31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

W dniu 15.12.2010 r. Podmiot odpowiedzialny - firma Pfizer Polska Sp. z o.o. - dostarczył zaktualizowane raporty HTA dla produktu leczniczego Rapamune® (syrolimus).

Materiały nadesłane przez Podmiot odpowiedzialny:

- [redacted] Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Analiza problemu decyzyjnego. [redacted]
- [redacted] Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Przegląd systematyczny. [redacted], grudzień 2010.
- [redacted] Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Analiza ekonomiczna. [redacted], grudzień 2010.
- [redacted] Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [redacted], grudzień 2010.

W dniu 29.08.2011 r. do Agencji wpłynęło pismo z dnia 25.08.2011 znak MZ-PL-460-8365-455/GB/11 z prośbą o ocenę wszystkich zleconych leków immunosupresyjnych do 31.10.2011. Ponadto poproszono o „zawarcie w rekomendacji sugestii odnośnie utworzenia grup limitowych w obrębie przedmiotowych leków biorąc pod uwagę odpowiednie zapisy ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych oraz przy uwzględnieniu braku możliwości utworzenia odrębnych grup limitowych dla każdego handlowego produktu leczniczego z osobna”.

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. 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.

Źródło: załącznik AW-7

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-14*

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 kreatyninemia 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 odrzucenia 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., Wańkowicz Z., Durlik M. Niewydolność nerek w: Choroby wewnętrzne, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280.*

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-14*

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Według stanowisk eksperckich:

[Redacted content]

Według wszystkich ekspertów zastosowanie wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu jest związane z priorytetem zdrowotnym opieka długoterminowa.

Uzasadnienie [REDAKTOWANE]

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

Wszyscy eksperci jako istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego w odniesieniu do analizowanego problemu zdrowotnego wskazali przedwczesny zgon.

Uzasadnienie [REDAKTOWANE]

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

Źródło: załączniki AW-9, AW-10, AW-11

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Według stanowisk eksperckich:

[REDAKTOWANE]

Wszyscy eksperci wskazali, że wnioskowana technologia medyczna jest technologią ratującą życie i prowadzącą do poprawy stanu zdrowia.

Uzasadnienie [REDAKTOWANE]

„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. Syrolimus jest lekiem stosowanym w schematach immunosupresji zapobiegających procesowi odrzucania przeszczepu. Może być kojarzony z każdą grupą leków immunosupresyjnych: glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny, mykofenolanami (MMF, MPS).”

Uzasadnienie [REDAKTOWANE]

„Przeszczepienie nerki jest zabiegiem przedłużającym życie chorych na schyłkową niewydolność nerek i poprawiającym jego jakość w stosunku do alternatywnej dializoterapii.”

Źródło: załączniki AW-9, AW-10, AW-11

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

IMMUNOSUPRESJA U DOROSŁYCH

Przeszczepienie nerki

Standardowy schemat to schemat trójlekowy:

inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS

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 jednofarmakowa (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”**

Dane USRDS 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, syrolimus 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 **syrolimus**/everolimus lub **syrolimus**/everolimus i CellCept/Myfortic.

Immunosupresja u ciężarnej biorkownicy nerki

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

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 **sirolimusu** (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.

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 (powlekania tabletki dojelitowej). 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**.

Źródło: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 - załącznik AW-14

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według stanowisk eksperckich:

Stanowisko [REDACTED]

Roczne zapotrzebowanie na syrolimus będzie pozostawało na poziomie **5% biorców przeszczepów**. W ostatnim okresie części biorców stosowany jest nowszy lek o podobnym mechanizmie działania- everolimus (Certican).

Stanowisko [REDACTED]

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. Szacuje się, że w Polsce żyje z czynnym przeszczepem około 12 000 biorców nerki, wątroby, serca. W Poradni Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii WUM, pod opieką której jest ponad 3000 biorców nerki i wątroby Rapamune w 2011 roku otrzymywało **149 biorców czyli 5%** (79- biorców nerki i 67

biorców wątroby) głównie z powodu upośledzonej funkcji nerek po transplantacji wątroby lub nowotworów (w wywiadach lub de novo). W wytycznych KIDIGO 2009 zaleca się, aby włączać mTOR nie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym ale po osiągnięciu stabilizacji czynności nerki i zagojeniu się rany operacyjnej. Według danych USRDS 2009 w USA inhibitory mTOR otrzymywało 5,2% biorców nerki bezpośrednio po transplantacji i 14, 2% pacjentów po upływie roku po zabiegu przeszczepienia nerki.

(...) Szacuję, że roczne zapotrzebowanie na syrolimus będzie pozostawało na poziomie **5% biorców przeszczepów**. W ostatnim okresie części biorców stosowany jest nowszy lek o podobnym mechanizmie działania- everolimus (Certican).

Stanowisko

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. (...) W populacji ok. 1000 biorców przeszczepu nerki, którzy pozostają w leczeniu ambulatoryjnym Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu syrolimus przyjmuje ok. **6% chorych**.

Źródło: załączniki AW-9, AW-10, AW-11

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 czynnych: mykofenolan mofetilu oraz syrolimus 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.
SRL	Rapamune	44	655	38	592
MMF	Cellcept	330	6414	351	6615
	Myfenax	-	46	-	245
	Mycophenolate Mofetil Apotex	-	-	-	54

„-” brak danych;

Źródło: załącznik AW-12

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Rapamune (syrolimus)

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze leki immunosupresyjne. Kod ATC L04A A10

Działanie farmakodynamiczne

Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Dane doświadczalne sugerują, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang.: mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem tego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu roztworu doustnego, syrolimus szybko wchłania się osiągając maksymalne stężenie we krwi u zdrowych osobników po podaniu dawek jednorazowych po upływie 1 godziny, a u pacjentów z allogenicznymi przeszczepami nerek w fazie stabilizacji, otrzymujących dawki wielokrotne – po upływie 2 godzin. Układowa dostępność syrolimusa w przypadku skojarzonego podawania z cyklosporyną (preparatem Sandimmune) wynosi około 14%. Podczas wielokrotnego podawania średnie stężenie syrolimusa we krwi zwiększa się około 3-krotnie. Okres półtrwania syrolimusa w fazie 15 eliminacji u pacjentów po przeszczepieniu nerki w fazie stabilizacji, otrzymujących lek w wielokrotnych dawkach doustnych, wynosił 62±16 h. Efektywny okres półtrwania jest jednak krótszy i ustalenie się średnich stężeń w stanie stacjonarnym następuje po upływie 5 do 7 dni. Stosunek stężenia syrolimusa we krwi do stężenia w osoczu (K/O) wynosi 36, co wskazuje, że syrolimus w bardzo znacznym stopniu przenika do elementów morfotycznych krwi.

Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Rapamune przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego.

Leczenie preparatem Rapamune powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza transplantologa.

Stosowanie u osób dorosłych

Leczenie początkowe (2 do 3 miesięcy po transplantacji). Zazwyczaj stosowany schemat dawkowania polega na podaniu preparatu Rapamune, najwcześniej jak to tylko możliwe po przeszczepieniu, w dawce nasycającej 6 mg, a następnie podaje się dawkę 2 mg raz na dobę. Dawkę preparatu Rapamune należy dobrać indywidualnie tak, aby minimalne stężenia syrolimusa we krwi pełnej, oznaczone przed podaniem następnej dawki (ang. *trough level*), mieściły się w zakresie od 4 do 12 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną). Leczenie preparatem Rapamune należy optymalizować zmniejszając stopniowo dawki steroidów i cyklosporyny w mikroemulsji. Zalecane minimalne stężenia cyklosporyny w okresie pierwszych 2 – 3 miesięcy po przeszczepieniu wynoszą 150 – 400 ng/ml (oznaczanie metodą z użyciem przeciwciał monoklonalnych lub inną równoważną metodą).

Leczenie podtrzymujące. Należy stopniowo, w ciągu 4 do 8 tygodni, odstawić cyklosporynę oraz dostosować dawkę preparatu Rapamune tak, aby stężenia minimalne we krwi pełnej mieściły się w zakresie od 12 do 20 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną; patrz Monitorowanie stężeń terapeutycznych). Preparat Rapamune należy podawać z kortykosteroidami. U pacjentów, u których odstawienie cyklosporyny jest albo nieskuteczne albo nie może być przeprowadzone, nie należy kontynuować skojarzonego stosowania cyklosporyny i Rapamune dłużej niż 3 miesiące od transplantacji. U tych pacjentów, w przypadkach uzasadnionych klinicznie, należy przerwać stosowanie preparatu Rapamune i wdrożyć alternatywny schemat leczenia immunosupresyjnego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (<18 lat)

Rapamune nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Dostępna jest ograniczona ilość danych farmakoekonomicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży.

Źródło: załącznik AW-6

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: **14 marca 2001 r.**

Data przedłużenia pozwolenia: **15 marca 2006 r.**

Źródło: załącznik AW-6

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo preparatu Rapamune, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Rapamune może być stosowany w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.

Źródło: załącznik AW-6

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia.

Źródło: załącznik AW-7

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Stanowisko

Wskazaniami do stosowania sirolimusu, który najczęściej jest podawany w późniejszym okresie po transplantacji (zazwyczaj nie wcześniej niż po 6 miesiącach) jest przebyty lub powstały de novo nowotwór.

Inhibitory mTOR obok działania immunosupresyjnego wywierają efekt przeciwnowotworowy. Stosowane są także jako leki antyproliferacyjne w przewlekłej dysfunkcji alloprzeszczepu (nerka, serce) lub w niewydolności nerek własnych. Roczne zapotrzebowanie na syrolimus będzie pozostawało na poziomie 5% biorców przeszczepów. W ostatnim okresie części biorców stosowany jest nowszy lek o podobnym mechanizmie działania - everolimus (Certican).

Stanowisko

(...) W Poradni Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii WUM, pod opieką której jest ponad 3000 biorców nerki i wątroby Rapamune w 2011 roku otrzymywało 149 biorców czyli 5% (79 biorców nerki i 67 biorców wątroby) głównie z powodu upośledzonej funkcji nerek po transplantacji wątroby lub nowotworów (w wywiadach lub de novo). W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się, aby włączać mTOR nie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym ale po osiągnięciu stabilizacji czynności nerki i zagojeniu się rany operacyjnej. (...)

Wskazaniami do stosowania sirolimusu, który najczęściej nie jest podawany de novo, tylko w późniejszym okresie po transplantacji (zazwyczaj nie wcześniej niż po 6 miesiącach) jest przebyty lub powstały de novo nowotwór. Inhibitory mTOR obok działania immunosupresyjnego wywierają efekt przeciwnowotworowy. Stosowane są także jako leki antyproliferacyjne w przewlekłej dysfunkcji alloprzeszczepu (nerka, serce) lub w niewydolności nerek własnych. (...)

Stanowisko

(...) W populacji ok. 1000 biorców przeszczepu nerki, którzy pozostają w leczeniu ambulatoryjnym Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu syrolimus przyjmuje ok. 6% chorych. Główne wskazania to omówione wcześniej powikłania nowotworowe, nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny oraz nietolerancja mykofenolanów. W takiej sytuacji syrolimus kojarzony jest z jednym z mykofenolanów i prednizonem. Obecnie pozycja syrolimusu słabnie, ponieważ zastępowany jest on przez nowszy inhibitor mTOR everolimus (preparat Certican), który ze względu na krótszy okres półtrwania pozwala na większą elastyczność dawkowania.

Źródło: załączniki AW-9, AW-10, AW-11

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Preparat Rapamune® (*sirolimusum*) 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://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_f/listdet?nnml=419&nbl=4336804&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): syrolimus (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: załącznik AW-14

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

Stanowisko

Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki, wątroby i serca obejmuje 3 leki immunosupresyjne (o różnym mechanizmie działania) w połączeniu lub bez z leczeniem indukcyjnym.

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.

Stanowisko

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)- syrolimus lub everolimus. Syrolimus przede wszystkim stosowany jest u biorców z przebyłym lub de novo nowotworem.

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.

Metaanaliza 5 randomizowanych i 25 nierandomizowanych badań (n=997) konwersji z CNI na syrolimus wykazała poprawę lub stabilizację czynności nerki u 66% pacjentów ale wzrost stężenia cholesterolu i TRI, białkomocz, który był główną przyczyną odstawienia sirolimusu (odstawienie sirolimusu u 28% biorców u badaniach randomizowanych i u 17% w badaniach nierandomizowanych).

Stanowisko

Podstawowym programem immunosupresji jest połączenie: inhibitor kalcyneuryny + mykofenolan mofetylu lub mykofenolan sodu + prednizon. Według światowych statystyk syrolimus pobiera ok. 8% chorych we wskazaniach wcześniej opisanych.

Źródło: załączniki AW-9, AW-10, AW-11

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

Stanowisko

Nowszym lekiem z grupy inhibitorów mTOR jest everolimus (Certican Novartis). Oba leki mają podobną skuteczność terapeutyczną. Różnią się farmakokinetyką: maksymalne stężenie występuje szybciej po podaniu Certicanu, a $T_{1/2}$ jest krótszy niż podczas stosowania Rapamune, dzięki czemu łatwiej dobrać odpowiednie dawkowanie zwłaszcza przy podejrzeniu działań niepożądanych. Rapamune podaje się raz na dobę. Certican stosuje się w dwóch dawkach dobowych.

Stanowisko

Sirolimus znajduje miejsce w terapii immunosupresyjnej biorców przeszczepu nerki od wielu lat (rejestracja przez FDA w 1999r.). Nie można więc w odniesieniu do niego mówić o zastępowaniu starszej technologii.

Źródło: załączniki AW-9, AW-10, AW-11

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

Stanowisko

Obecnie nie ma alternatywnej technologii schematu trzylekowego, w którym syrolimus można zastąpić innym tańszym lekiem.

Stanowisko

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

Stanowisko

Jak wyżej. Azatiopryna wyszła z użycia u biorców przeszczepu nerki na całym świecie. Ponadto nie znajduje ona zastosowania w tych sytuacjach klinicznych, w których podawany jest syrolimus.

Źródło: załączniki AW-9, AW-10, AW-11

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

Stanowisko

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

Stanowisko

Najskuteczniejszą technologią jest schemat: takrolimus+ MMF/MPS+ glikokortykosteroidy+ indukcja. Liczba leków immunosupresyjnych jest ograniczona, dysponujemy: takrolimus, cyklosporyna, MMF, MPS, syrolimus, everolimus, azatiopryna i tylko te leki kojarzone są ze sobą.

Syrolimus pod względem siły działania immunosupresyjnego można porównać z everolimusem, ewentualnie inną grupą leków antyproliferacyjnych: MMF i MPS.

Stanowisko

W ostatnich latach syrolimus zastępowany jest przez everolimus (preparat Certican), który ze względu na krótszy okres półtrwania jest łatwiejszy do monitorowania.

Źródło: załączniki AW-9, AW-10, AW-11

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

Stanowisko

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

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Care of Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant 2009, 9, Supl. 3.
2. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Opracowane przez: Polskie towarzystwo Transplantacyjne, Krajowa Rada transplantacyjną i Konsultanta Krajowego w dziedzinie transplantologii klinicznej. Redakcja: M.Durlik i W. Rowiński. Warszawa 2010.

Stanowisko

Podstawowym programem immunosupresji jest połączenie: inhibitor kalcyneuryny + mykofenolan mofetylu lub mykofenolan sodu + prednizon.

Źródło: załączniki AW-9, AW-10, AW-11

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.

Źródło:

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-62-2011-Valcyte_CMV/Stanowisko_62_2011_Valcyte_CMV.pdf

3. Opinie ekspertów

Stanowisko

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„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 odrzucenia 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. Warunkiem zachowania czynności przeszczepu jest stałe przyjmowanie leków immunosupresyjnych.

Syrolimus jest lekiem immunosupresyjnym z grupy inhibitorów mTOR stosowanym w podstawowych schematach immunosupresji u biorców nerki (a także poza wskazaniami u biorców wątroby). Może być kojarzony z inhibitorami kalcyneuryny, MMF/MPS, glikokortykosteroidami i indukacją. Obok efektu immunosupresyjnego wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem. Bez dostępności i finansowania leku przeszczep narządowy u chorego z podejrzeniem nowotworu ulegnie odrzuceniu.”

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Nie dotyczy.”

Stanowisko własne eksperta:

„Lek musi być finansowany.”

Stanowisko

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„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 odrzucenia 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. Warunkiem zachowania czynności przeszczepu jest stałe przyjmowanie leków immunosupresyjnych. Syrolimus jest lekiem immunosupresyjnym z grupy inhibitorów mTOR stosowanym w podstawowych schematach immunosupresji u biorców nerki (a także poza wskazaniami u biorców wątroby). Może być kojarzony z inhibitorami kalcyneuryny, MMF/MPS, glikokortykosteroidami i indukacją. Obok efektu immunosupresyjnego wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem.”

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Trudno znaleźć argument przeciw finansowaniu. Leki immunosupresyjne są niezbędne dla zachowania czynności przeszczepu i przedłużenia życia biorecy, brak finansowania oznaczałby wstrzymanie programu przeszczepiania narządów w kraju.”

Stanowisko własne eksperta:

„Syrolimus należy do podstawowych leków immunosupresyjnych a dodatkowo ma działanie przeciwnowotworowe dlatego powinien być finansowany ze środków publicznych.”

Stanowisko

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Przeszczepienie nerki jest zabiegiem przedłużającym życie chorych na schyłkową niewydolność nerek i poprawiającym jego jakość w stosunku do alternatywnej dializoterapii. Ponadto od drugiego roku po zabiegu koszt przeszczepienia jest niższy od kosztów leczenia w programach dializ. Syrolimus stosowany jest w programach trójlekowej immunosupresji u biorców przeszczepu nerki w połączeniu z inhibitorem kalcyneuryny (cyklosporyna lub tacrolimus) i prednizonem. Podawany jest również w skojarzeniu z

mykofenolanami i prednizonem w przypadkach, w których główną przyczyną pogorszenia czynności przeszczepionej nerki jest nefrotoksyczność inhibitora kalcyneuryny. Dalszym zastosowaniem są choroba limfoproliferacyjna, mięsak Kaposiego i inne procesy nowotworowe u biorców przeszczepu nerki, kiedy to ogranicza się leczenie immunosupresyjne do inhibitora mTOR i małej dawki prednizonu.”

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Nie ma argumentów za takim stanowiskiem.”

Stanowisko własne eksperta:

„Syrolimus powinien być dostępny dla biorców przeszczepu we wskazaniach scharakteryzowanych w punkcie 1a.” *[chodzi o argumenty za finansowaniem przedstawione powyżej – przyp. analityka]*

Źródło: załączniki AW-9, AW-10, AW-11

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne i finansowe dotyczące preparatu Rapamune® (syrolimus).

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna	
Rekomendacje kliniczne						
Polska	PTT	2010	+			
	Medycyna Praktyczna: komentarz do wytycznych KDIGO	2010		+		Nie wykazano, by inhibitory szlaku mTOR, stosowane zamiast leków antyproliferacyjnych lub CNI albo dodatkowo, korzystnie wpływały na istotne kliniczne punkty końcowe.
USA	KDIGO	2009		+		Stosowanie inhibitorów kinazy mTOR nie jest zalecane do czasu, gdy przeszczepiony organ zacznie funkcjonować samodzielnie i rany po zabiegu zagoją się.
Wielka Brytania, Anglia	The Renal Association	2011	+			
	BTS	2011		+		Syrolimus może być stosowany zamiast cyklosporyny lub takrolimusu.
Francja	Prescrire	2002			+	Nie ma dowodów wskazujących, że syrolimus jest lepszy od istniejących terapii
-	European Association of Urology	2009	+			
Rekomendacje finansowe						
Francja	HAS	2008		+		Rapamune może być stosowany jako leczenie podtrzymujące w połączeniu z kortykosteroidami, wyłącznie w przypadku, gdy terapia cyklosporyną może zostać przerwana.
Wielka Brytania, Anglia	Lincolnshire traffic lights list	2011		+		Tylko w przypadku, gdy takrolimus lub cyklosporyna nie są tolerowane.
	NICE	2009		+		Dotyczy terapii immunosupresyjnej u dzieci i młodzieży.
		2004	+			
Polska	PTT	2010	+			

Polska

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) 2010

Zalecenia ogólne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu

Do dostępnych inhibitorów mTOR należą syrolimus i everolimus. Są one stosowane jako podstawowy lek immunosupresyjny, w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny lub pochodnymi kwasu mykofenolowego. (...) Wybór leku i schematu leczenia zależy od czynników rokowniczych zależnych od dawcy i biorcy narządu, interakcji wybranego leku immunosupresyjnego z innymi stosowanymi lekami, spodziewanego działania niepożądanego. Należy również uwzględnić koszt leczenia.

Zasady immunosupresji:

1. Skojarzone leczenie kilkoma lekami o różnych mechanizmach działania i stosowanie możliwie najniższych dawek terapeutycznych.
2. Stosowanie wyższych dawek leków w okresie pooperacyjnym z następowym ich obniżaniem, a u niektórych chorych zmniejszenie liczby stosowanych leków.
3. Nieobniżanie równocześnie dawek dwóch leków. Ewentualne przejściowe podwyższenie dawki innego stosowanego leku.
4. Odrzucanie przeszczepionego narządu jest zawsze wynikiem zbyt niskiej immunosupresji, co nie oznacza, że zawsze można ją zwiększyć (np. przy współistniejącym zakażeniu).
5. Glikokortykosteroidy są lekiem z wyboru w leczeniu epizodów ostrego odrzucania.
6. Globuliny antytymocytarne: ATG Fresenius, Thymoglobulin stosuje się zarówno w leczeniu epizodów ostrego odrzucania opornych na GS jak i w indukcji immunosupresji w specjalnych przypadkach (chorzy o wysokim mianie PRA, protokoły immunosupresji z bardzo szybkim lub szybkim odstawianiem glikokortykosteroidów – *steroid avoidance* lub *steroid sparing protocols*).
7. Podanie indukcji przeciwciałami zmniejsza częstość epizodów ostrego odrzucania podczas stosowania każdej kombinacji wymienionych leków.

Protokoły immunosupresji po przeszczepieniu nerki z zastosowaniem preparatu Rapamune:

- **Neoral + Rapamune (syrolimus) + GS**

Uwaga: Rejestracja leku obejmuje stosowanie takiego schematu, a następnie wycofanie Neoralu po 3 miesiącach. Istnieją jednak liczne doniesienia o długotrwałym stosowaniu sirolimusu w połączeniu zarówno z Neorałem lub Prografem w zredukowanych dawkach.

Neoral: dawki jak w protokole Neoral z CellCeptem.

Rapamune: 6 mg jednorazowo w dniu transplantacji. Następne dawki 2 mg/d jeden raz dziennie (4 godziny po przyjęciu Neoralu).

GS: dawkowanie jak w protokołach Neoral z CellCeptem (0,5 mg/kg m.c.)

Należy monitorować stężenie sirolimusu i Neoralu we krwi.

Zalecane stężenia Rapamune 4–12 ng/ml. Stężenia cyklosporyny 150–400 ng/ml.

Po odstawieniu cyklosporyny zalecane stężenia Rapamune to 12–20 ng/ml.

- **Advagraf/Prograf + Rapamune + GS**

Uwaga: Rejestracja Rapamycyny nie obejmuje stosowania takiego protokołu

Advagraf/Prograf: 0,2 mg/kg mc/dobę

GS: dawkowanie jak w protokołach Prograf + CellCept

Rapamune: pierwsza dawka zwykle 6 mg jednorazowo, następnie jeden raz na dobę 2 mg. Obowiązuje monitorowanie stężeń obu leków. Poziomy takrolimusu 4-12 ng/ml, sirolimusu 10-12 ng/ml.

- **Indukcja+ Rapamune + CellCept/Myfortic + GS**

GS: 0,5 mg/kg m.c.

CellCept: 2 x d 0,5

Myfortic: 2 x 360 mg

Rapamune: 15 mg pierwszego dnia doustnie, 5 mg dziennie od drugiego dnia po operacji, z następową redukcją dawki do 3mg/d lub niższej jednorazowo. Poziomy sirolimusu w pierwszych 3 miesiącach powinny wynosić około 15 ng/ml, następnie 10–15 ng/ml.

Źródło: http://www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/zalecenia_immunosupresja_2010.pdf

Polska, Medycyna Praktyczna 2010

Opieka nad chorymi z przeszczepioną nerką - główne przesłania wytycznych Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009

Nie ma żadnych danych z badań z randomizacją, które dowodziłyby, że immunosupresja jest niezbędna do utrzymania czynności przeszczepionej nerki. Leczenie indukcyjne lekiem biologicznym - przeciwlifocytowym albo antagonistą receptora interleukiny 2 (IL2-RA) - hamuje ostre odrzucanie, ale dane o skuteczności i bezpieczeństwie przeciwciał przeciwlifocytowych są bardziej ograniczone.

Leczenie indukcyjne przeciwciałem przeciwlifocytowym zwiększa częstość poważnych skutków niepożądanych, ale u chorych obciążonych dużym ryzykiem ostrego odrzucania stosowanie leków biologicznych zmniejszających liczbę limfocytów może być korzystne. 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. W zapobieganiu ostremu odrzuceniu przeszczepu ważne jest szybkie uzyskanie terapeutycznego stężenia CNI we krwi. Wbrew powszechnej praktyce nie należy odradzać włączenia CNI nawet w przypadku opóźnienia podjęcia czynności przez przeszczep. Stosowanie takrolimusu, w porównaniu z cyklosporyną, wiąże się z mniejszym ryzykiem ostrego odrzucenia i lepszą przeżywalnością przeszczepu w pierwszym roku po transplantacji. Wykazano, że stosowanie takrolimusu w małych dawkach minimalizuje znaczne ryzyko wystąpienia cukrzycy rozwijającej się po transplantacji (*New onset diabetes after transplantation* - NODAT). Stosowanie mykofenolanu, w porównaniu z azatiopryną, wiąże się z mniejszym ryzykiem ostrego odrzucenia i w niektórych przypadkach poprawia długoterminową przeżywalność przeszczepu. Unikanie stosowania lub odstawienie glikokortykosteroidu po upływie tygodnia od transplantacji u chorych, u których ryzyko immunologiczne ocenia się jako małe, zmniejsza skutki niepożądane kortykoterapii bez wpływu na przeżywalność przeszczepu. Wiąże się to jednak również z większą częstością ostrego odrzucenia wrażliwego na glikokortykosteroidy, dlatego konieczne jest przeprowadzenie długoterminowego badania z randomizacją o mocy statystycznej wystarczającej do wykrycia różnic w częstości ostrego odrzucenia przeszczepu i poważnych skutków niepożądanych kortykoterapii, aby ustalić, czy korzyści z unikania glikokortykosteroidów przewyższają szkody. **Nie wykazano, by inhibitory szlaku mTOR, stosowane zamiast leków antyproliferacyjnych lub CNI albo dodatkowo, korzystnie wpływały na istotne kliniczne punkty końcowe.** Sugeruje się, by w celu zapobiegania toksyczności leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu podtrzymującym po 2-4 miesiące zredukować ich dawki do małych. Trzeba zauważyć, że badania z randomizacją wykazały, iż odstawienie CNI prowadzi do nasilenia ostrego odrzucenia bez wpływu na przeżywalność przeszczepu oraz że odstawienie steroidów po upływie >3 miesięcy od transplantacji zwiększa ryzyko ostrego odrzucenia.

KOMENTARZ - prof. dr hab. med. Magdalena Durlik

Przedstawione wytyczne mają charakter ogólny i nie mogą być traktowane jako obowiązujące standardy postępowania. Pozostawiają lekarzowi transplantologowi możliwość wyboru w oparciu o jego wiedzę i doświadczenie oraz indywidualne potrzeby pacjenta związane z czynnością przeszczepu i chorobami współistniejącymi, zwłaszcza ze strony układu krążenia, i z zaburzeniami metabolicznymi. (...) Obecnie dysponujemy kilkoma lekami o różnym mechanizmie działania, które kojarzymy ze sobą w schematach 2- lub 3-lekowych (najczęściej inhibitor kalcyneuryny [CNI], lek antyproliferacyjny i glikokortykosteroid [GKS]), z zastosowaniem indukcji lub bez jej użycia. (...) Inhibitory mTOR są najrzadziej stosowanymi lekami immunosupresyjnymi. Nowe strategie leczenia immunosupresyjnego obejmują wczesne (do 4-6 miesięcy po przeszczepieniu) przejście z CNI na ewerolimus w celu zapobiegania włóknieniu przeszczepu. (...) W przypadku pogarszającej się czynności nerki z rozpoznaniem histopatologicznym IF/TA i/lub nefrotoksyczności CNI zalecanym postępowaniem jest redukcja dawki lub odstawienie CNI i dołączenie niefrotoksycznego leku antyproliferacyjnego - MMF/MPS lub inhibitora mTOR, albo skojarzenia obu leków. W przewlekłej dysfunkcji przeszczepu, która nie jest spowodowana przyczynami immunologicznymi, a więc nie wymaga intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego, zamiana CsA na takrolimus, który jest także neurotoksyczny, nie jest zalecana.

Źródło: <http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=53674&tc=27D5FEC3DFE8473F98484DD6CE85CB8F>

Inne kraje

USA, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009 Clinical Practice Guideline for the care of kidney transplant recipients Initial Maintenance Immunosuppressive Medications

Rekomenduje się stosowanie kombinacji leków immunosupresyjnych jako leczenia podtrzymującego, z uwzględnieniem inhibitorów kalcyneuryny i leków antyproliferacyjnych, w połączeniu z kortykosterodami lub bez nich. Sugeruje się by spośród inhibitorów kalcyneuryny, takrolimus był pierwszą linią leczenia. Sugeruje się by stosowanie takrolimusu lub cyklosporyny A rozpocząć raczej przed lub w trakcie zabiegu transplantacji niż po przeprowadzonym przeszczepie. Sugeruje się, by spośród leków antyproliferacyjnych mykofenolan mofetylu był lekiem pierwszego wyboru. U pacjentów z niskim ryzykiem immunologicznym, u których stosowane jest leczenie indukcyjne, podawanie kortykosteroidów może być przerwane w pierwszym tygodniu po przeszczepie. Rekomenduje się, by stosowania inhibitorów kinazy mTOR nie rozpoczynać do czasu, gdy przeszczepiony organ zacznie funkcjonować samodzielnie i rany po zabiegu zagoją się.

Źródło: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/TxpGL_publVersion.pdf

Wielka Brytania, Anglia, The Renal Association 2011 Post-operative care of the kidney transplant recipients. Immunosuppressive treatment Maintenance immunosuppression

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

- Leczenie immunosupresyjne należy rozpocząć przed lub w czasie transplantacji nerek.
- Leczenie indukujące z zastosowaniem leków biologicznych należy stosować do wszystkich biorców przeszczepu nerki.
- Terapia indukująca z zastosowaniem 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. (...) Zaleca się długookresowe monitorowanie stężenia sirolimusu we krwi pełnej poprzez oznaczenie poziomu C₀ (minimalne stężenie leku, tzw. *trough level*, czyli po 12 h od poprzedniej dawki, a tuż przed kolejną dawką leku).

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

Wielka Brytania, Anglia, British Transplantation Society (BTS) 2011

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu

Odrzuceniu przeszczepu zapobiega się zazwyczaj przy pomocy leków, które osłabiają poszczególne części układu odpornościowego. Mogą być to przeciwciała podane w trakcie przeszczepu, jak również długotrwałe leczenie stosowane po przeszczepie i kontynuowane przez cały okres życia przeszczepionego narządu. Kombinacje leków są zwykle stosowane w celu zwiększenia działania immunosupresyjnego przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych każdego z leków. W dłuższej perspektywie, ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepu maleje, w związku z czym zmniejszane są dawki leków bądź ograniczona zostaje liczba podawanych preparatów. W czasie transplantacji, wlew przeciwciał może być podany w celu zniszczenia limfocytów T, które są głównymi komórkami odpowiadającymi za odrzucenie przeszczepu. Pacjenci otrzymują następnie kombinację leków zawierającą najczęściej cyklosporynę lub takrolimus, jak również inne leki w celu ograniczenia szybkiego wzrostu komórek, które mogą zaatakować przeszczepione narządy (azatiopryna, kwas mykofenolowy lub mykofenolan mofetylu), a także sterydy, przepisywane w szczególności we wczesnych etapach po przeszczepie. Syrolimus może być stosowany zamiast cyklosporyny lub takrolimusu.

Źródło: <http://www.bts.org.uk/transplantation/immunosuppression/?locale=en>

European Association of Urology 2009

Guidelines on Renal Transplantation

Profilaktyka w immunosupresji pierwotnej

- Ostremu odrzuceniu przeszczepu można skutecznie zapobiegać poprzez stosowanie inhibitorów kinazy m-TOR (tzw. ssaczy cel rapamycyny), takich jak syrolimus i everolimus, w połączeniu z inhibitorami kalcyneuryny (CNIs). Stosowanie tego schematu jest związane ze zwiększoną nefrotoksycznością i gorszymi wynikami. Dawkowanie CNIs musi być znacznie zmniejszone, aby zapobiec zwiększeniu neurotoksyczności.
- Wstępna terapia skojarzona z zastosowaniem inhibitorów m-TOR w połączeniu z kwasem mykofenolowym (MPA) i sterydami bez zastosowania CNIs nie jest wystarczająca, aby skutecznie zapobiegać ostremu odrzuceniu przeszczepu w porównaniu do standardowego schematu.
- Zastosowanie inhibitorów m-TOR wiąże się z upośledzeniem procesu gojenia się ran. Profilaktyczne chirurgiczne procedury muszą być realizowane, jeżeli pacjenci otrzymywali inhibitory m-TOR w okresie okołoperacyjnym.
- Inhibitory m-TOR mogą bezpiecznie zastąpić CNIs poza wczesnym okresem po przeszczepie. Są one alternatywą dla CNIs gdy występują poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem CNI, np. neurotoksyczność.

- Stężenie we krwi sirolimusu i everolimusu musi być mierzone w regularnych odstępach czasu.

Przeszczep w okresie ciąży – zalecenia

- Leczenie mykofenolanem mofetylu, mykofenolanem sodu lub inhibitorami m-TOR (syrolimus lub everolimus) nie jest zalecane.

Źródło: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Renal_Transplant.pdf

Francja Prescrire 2002

Każdy nowy lek immunosupresyjny dla biorców nerki powinien zmniejszyć ryzyko ostrego odrzucania przeszczepu i/lub być mniej toksyczny od dostępnych opcji terapeutycznych, zwłaszcza w perspektywie długoterminowej. Niestety, wpływ sirolimusu na wymienione dwa punkty końcowe nie został odpowiednio oceniony. Nie ma dowodów wskazujących, że syrolimus jest lepszy od istniejących terapii.

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

Źródło: załączniki AW-14 – AW-20

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francja HAS 2008

HAS rekomenduje stosowanie preparatu Rapamune w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów otrzymujących przeszczep nerki, z niskim lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zaleca się stosowanie leczenia Rapamune w połączeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Preparat Rapamune może być stosowany jako leczenie podtrzymujące w połączeniu z kortykosteroidami, jednak wyłącznie w przypadku, gdy terapia cyklosporyną może zostać przerwana.

Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/rapamune_ct_3455.pdf

Wielka Brytania, Anglia 2011

Lincolnshire traffic lights list 2011

Dokument dotyczący zasadności przepisywania leków specjalistycznych

Stosowanie preparatu Rapamune u pacjentów po przeszczepieniu nerki jest zalecane tylko w przypadku, gdy takrolimus lub cyklosporyna nie są tolerowane.

Źródło:

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

Wielka Brytania, Anglia, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009

Terapia immunosupresyjna u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki

Stosowanie sirolimusu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży poddanych zabiegowi transplantacji nerki z wyjątkiem sytuacji, gdy inhibitory kalcyneuryny nie mogą być stosowane z uwagi na udowodnioną nietolerancję (z włączeniem neurotoksyczności).

Źródło: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA099guidance.pdf>

Wielka Brytania, Anglia, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2004

Terapia immunosupresyjna u dorosłych po przeszczepieniu nerki

Stosowanie sirolimusu u osób dorosłych jest rekomendowaną opcją terapeutyczną w ramach leczenia immunosupresyjnego tylko w przypadkach, gdy inhibitory kalcyneuryny nie mogą być stosowane z uwagi na udowodnioną nietolerancję (z włączeniem neurotoksyczności).

Źródło: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA085guidance.pdf>

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki

Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) 2010

Zgodnie z zaleceniami PTT w doborze immunosupresji należy brać pod uwagę także ocenę farmakoekonomiczną. Trzeba jednak pamiętać, że wymuszone ograniczonymi funduszami stosowanie tańszej (niekiedy nieadekwatnej) immunosupresji powoduje, że wzrasta odsetek chorych tracących przeszczep po kilku miesiącach. Badania farmakoekonomiczne wskazują na celowość stosowania nowych leków, mimo, że są one niejednokrotnie droższe.

Źródło: http://www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/zalecenia_immunosupresja_2010.pdf

Źródło: załączniki AW-14, AW-21 - AW-24

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat Rapamune® (*sirolimusum*) 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 6. Rapamune - dane dotyczące postaci zarejestrowanych na terenie RP.

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka/ opakowanie handlowe	Kat. dostępności
Rapamune	Sirolimusum	tabletki powlekane	1 mg / 30 tabl.	wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
			1 mg / 100 tabl.	
			2 mg / 30 tabl.	
			2 mg / 100 tabl.	
		roztwór doustny	1 mg/ml / 60 ml (but.+30 strzyk.)	

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start (stan na 27.09.2011)

Tabela 7. Rapamune - poziom odpłatności pacjenta i NFZ.

Nazwa handlowa	Dawka/ opakowanie handlowe	Koszt [PLN]			Limit [PLN]	DDD	Ilość DDD w opakowaniu	Cena [PLN]
		pacjenta	NFZ	DDD*				
Rapamune	1 mg / 30 tabl.	3,20	550,30	55,35	553,50	3 mg	10	553,50
	1 mg/ml / 60 ml but.	3,20	1091,80	54,75	1095,00	3 mg	20	1095,00

*Koszt DDD z perspektywy NFZ + pacjent;

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start (stan na 27.09.2011)

Komparatory [*acidum mycophenolicum, mofetili mycophenolas, tacrolimusum, ciclosporinum, everolimus, azathioprinum*]

Preparaty: CellCept, Mycophenolate mofetil Apotex, Myfenax, Myfortic, Prograf, Advagraf 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 8. Poziom odpłatności pacjenta i NFZ preparatów stosowanych w immunosupresji.

Nazwa handlowa	Dawka/ opak. handlowe	Koszt [PLN]			Limit [PLN]	DDD	Ilość DDD w opak.	Cena [PLN]
		pacjenta	NFZ	DDD*				
Acidum mycophenolicum								
Myfortic 180 mg	0,18g / 50 tabl.	3,20	246,30	55,44	249,50	2g	4,5	249,50
Myfortic 180 mg	0,18g / 120 tabl.	9,60	572,40	26,94	582,00	2g	21,6	582,00
Myfortic 360 mg	0,36g / 50 tabl.	3,20	483,80	27,05	487,00	2g	18	487,00
Myfortic 360 mg	0,36g / 120 tabl.	9,60	1142,40	26,66	1152,00	2g	43,2	1152,00
Mofetili mycophenolas								
Mycophenolate mofetil Apotex	0,25g / 100 kaps.	3,20	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45
Myfenax 250	0,25g / 100 kaps.	3,20	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45
CellCept	0,25g / 100 kaps.	3,20	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45
Myfenax 500	0,5g / 50 tabl.	3,20	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45
CellCept	0,5g / 50 tabl.	3,20	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45
Mycophenolate mofetil Apotex	0,5g / 50 tabl.	3,20	368,25	29,716	371,45	2g	12,5	371,45
CellCept	1 g/5ml / 110 g (175 ml)	3,20	687,17	39,45	690,37	2g	17,5	690,37
Tacrolimusum								
Prograf	0,5mg / 30 kaps.	3,20	118,80	40,66	122,00	5mg	3	122,00
Prograf	1mg / 30 kaps.	3,20	226,80	38,33	230,00	5mg	6	230,00
Prograf	5mg / 30 kaps.	3,20	110,30	36,82	1104,50	5mg	30	1104,50
Advagraf	0,5mg / 30 kaps.	3,20	118,80	40,66	122,00	5mg	3	122,00
Advagraf	1mg / 30 kaps.	3,20	226,80	38,33	230,00	5mg	6	230,00
Advagraf	3mg / 30 kaps.	3,20	659,50	36,82	662,70	5mg	18	662,70
Advagraf	5mg / 30 kaps.	3,20	1101,30	36,82	1104,50	5mg	30	1104,50
Ciclosporinum								
Equoral	0,025 g / 50 kaps.	3,20	80,04	16,648	83,24	0,25g	5	83,24
Equoral	0,05 g / 50 kaps.	3,20	158,06	16,126	161,26	0,25g	10	161,26
Equoral	0,1 g / 50 kaps.	3,20	350	17,66	353,2	0,25g	20	353,2
Equoral	0,1 g/ml / 50 ml	3,20	350	17,66	353,2	0,25g	20	353,2
Sandimmun Neoral	0,01 g / 60 kaps.	6,40	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
Everolimus								
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
Azathioprinum								
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	26,60	1,79	29,80	0,15g	16,66	29,80
Immunoprin	0,05 g/ 100 tabl.	3,20	53,20	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 (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 9. Średnia ważona kosztu za DDD.

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

Źródło: załącznik AW-25

Tabela 10. Refundacja produktów leczniczych w 2010 i 2011.

Nazwa handlowa	2009	2010		Styczeń-czerwiec 2011	
	kwota refundacji [PLN]	ilość wydanego leku	kwota refundacji [PLN]	ilość wydanego leku	kwota refundacji [PLN]
<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

Nazwa handlowa	2009	2010		Styczeń-czerwiec 2011	
	kwota refundacji [PLN]	ilość wydanego leku	kwota refundacji [PLN]	ilość wydanego leku	kwota refundacji [PLN]
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

Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4572&b=1>; 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*).

Opinie ekspertów:

dotyczące zasadności utworzenia wspólnej grupy limitowej dla preparatów stosowanych w leczeniu immunosupresyjnym.

Jest oczywiste, że pacjenci po przeszczepieniu narządu muszą do końca życia (lub utraty przeszczepu) otrzymywać leczenie immunosupresyjne. Leczenie to polega zawsze na stosowaniu kombinacji 2 - 3 leków, których dobór i dawkowanie są indywidualizowane zależnie od tego jaki narząd przeszczepiono oraz od charakterystyki pacjentów. Stosunkowo często zdarza się, że stosowany lek immunosupresyjny musi zostać zamieniony na inny, ze względu na wystąpienie określonych objawów ubocznych. **Wszystkie leki immunosupresyjne powinny być umieszczone na liście refundacyjnej.**

Niezależnie od mechanizmu działania proponujemy stworzenie oddzielnych grup limitowych (obejmujących łącznie zarówno lek innowacyjny jak i leki generyczne) dla:

- Cyklosporyny (Neoral i preparaty generyczne)
- Takrolimusu (Prograf i preparaty generyczne)
- Advagrafu (mimo, że substancja czynna jest taka sama jak w takrolimucie, preparat ten ma inne dawkowanie i inną kinetykę wchłaniania)
- Mykofenolanów (CellCept i preparaty generyczne MMF z wydzieleniem soli sodowej kwasu mykonenolowego MPS- Myfortic (mimo że preparat ma taką samą substancję czynną obserwuje się inną tolerancję leku i kinetykę jego wchłaniania)
- Sirolimusu
- Everolimusu

Źródło: załącznik AW-26

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

Tabela 11. Aktualne informacje dotyczące refundacji preparatu Rapamune na podstawie danych firmy Pfizer.

Kraj	Refundacja	Poziom refundacji [%]; warunki refundacji	Refundacja	Poziom refundacji [%]; warunki refundacji
	<i>Sirolimusum 1 mg/ml; 1 but. 60 ml</i>		<i>Sirolimusum 1 mg; 30 tabl.</i>	
Austria	Tak	100%; pozytywna lista refundacyjna została podzielona na 2 obszary: zielony i żółty. Produkty znajdujące się w zielonym obszarze są objęte 100% refundacją.	Tak	100%; pozytywna lista refundacyjna została podzielona na 2 obszary: zielony i żółty. Produkty znajdujące się w zielonym obszarze są objęte 100% refundacją.
Belgia	Tak	100%	Brak na rynku	
Bułgaria	Brak na rynku		Tak	100%
Cypr	Tak	100%	Tak	100%
Czechy	Brak na rynku		Brak na rynku	
Dania	Tak	Poz. refundacji podąża za pacjentem, a nie za produktem	Brak na rynku	
Estonia	Brak na rynku		Tak	100%
Finlandia	Nie		Brak na rynku	
Francja	Tak	100%	Tak	100%
Grecja	Tak	100%	Tak	100%
Hiszpania	Tak	Lek o niskim udziale odpłatności, współpłacenie przez pacjenta wynosi tylko 10%; lek szpitalny, przed zastosowaniem wymagana wcześniejsza autoryzacja	Brak na rynku	
Holandia	Tak	100%	Brak na rynku	
Irlandia	Tak	100%; Refundowany w schemacie High-Tech Drug Scheme	Tak	100%; Refundowany w schemacie High-Tech Drug Scheme
Islandia	Tak	100%	Brak na rynku	
Litwa	Brak na rynku		Tak	100%
Luksemburg	Tak	100%	Brak na rynku	
Liechtenstein	Tak	90%	Tak	90%
Łotwa	Brak na rynku		Tak	100%; preskrypcja refundacyjna ograniczona tylko do lekarzy specjalistów
Malta	Brak na rynku		Brak na rynku	
Niemcy	Tak	100%	Tak	100%
Norwegia	Tak	-	Brak na rynku	
Portugalia	Brak na rynku		Tak	100%
Rumunia	Brak na rynku		Tak	100% w narodowych programach; preskrypcja refundacyjna ograniczona tylko do lekarzy specjalistów
Słowacja	Brak na rynku		Brak na rynku	
Słowenia	Brak na rynku	90%	Tak	100%
Szwajcaria	Tak	90%	Tak	90%
Szwecja	Tak	100%	Brak na rynku	
Węgry	Tak	100%	Brak na rynku	
Wielka Brytania	Tak	100%; niezalecane u dzieci i młodzieży, u dorosłych może być zalecany ze wskazań spoza listy rejestracyjnej, syrolimus jest zalecany u dorosłych jako opcja i część schematu immunosupresji w przypadku udowodnionej nietolerancji na inhibitory kalcineuryny (w tym neurotoksyczności), wymagającej całkowitego odstawienia takiego leczenia	Brak na rynku	
Włochy	Tak	100%; przy kontynuacji leczenia szpitalnego wg planu leczenia	Brak na rynku	

Źródło: AW-13

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizę kliniczną: [REDAKTOWANE]
Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Przegląd systematyczny Wersja 1.0. [REDAKTOWANE] grudzień 2010

Cel: porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa schematów terapii immunosupresyjnej zawierających syrolimus ze schematami zawierającymi azatioprynę, mykofenolany lub ewerolimus w profilaktyce odrzuceniu przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym.

I etap przeglądu (cel: odnalezienie badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z potencjalnymi komparatorami)

Kryteria włączenia badań do I etapu przeglądu:

populacja: chorzy po przeszczepie nerki z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym;

interwencja: syrolimus w schematach z takrolimusem lub cyklosporyna ± glikokorykosteroidy lub syrolimus w skojarzeniu z glikokortykosteroidami po odstawieniu takrolimusu lub cyklosporyny;

komparatory: ewerolimus, azatiopryna, mykofenolan sodu lub mofetylu w schematach z takrolimusem lub cyklosporyną ± glikokorykosteroidy; ewerolimus + glikokorykosteroidy;

punkty końcowe: wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. przeżycie chorego, jakość życia chorych (QoL, ang. quality of life), przeżycie przeszczepu, epizody ostrego odrzucenia (AR, ang. acute rejection), profil bezpieczeństwa;

metodyka: badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania dwuramienne, badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i wykonane metaanalizy, badania bezpośrednio porównujące badaną interwencję z komparatorem.

Data ostatniego wyszukiwania: 15.10.2010

W związku z faktem, iż nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z każdym z komparatorów, wykonano dwa dodatkowe przeglądy w II etapie.

II etap przeglądu

Pierwszy przegląd w II etapie miał na celu odnalezienie badań umożliwiających porównanie pośrednie syrolimusu, stosowanego z glikokortykosteroidami po odstawieniu inhibitorów kalcyneuryny, ze schematami zawierającymi inhibitory kalcyneuryny z lub bez glikokortykosteroidów oraz azatioprynę, mykofenolany lub ewerolimus (ewerolimus również bez inhibitorów kalcyneuryny), przez wspólną referencję (schemat trójlekowy: inhibitor kalcyneuryny, syrolimus, glikokorykosteroidy).

Kryteria włączenia badań do pierwszego przeglądu II etapu:

populacja: chorzy po przeszczepieniu nerki z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym;

interwencja: ewerolimus, azatiopryna, mykofenolan sodu lub mofetylu w schematach z takrolimusem lub cyklosporyną ± glikokorykosteroidy; ewerolimus + glikokorykosteroidy

komparatory: syrolimus w schematach z takrolimusem lub cyklosporyna i glikokortykosteroidami;

punkty końcowe: wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. przeżycie chorego, jakość życia chorych (QoL), przeżycie przeszczepu, epizody ostrego odrzucenia (AR), profil bezpieczeństwa;

metodyka: badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania dwuramienne, badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i wykonane metaanalizy, badania bezpośrednio porównujące interwencję z komparatorem.

Drugi przegląd w II etapie miał na celu odnalezienie badań umożliwiających porównanie pośrednie syrolimusu, stosowanego w schematach z inhibitorami kalcyneuryny z lub bez glikokortykosteroidów, z ewerolimusem, podawanym z lub bez inhibitorów kalcyneuryny ± glikokortykosteroidami przez wspólną referencję (azatiopryna lub mykofenolan mofetylu z inhibitorami kalcyneuryny ± glikokortykosteroidami).

Kryteria włączenia badań do drugiego przeglądu II etapu:

populacja: chorzy po przeszczepieniu nerki z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym;

interwencja: ewerolimus w schematach z takrolimusem lub cyklosporyna ± glikokortykosteroidy lub ewerolimus w kojarzeniu z glikokortykosteroidami po odstawieniu takrolimusu lub cyklosporyny;

komparatory: azatiopryna, mykofenolan mofetylu w schematach z takrolimusem lub cyklosporyną ± glikokortykosteroidy;

punkty końcowe: wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. przeżycie chorego, jakość życia chorych (QoL), przeżycie przeszczepu, epizody ostrego odrzucenia (AR), profil bezpieczeństwa;

metodyka: badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania dwuramienne, badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i wykonane metaanalizy, badania bezpośrednio porównujące interwencję z komparatorem.

Data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2010

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej producenta - SRL vs MMF (wg analizy klinicznej producenta^a).

Badania	Randomizacja	Zaslepienie	Okres obserwacji	Interwencje i liczba chorych	Dawka SRL	Punktacja		Sponsor	Schemat				
						Jadad (0-5)	NOS (0-8)		z CsA		z TAC		
									3-lek.	2-lek.	3-lek.	2-lek.	
Stallone 2004	Tak	Nie	12 miesięcy	CsA + SRL + CS: 42 CsA + MMF + CS: 48	inicjująca 15mg/dzień; późn. 5mg/dzień	2	-	bd	+				
Meier-Kriesche 2004	Nie	Nie	4 lata	CsA + SRL + CS: 1 999 CsA + MMF + CS: 21 017	bd	-	7	bd	+				
Meier-Kriesche 2005			3 lata	CsA + SRL + CS: 869 CsA + MMF + CS: 12 515	bd				+				
				TAC + SRL + CS: 3 524 TAC + MMF + CS: 27 007	bd						+		
Anil Kumar 2008	Tak	Nie	Maksymalnie 8 lat	CsA + SRL: 50 CsA + MMF: 50 TAC + SRL: 50 TAC + MMF: 50	od 4.dnia 2mg/dzień; późn. dostosowanie dawki (5-10 ng/ml)	3	-	bd		+		+	
Sampaio 2008	Tak	Nie	12 miesięcy	TAC + SRL + CS: 50; TAC + MMF + CS: 50	inicjująca 15mg/dzień; do 7 dni 5mg/dzień; późn. 2mg/dzień	3	-	Janssen-Cilag Farmaceutica				+	
Vitko 2006	Tak	Nie	6 miesięcy	TAC + SRL + CS: 325; TAC + MMF + CS: 327	inicjująca 6mg; późn 2mg/dzień	3	-	Fujisawa GmbH				+	
Ciancio 2004a,b	Tak	Nie	36 miesięcy	TAC + SRL + CS: 50; TAC + MMF + CS: 50	4mg przez 2 dni; późn. dostosowanie dawki (8 ng/ml)	3	-	Wyeth-Ayerst, Hoffman La Roche, Veterans Administration, Fujisawa Healthcare				+	
Ciancio 2006													
Gonwa 2003	Tak	Nie	6 miesięcy	TAC + SRL + CS: 185 TAC + MMF + CS: 176	inicjująca 6mg; późn. 2mg/dzień	2	-	Fujisawa Healthcare				+	
Mendez 2005			12 miesięcy										
Anil Kumar 2005	Tak	Nie	Średnio 429±301 dni	TAC + SRL: 75 TAC + MMF: 75	od 4.dnia 2mg/dzień; późn. dostosowanie dawki (6-10 ng/ml)	3	-	Fujisawa Healthcare, Drexel University College of Medicine					+
Gallon 2006	Tak	Nie	36 miesięcy	TAC + SRL: 37 TAC + MMF: 45	3mg/dzień; późn. dostosowanie dawki (7-10 ng/ml)	2	-	Astellas USA					+
Gelens 2006	Tak	Nie	mediana 9,2 miesiąca	TAC + SRL: 18 TAC + MMF: 18	3mg/dzień; późn. 1mg/dzień	2	-	Fujisawa Benelux, Roche Pharmaceuticals					+

^a wg Tabel 3-5 (s. 45-48)

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej producenta - SRL vs pozostałe komparatory (wg analizy klinicznej producenta^a).

Badania	Randomizacja	Zasłepienie	Okres obserwacji	Interwencje i liczba chorych	Dawka SRL	Punktacja		Sponsor	Schemat			
						Jadad (0-5)	NOS (0-8)		z CsA		z TAC	
									3-lek.	2-lek.	3-lek.	2-lek.
MacDonald 2001	Tak	Tak	36 miesięcy	CsA + SRL + CS: 227 CsA + placebo + CS: 130	inicjująca 6mg; późn. 2mg/dzień	4	-	bd	+			
Kahan 2000	Tak	Tak	12 miesięcy	CsA + SRL + CS: 284 CsA + AZA + CS: 161	inicjująca 6mg; późn. 2mg/dzień	5	-	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Wyeth-Ayerst Research	+			
Machado 2004	Tak	Nie	12 miesięcy	CsA + SRL + CS: 35 CsA + AZA + CS: 35	inicjująca 6mg; późn. 2mg/dzień	2	-	bd	+			
Kamar 2005	Nie	Nie	3 miesiące	CsA + SRL: 18 CsA + EVERL: 12	bd	-	7	bd		+		

^awg Tabel 2, 4 (s. 43, 46)

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej producenta – SRL + GS (po odstawieniu CNI) vs CNI + SRL + GS (wg analizy klinicznej producenta^a).

Badania	Randomizacja	Zaślepienie	Okres obserwacji	Interwencje i liczba chorych	Dawka SRL	Punktacja		Sponsor	Schemat	
						Jadad (0-5)	NOS (0-8)		z CsA	z TAC
Tedesco-Silva 2010	Tak	Nie	1 rok	SRL + CS (po odstawieniu CsA): 102 CsA + SRL + CS: 105	od 4. m-ca dostosowanie dawki (12-20 ng/ml)	3	-	Wyeth	+	
Baboolal 2003	Tak	Nie	6 m-cy	SRL + CS (po odstawieniu CsA): 42 CsA + SRL + CS: 45	dostosowanie dawki (8-16 ng/ml)	2	-	Wyeth Philadelphia	+	
Gonwa 2002	Tak	Nie	1 rok	SRL + CS (po odstawieniu CsA): 100 CsA + SRL + CS: 97	20 i 10 mg/dzień; późn. dostosowanie dawki (10-20 ng/ml)	2	-	Wyeth Research	+	
Johnson 2001	Tak	Nie	1 rok	SRL + CS (po odstawieniu CsA): 215 CsA + SRL + CS: 215	20-30 ng/ml	3	-	Wyeth-Ayerst Research, Philadelphia, Pennsylvania	+	
Oberbauer 2003			2 lata							
Kreis 2004			3 lata							
Obesrbauer 2005			4 lata							
Grinyo 2004	Tak	Nie	1 rok	SRL + CS (po odstawieniu TAC): 44 TAC + SRL + CS: 43	w dniach 1-3 15mg; późn. 6mg/dzień	3	-	Wyeth		+
Morales 2008			2 lata							

^awg Tabeli 25 (s.113)

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej producenta – SRL + GS (po odstawieniu CNI + MMF) vs CNI + MMF + GS (wg analizy klinicznej producenta^a).

Badania	Randomizacja	Zaślepienie	Okres obserwacji	Interwencje i liczba chorych	Dawka SRL	Punktacja		Sponsor
						Jadad (0-5)	NOS (0-8)	
Stallone 2005	Tak	Nie	2 lata	SRL + CS (po odstawieniu CsA/TAC + MMF): 34 CsA/TAC + MMF + CS: 50	1.dnia 0,10 mg/kg; późn. 0,04-0,06mg/kg/dzień	1	-	Ministero Della Salute, 5th European Framework "Quality of Life and Management of Living Resource"

^awg Tabeli 36 (s.142)

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

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Należy jednak zwrócić uwagę na następujące ograniczenia:

Ograniczenia odnalezione przez analityków:

1. Analiza producenta jest mało przejrzysta ze względu na przedstawianie wyników dla każdego punktu końcowego z danego badania w osobnej tabeli i podpisie. Odbiór utrudnia również kilkukrotne powtarzanie tych samych wyników/informacji. Przykładowo w ocenie jakości badań niepotrzebnie powtarzana jest część wyników (OR) i liczebność populacji. W podsumowaniu oceny skuteczności na podstawie metaanaliz niepotrzebnie powtarzanie wyników i dublowanie Rysunków i Tabel z rozdziału 6 (przykładowo Rys. 29 s. 333 jest identyczny z Rys. 4 s. 150, Tabela 233 s. 334 z Tabelą 44 s. 150).
2. W analizie wnioskodawcy dostrzeżono kilkanaście pomyłek i nieścisłości, przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie ostrego odrzucenia przeszczepu w ciągu 3 m-cy w badaniu Kamar 2005 w Tab. 226 (s. 310) przedstawiono inny wynik niż w Tabelach 126, 127 (s. 213, 214).
3. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia analiza producenta uwzględnia jedynie stosowanie syrolimusu u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki. Należy jednak zwrócić uwagę, że wytyczne Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego 2010, opinie ekspertów i dane NFZ wskazują, że w polskiej praktyce klinicznej syrolimus jest stosowany także w populacji pediatrycznej, pomimo iż nie jest to wskazane w ChPL. Eksperti wskazują także na stosowanie syrolimusu w innych wskazaniach: po przeszczepieniu wątroby, serca.

Ograniczenia wymienione przez podmiot odpowiedzialny

1. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa syrolimusu z ewerolimusem stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego zostało oparte na jednym, obserwacyjnym, retrospektywnym badaniu Kamar 2005.
2. W publikacjach Meier-Kreische 2004 i Meier-Kreische 2005 opartych na informacjach z amerykańskiego rejestru Scientific Renal Transplant Registry (SRTR) nie podano kryteriów włączenia chorych oraz informacji o sposobie doboru leczenia immunosupresyjnego.
3. W badaniu Anil Kumar 2008 nie podano informacji dotyczących okresu obserwacji, w którym analizowano częstość występowania działań niepożądanych, z wyjątkiem cukrzycy i nowotworów.
4. Do metaanaliz włączano badania, które różniły się dawkowaniem poszczególnych schematów.
5. Do porównania pośredniego wykorzystywano badania, w których nie podano informacji o dawkowaniu i rodzaju stosowanych steroidów.
6. Wszystkie badania z wyjątkiem Kahan 2000, MacDonald 2001 były niezaślepiene.
7. Nie odnaleziono badań do bezpośredniego porównania syrolimusu z glikokortykosteroidami po odstawieniu inhibitorów kalcyneuryny ze schematami dwu i trójlekowymi z inhibitorami kalcyneuryny oraz azatiopryną, mykofenolanem lub ewerolimusem.

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

SYROLIMUS VS PLACEBO

Tabela 16. Efektywność kliniczna schematów trójlekowych z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami (GS) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs placebo (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy		Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
				SRL	placebo		
				+ CSA + GS			
Przeżycie pacjentów	6 m-cy	MacDonald 2001	RCT zaślep	98	95	OR: 2,15 [0,64; 7,18]	-
	roczne			96,5	94,6	OR: 1,56 [0,55; 4,40]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	6 m-cy			93	88	OR: 1,85 [0,89; 3,84]	-
Ostre odrzucanie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu	6 m-cy			24,7	41,5	OR: 0,46 [0,29; 0,73] RD: -0,17 [0,27; -0,07]	6 [4; 15]
Ostre odrzucanie potwierdzone biopsją lub domniemane – wystąpienie w ciągu	6 m-cy			33,0	51,5	OR: 0,46 [0,30; 0,72] RD: -0,18 [-0,29; -0,08]	6 [4; 13]
Utrata przeszczepionego narządu w ciągu	roku			10,1	12,3	OR: 0,80 [0,41; 1,58]	-
Utrata przeszczepionego narządu z wykluczeniem zgonu biorcy – w ciągu	roku			3,5	4,6	OR: 0,75 [0,26; 2,23]	-

^a wg Tabel 79-86 (s. 179-184)

W zaślepionym badaniu RCT MacDonald 2001 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus** (+CsA+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej **placebo** (+CsA+GS) zaobserwowano statystycznie istotny **niższy odsetek pacjentów**, u których w **ciągu 6 miesięcy** wystąpiły następujące punkty końcowe: **ostre odrzucanie potwierdzone biopsją, ostre odrzucanie potwierdzone biopsją lub domniemane**.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w przypadku punktów końcowych: przeżycie pacjentów 6-miesięczne i roczne, przeżycie przeszczepionego narządu w ciągu 6 miesięcy, utrata przeszczepionego narządu w ciągu roku, utrata przeszczepionego narządu z wykluczeniem zgonu biorcy w ciągu roku (Tab. 16)

SYROLIMUS VS AZATIOPRYNA

Tabela 17. Efektywność kliniczna schematów trójlekowych z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami (GS) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs azatiopryna (AZA) (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy		Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT
				SRL	AZA		
				+ CSA + GS			
Przeżycie pacjentów	roczne	Machado 2004	RCT otwarte	97	97	OR: 1,00 [0,06; 16,55]	-

Punkt końcowy		Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT
				SRL	AZA		
				+ CSA + GS			
Przeżycie przeszczepionego narządu	roczne	Kahan 2000	RCT zaślep	94,3	94,4	OR: 0,99 [0,43; 2,30]	-
		Machado 2004	RCT otwarte	94,3	94,3	OR: 1,00 [0,13; 7,53]	-
		Wyniki metaanalizy				OR: 0,99 [0,46; 2,16]	-
Ostre odrzucanie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu	6 m-cy	Kahan 2000	RCT zaślep	16,9	29,8	OR: 0,48 [0,30; 0,76] RD: -0,13 [-0,21; -0,05]	8 [5; 20]
		Machado 2004	RCT otwarte	8,6	14,3	OR: 0,56 [0,12; 2,56] RD: -0,06 [-0,21; 0,09]	-
		Wyniki metaanalizy				OR: 0,49 [0,31; 0,75] RD: -0,12 [-0,19; -0,04]	9 [6; 25]
	roku	Kahan 2000	RCT zaślep	21,8	31,1	OR: 0,62 [0,40; 0,96] RD: -0,09 [-0,18; -0,01]	12 [6; 100]
		Machado 2004	RCT otwarte	11,4	14,3	OR: 0,77 [0,19; 3,16] RD: -0,03 [-0,19; 0,13]	-
		Wyniki metaanalizy				OR: 0,63 [0,42; 0,96] RD: -0,08 [-0,16; -0,01]	13 [7; 100]
Utrata przeszczepionego narządu w ciągu	6 m-cy	Machado 2004	RCT otwarte	0	2,9	OR: 0,14 [0,00; 6,82]	-
	roku	Kahan 2000	RCT zaślep	5,6	5,6	OR: 1,01 [0,44; 2,34]	-
		Machado 2004	RCT otwarte	2,9	2,9	OR: 1,00 [0,06; 16,65]	-
		Wyniki metaanalizy				OR: 1,01 [0,45; 2,25]	-
Niepowodzenie leczenia w ciągu	6 m-cy	Kahan 2000	RCT zaślep	18,7	32,3	OR: 0,48 [0,31; 0,75] RD: -0,14 [-0,22; -0,05]	8 [5; 20]
		Machado 2004	RCT otwarte	11,4	20,0	OR: 0,52 [0,14; 1,95] RD: -0,09 [-0,26; 0,08]	-
		Wyniki metaanalizy				OR: 0,48 [0,32; 0,74] RD: -0,13 [-0,21; -0,05]	8 [5;20]
	roku	Kahan 2000	RCT zaślep	26,4	33,5	OR: 0,71 [0,47; 1,08]	-
		Machado 2004	RCT otwarte	14,3	20,0	OR: 0,67 [0,19; 2,35]	-
		Wyniki metaanalizy				OR: 0,71 [0,47; 1,05]	-
Zgony w ciągu	6 m-cy	Machado 2004	RCT otwarte	2,9	2,9	OR: 1,00 [0,06; 16,65]	-
	roku	Kahan 2000	RCT zaślep	2,8	1,9	OR: 1,53 [0,40; 5,84]	-
		Machado 2004	RCT otwarte	2,9	2,9	OR: 1,00 [0,06; 16,65]	-
		Wyniki metaanalizy				OR: 1,42 [0,43; 4,72]	-

^awg Tabel 41-65 i Rys. 4-13 (s. 148-167)

Według metaanalizy badań Kahan 2000 i Machado 2004 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus** (+CsA+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej **azatioprynę** (+CsA+GS) wykazano statystycznie istotny **niższy odsetek pacjentów**, u których wystąpiły następujące punkty końcowe: **ostre odrzucanie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu 6 miesięcy, wystąpienie w ciągu roku,**

niepowodzenie leczenia w ciągu roku. W odniesieniu do wyników poszczególnych badań różnice dla powyższych punktów końcowych były istotne statystycznie w zaślepionym badaniu RCT Kahan 2000, natomiast nie osiągnęły istotności statystycznej w otwartym badaniu RCT Machado 2004.

W badaniach Kahan 2000 i Machado 2004 nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic, nie wykazały jej też wyniki metaanalizy, w przypadku punktów końcowych: roczne przeżycie pacjentów, roczne przeżycie przeszczepionego narządu, utrata przeszczepionego narządu w ciągu 6 miesięcy i w ciągu roku, niepowodzenie leczenia w ciągu roku, zgony w ciągu 6 miesięcy i w ciągu roku (Tabela 17).

SYROLIMUS VS MYKOFENOLAN MOFETILU

Tabela 18. 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^a).

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	OR: 0,78 [0,70; 0,88] RD: -0,04 [-0,05; -0,02]	25 [20; 50]
		Meier-Kriesche 2005	rejestr	82,2	85,3	OR: 0,80 [0,70; 0,90] RD: -0,03 [-0,05; -0,01]	34 [20; 100]
	4-letnie	Meier-Kriesche 2004	rejestr	74,6	79,3	OR: 0,77 [0,69; 0,85] RD: -0,05 [-0,07; -0,03]	20 [15; 34]
Przeżycie przeszczepionego narządu z wykluczeniem zgonu biorcy	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 odrzucenie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu roku	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]

^awg 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 biorcy w ciągu 3 i 4 lat.** Ponadto zaobserwowano **wyższy odsetek pacjentów**, u których w **ciągu roku** wystąpiło: **ostre odrzucenie 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 18).

Tabela 19. 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^a).

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]	-
	3-letnie	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]
		Ciancio 2006	RCT otwarte	82	88	OR: 0,62 [0,20; 1,90]	-
3-letnie	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]	
	roczne	Meier-Kriesche 2005	rejestr	100	98	OR: 3,06 [0,12; 76,95]	-
3-letnie		Meier-Kriesche 2005	rejestr	87,4	92,0	OR: 0,60 [0,54; 0,67] RD: -0,05 [-0,06; -0,03]	20 [17; 34]
Ostre odrzucenie 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	OR: 3,16 [1,03; 9,69] RD: 0,16 [0,01; 0,31]	7 [4; 100]	
Ostre odrzucenie 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]	-

^awg 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 biorcy.

Otwarte badania RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia ostrego odrzuceniu 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 odrzuceniem** (Ciancio 2006).

W badaniu obserwacyjnym Meier-Kriesche 2005 (rejestr) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu ostrego odrzucenia 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 odrzucenie 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 19).

Tabela 20. Efektywność kliniczna schematów dwulekowych z cyklosporyną (CsA) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetilu (MMF) (wg analizy klinicznej producenta^a).

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 odrzucenie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu	roku	Anil Kumar 2008		8	18	OR: 0,40 [0,11; 1,38]	-

^a 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 odrzucenia potwierdzone biopsją (Tabela 20).

Tabela 21. Efektywność kliniczna schematów dwulekowych z takrolimusem (TAC) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetilu (MMF) (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
			SRL	MMF		
			+ TAC			
Przeżycie pacjentów	roczne	Anil Kumar 2005	97	95	OR: 2,06 [0,37; 11,58]	-
	2-letnie		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	94	93	OR: 1,27 [0,33; 4,92]	-
	2-letnie		90	90	OR: 1,00 [0,33; 3,00]	-
	3-letnie	Gallon 2006	84	98	OR: 0,12 [0,01; 1,02] RD: -0,14 [-0,27; -0,01]	8 [4; 100]
	5-letnie	Anil Kumar 2008	64	62	OR: 1,09 [0,48; 2,45]	-
Ostre odrzucenie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu	12 m-cy	Anil Kumar 2008	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]	-

^awg 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 odrzuceniem 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 21).

SYROLIMUS VS EVEROLIMUS

Tabela 22. Efektywność kliniczna schematów dwulekowych z cyklosporyną (CsA) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs ewerolimus (EVERL) (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	
			SRL	EVERL			
			+ CSA				
Ostre odrzucenie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu	3 m-cy	Kamar 2005	nierand retrospekt	27,8	33,3	OR: 0,77 [0,16; 3,74]	-

^awg Tabel 126-127, 226 (s. 213-214, 310),

W nierandomizowanym retrospektywnym badaniu Kamar 2005 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe z cyklosporyną (CsA) w grupie przyjmującej syrolimus (+CsA) w porównaniu do grupy przyjmującej ewerolimus (+CsA) **nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic** w odsetku pacjentów, u których w ciągu 3 miesięcy wystąpiło ostre odrzucenie potwierdzone biopsją (Tabela 22).

SYROLIMUS PO ODSTAWIENIU INHIBITORÓW KALCYNEURYNY

Tabela 23. Porównanie efektywności klinicznej schematów 2-lekowych i 3-lekowych u pacjentów po przeszczepieniu nerki: SRL + GS (po odstawieniu CsA) vs CNI + SRL + CsA (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	
			SRL (po odstaw. CsA)	SRL + CsA			
			+ GS				
Przeżycie pacjentów	6 m-cy	Baboolal 2003	RCT otwarte	100	100	RD 0,00 [-0,04; 0,04]	-
	roczne	(1)Gonwa 2002	RCT	96	96,9	OR 0,77 [0,17; 3,52]	-
		(2)Johnson 2001	otwarte	98,1	97,2	OR 1,51 [0,42; 5,44]	-
		Wynik metaanalizy (1+2)				OR 1,14 [0,44; 3,01]	-
		(3)Tedesco-Silva 2010	RCT otwarte	92,2	89,5	OR 1,38 [0,53; 3,57]	-
	Wynik metaanalizy (1+2+3)				OR 1,26 [0,64; 2,48]	-	
2-letnie	Oberbauer 2003	RCT otwarte	95,3	94,0	OR 1,32 [0,57; 3,08] RD 0,01 [-0,03; 0,06]	-	
Przeżycie pacjentów z wykluczeniem pacjentów utraconych	3-letnie	Kreis 2004	RCT otwarte	96,3	94,4	OR 1,53 [0,61; 3,82]	-
	4-letnie	Oberbauer 2005	RCT otwarte	95,3	92,1	OR 1,76 [0,79; 3,94]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	6 m-cy	Baboolal 2003	RCT otwarte	100	100	RD 0,00 [-0,04; 0,04]	-
	roczne	(1)Gonwa 2002	RCT	95	92,8	OR 1,48 [0,45; 4,83]	-
		(2)Johnson 2011		otwarte	97,2	95,8	OR 1,52 [0,53; 4,35] RD 0,014 [-0,021; 0,049]
		Wynik metaanalizy (1+2)				OR 1,50 [0,68; 3,30]	-
		(3)Tedesco-Silva 2010	RCT otwarte	88,2	87,6	OR 1,06 [0,46; 2,45]	-
	Wynik metaanalizy (1+2+3)				OR 1,28 [0,72; 2,26]	-	
	2-letnie	Oberbauer 2003	RCT otwarte	93,5	91,2	OR 1,39 [0,68; 2,85] RD 0,02 [-0,03; 0,07]	-
	3-letnie	Kreis 2004	RCT otwarte	91,2	85,1	OR 1,80 [0,99; 3,29]	-
4,5-letnie	Kreis 2004	RCT otwarte	89,8	81,4	OR 2,01 [1,15; 3,51] RD 0,08 [0,02; 0,15]	13 [7; 50]	
Przeżycie przeszczepionego narządu z wykluczeniem pacjentów zmarłych	roczne	Tedesco-Silva 2010	RCT otwarte	94,1	98,1	OR 0,31 [0,06; 1,58]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu z wykluczeniem pacjentów utraconych ^b	4-letnie	Oberbauer 2005	RCT otwarte	96,1	90,6	OR 2,65 [1,14; 6,17] RD 0,06 [0,01; 0,10]	17 [10; 100]

Punkt końcowy		Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	
				SRL (po odstaw. CsA)	SRL + CsA			
				+ GS				
Ostre odrzucenie potwierdzone biopsją – wystąpienie w ciągu	2 m-cy	Gonwa 2002	RCT	8,0	12,4	OR 0,62 [0,24; 1,58]	-	
	6 m-cy	Gonwa 2002	otwarte	18,0	15,5	OR 1,20 [0,57; 2,54]	-	
	roku	(1)Gonwa 2002	RCT	22,0	18,6	OR 1,24 [0,62; 2,49]	-	
		(2)Johnson 2001		otwarte	9,8	4,2	OR 2,48 [1,11; 5,54] RD 0,06 [0,01; 0,10]	17 [10; 100]
		Wynik metaanalizy (1+2)				OR 1,69 [1,00; 2,84] RD 0,05 [0,00; 0,10]	20 [10; 200]	
		(3)Tedesco-Silva 2010	RCT otwarte	22,5	14,3	OR 1,75 [0,85; 3,58]	-	
		Wynik metaanalizy (1+2+3)				OR 1,71 [1,12; 2,26] RD 0,06 [0,01; 0,10]	17 [10; 100]	
	2 lat	Oberbauer 2003	RCT otwarte	9,8	5,1	OR 2,01 [0,94; 4,27] RD 0,047 [-0,03; 0,096]	-	
	3 lat	Kreis 2004	RCT otwarte	10,2	5,6	OR 1,93 [0,93; 4,00]	-	
	4 lat	Oberbauer 2005	RCT otwarte	10,2	6,5	OR 1,64 [0,81; 3,29]	-	
Utrata przeszczepionego narządu w ciągu	roku	Gonwa 2002	RCT otwarte	5,0	7,2	OR 0,68 [0,21; 2,21]	-	
	3 lat	Kreis 2004	RCT otwarte	3,3	7,0	0,45 [0,18; 1,12]	-	
	4,5 roku	Kreis 2004	RCT otwarte	3,3	7,9	OR 0,39 [0,16; 0,97] RD -0,05 [-0,09; -0,00]	20 [12; 200]	
Utrata przeszczepionego narządu spowodowana	ostрым odrzucaniem	rok	Gonwa 2002	RCT otwarte	1,0	1,0	OR 0,97 [0,06; 15,72]	-
	zgonem biorcy ^c	rok	Gonwa 2002	RCT otwarte	4,0	3,1	OR 1,31 [0,28; 5,99]	-
	martwicą kanalików nerkowych	rok	Gonwa 2002	RCT otwarte	0,0	1,0	0,13 [0,00; 6,62]	-
	hemolitycznym zespołem mocznicowym	rok	Gonwa 2002	RCT otwarte	0,0	2,1	0,13 [0,01; 2,09]	-
Zgony w ciągu	roku	Tedesco-Silva 2010	RCT otwarte	7,8	10,5	OR 0,73 [0,28; 1,89]	-	
Zgon biorcy z funkcjonującym przeszczepionym narządem w ciągu	3 lat	Kreis 2004	RCT	3,7	4,7	OR 0,79 [0,31; 2,05]	-	
	4,5 roku	Kreis 2004	otwarte	4,2	6,5	OR 0,63 [0,27; 1,48]	-	

^a wg Tabel 140-180 (s. 224-255)

^b z uwzględnieniem zmarłych z funkcjonującą nerką

^c z funkcjonującym przeszczepionym narządem

W otwartych badaniach RCT u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus po odstawieniu CsA (+GS)** w porównaniu do grupy przyjmującej **syrolimus wraz z kontynuacją CsA (+GS) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów**, przeżyciu pacjentów z wykluczeniem pacjentów utraconych, **przeżyciu przeszczepionego narządu w okresie do 3 lat**, rocznym przeżyciem przeszczepionego narządu z wykluczeniem pacjentów zmarłych. Zaobserwowano natomiast statystycznie

istotny wyższy odsetek pacjentów z 4,5-letnim przeżyciem przeszczepionego narządu (Kreis 2004) oraz 4-letnim przeżyciem przeszczepionego narządu z wykluczeniem pacjentów utraconych (Oberbauer 2005).

W przypadku ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją jedynie dla rocznego okresu obserwacji w grupie przyjmującej syrolimus po odstawieniu CsA (+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej syrolimus wraz z kontynuacją CsA (+GS) odnotowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem (jedno z trzech badań - Johnson 2001 i wyniki metaanalizy). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu tego punktu końcowego w ciągu: 2 miesięcy, 6 miesięcy, 2 lat, 3 lat, 4 lat.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów u których wystąpiła utrata przeszczepionego narządu w ciągu roku (Gonwa 2002), 3 lat (Kresi 2004), natomiast w 4,5-letnim okresie obserwacji odnotowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z utratą przeszczepionego narządu w grupie przyjmującej syrolimus po odstawieniu CsA (+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej syrolimus wraz z kontynuacją CsA (+GS). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów u których wystąpił zgon w ciągu roku, zgon biorecy z funkcjonującym przeszczepionym narządem w ciągu 3 lat, 4,5 roku (Tabela 23).

Tabela 24. Porównanie efektywności klinicznej schematów 2-lekowych po odstawieniu TAC i 3-lekowych z TAC u pacjentów po przeszczepieniu nerki: SRL + GS (po odstawieniu TAC) vs CNI + SRL + TAC (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
			SRL (po odstaw. TAC)	SRL +TAC		
			+GS			
Przeżycie chorych	roczne	Grinyo 2004	95,4	95,3	OR 1,02 [0,14; 7,62]	-
	2 lata	Morales 2008	93,2	93,0	OR 1,02 [0,20; 5,38]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	roczne	Grinyo 2004	90,9	93,0	OR 0,75 [0,16; 3,57]	-
	2-letnie	Morales 2008	88,6	88,4	OR 1,03 [0,27; 3,83]	-
Wystąpienie ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją w ciągu roku	roku	Grinyo 2004	22,7	9,3	OR 2,87 [0,82; 9,98]	-

^awg Tabel 181-186 (s. 255-258)

W otwartych badaniach RCT u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej syrolimus po odstawieniu TAC (+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej syrolimus wraz z kontynuacją TAC (+GS) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku punktów końcowych: przeżycie chorych w ciągu jednego i dwóch lat, przeżycie przeszczepionego narządu w ciągu jednego i dwóch lat, wystąpienie ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją w ciągu roku (Tabela 24).

Tabela 25. Ocena skuteczności zmiany terapii immunosupresyjnej – SRL + GS (po odstawieniu CNI+MMF) vs CNI(zred.)+MMF+GS (wg analizy klinicznej producenta).

Punkt końcowy		Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]
				SRL (po odstaw. CNI+MMF)	CNI(zred.) +MMF	
				+ GS		
Przeżycie pacjentów	2-letnie	Stallone 2005	RCT otwarte	100	100	RD: 0,00 [-0,05; 0,05]
Przeżycie przeszczepionego narządu	2-letnie			97	84	OR: 6,29 [0,75; 52,80]

^a wg Tabel 218-220 (s. 291-292)

W otwartym badaniu RCT Stallone 2005 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 4-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus** po odstawieniu CNI+MMF (+GS) ze względu na przewlekłą dysfunkcję alloprzeszczepu nerki (CAD) w porównaniu do grupy przyjmującej **syrolimus wraz ze zredukowaną dawką CNI i MMF (+GS)** nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w przypadku 2-letniego przeżycia pacjentów i przeżycia przeszczepionego narządu (Tabela 25)

SYROLIMUS PO Odstawieniu INHIBITORÓW KALCYNEURYN - PORÓWNANIA POŚREDNIE

Tabela 26. Porównanie pośrednie efektywności klinicznej syrolimusu po odstawieniu CsA u pacjentów po przeszczepieniu nerki: SRL + GS (po odstawieniu CsA) vs CsA + AZA + GS (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy		Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]			OR [95%CI]	
				SRL (po odstaw. CsA)	SRL +CsA	AZA +CsA		
				+ GS				
Przeżycie pacjentów	roczne	(1)Gonwa 2002	RCT otwarte	96,0	96,9	-	0,77 [0,17; 3,52]	
		(2)Johnson 2001		98,1	97,2	-	1,51 [0,42;5,44]	
		Metaanaliza (1) i (2)		97,5	97,1	-	1,14 [0,44; 3,01]	
		(3)Machado 2004	RCT otwarte	-	97,1	97,1	1,00 [0,06; 16,65]	
		Porównanie pośrednie (1 vs 3)						0,77 [0,03; 18,80]
		Porównanie pośrednie (2 vs 3)						1,51 [0,07; 33,21]
		Porównanie pośrednie (metaanaliza 1+2 vs 3)						1,14 [0,06; 22,28]
Przeżycie przeszczepionego narządu	roczne	(1)Gonwa 2002	RCT otwarte	95,0	92,8	-	1,48 [0,45; 4,83]	
		(2)Johnson 2001		97,2	95,8	-	1,52 [0,53; 4,35]	
		Metaanaliza (1) i (2)		96,5	94,9	-	1,50 [0,68; 3,30]	
		(3)Mahado 2004	RCT otwarte	-	94,3	94,3	1,00 [0,13; 7,53]	
		(4)Kahan 2000		-	94,3	94,4	1,01 [0,44; 2,34]	
		Metaanaliza (3) i (4)		-	94,4	94,4	1,01 [0,46; 2,19]	
		Porównanie pośrednie (1 vs 3)						1,48 [0,14; 15,53]
		Porównanie pośrednie (1 vs 4)						1,47 [0,34; 6,26]
		Porównanie pośrednie (1 vs 3+4)						1,47 [0,35; 6,06]
		Porównanie pośrednie (2 vs 3)						1,52 [0,15; 14,95]
		Porównanie pośrednie (2 vs 4)						1,50 [0,39; 5,77]
		Porównanie pośrednie (2 vs metaanaliza 3+4)						1,50 [0,41; 5,58]
Porównanie pośrednie (metanaliza 1+2 vs metaanaliza 3+4)						1,49 [0,49; 4,51]		

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]			OR [95%CI]		
			SRL (po odstaw. CsA)	SRL +CsA	AZA +CsA			
			+ GS					
Wystąpienie ostrego odrzucenia przeszczepu potwierdzonego biopsją w ciągu:	6 m-cy	(1)Gonwa 2002	RCT otwarte	18,0	15,5	-	1,20 [0,57; 2,54]	
		(3)Mahado 2004		-	8,6	14,3	1,78 [0,39; 8,09]	
		(4)Kahan 2000		-	16,9	29,8	2,09 [1,32; 3,30]	
		Metaanaliza (3) i (4)		-	16,0	27,0	2,06 [1,33; 3,19]	
		Porównanie pośrednie (1 vs 3)						0,67 [0,12; 3,65]
		Porównanie pośrednie (1 vs 4)						0,57 [0,24; 1,38]
		Porównanie pośrednie (1 vs metaanaliza 3+4)						0,58 [0,25; 1,38]
	roku	(1)Gonwa 2002	RCT otwarte	22,0	18,6	-	1,24 [0,62; 2,49]	
		(2)Johnson 2001		9,8	4,2	-	2,48 [1,11; 5,54]	
		Metaanaliza (1) i (2)		13,6	8,6	-	1,69 [1,00; 2,84]	
		(3)Mahado 2004	RCT otwarte	-	11,4	14,3	1,29 [0,32; 5,28]	
		(4)Kahan 2000		-	21,8	31,1	1,61 [1,04; 2,50]	
		Metaanaliza (3) i (4)		-	20,7	28,1	1,58 [1,04; 2,40]	
		Porównanie pośrednie (1 vs 3)						0,96 [0,20; 4,60]
		Porównanie pośrednie (1 vs 4)						0,77 [0,34; 1,75]
		Porównanie pośrednie (1 vs metaanaliza 3+4)						0,78 [0,35; 1,77]
		Porównanie pośrednie (2 vs 3)						1,92 [0,38; 9,67]
		Porównanie pośrednie (2 vs 4)						1,54 [0,62; 3,85]
		Porównanie pośrednie (2 vs metaanaliza 3+4)						1,57 [0,63; 3,88]
		Porównanie pośrednie (metaanaliza 1+2 vs metaanaliza 3+4)						1,07 [0,55; 2,09]
Utrata przeszczepionego narządu w ciągu:	6 m-cy	(1)Gonwa 2002	RCT otwarte	5,0	7,2	-	0,68 [0,21; 2,21]	
		(3)Mahado 2004		-	2,9	2,9	1,00 [0,06; 16,65]	
		(4)Kahan 2000		-	5,6	5,6	0,99 [0,43; 2,30]	
		Metaanaliza (3) i (4)		-	5,3	5,1	0,99 [0,44; 2,22]	
		Porównanie pośrednie (1 vs 3)						0,68 [0,03; 14,35]
		Porównanie pośrednie (1 vs 4)						0,69 [0,16; 2,91]
		Porównanie pośrednie (1 vs metaanaliza 3+4)						0,69 [0,16; 2,87]

^a wg Tabel 188-211 (s. 265-284)

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) wyniki porównania pośredniego grupy przyjmującej **syrolimus po odstawieniu CsA (+GS)** z grupą przyjmującą **azatioprynę z CsA (+GS)** nie wykazały statystycznie istotnych różnic w przypadku ocenianych punktów końcowych (Tabela 26).

Tabela 27. Porównanie pośrednie efektywności klinicznej syrolimusu po odstawieniu TAC u pacjentów po przeszczepieniu nerki: SRL+GS po odstawieniu TAC vs MMF + TAC + GS (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]			OR [95%CI]	
			SRL (po odst. TAC)	SRL +TAC	MMF + TAC		
			+GS				
Przeżycie pacjentów	roczne	RCT otwarte	(1)Grinyo 2004	95,4	95,3	-	1,02 [0,14; 7,62]
			(2)Sampaio 2008	-	98,0	94,0	0,32 [0,03; 3,18]
			Porównanie pośrednie (1 vs 2)				

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]			OR [95%CI]		
			SRL (po odst. TAC)	SRL +TAC	MMF + TAC			
			+GS					
Przeżycie przeszczepionego narządu	roczne	(1)Grinyo 2004	RCT	90,9	93,0	-	0,75 [0,16; 3,57]	
		(2)Sampaio 2008	otwarte	-	98,0	92,0	0,23 [0,03; 2,18]	
		(3)Mendez 2005		-	90,8	93,8	1,52 [0,69; 3,34]	
		Metaanaliza (2) i (3)			-	92,3	93,4	1,16 [0,57; 2,37]
		Porównanie pośrednie (1 vs 2)						3,26 [0,23; 45,98]
		Porównanie pośrednie (1 vs 3)						0,49 [0,09; 2,81]
		Porównanie pośrednie (1 vs metaanaliza 2+3)						0,65 [0,12; 3,57]
Wystąpienie ostrego odrzucenia potwierdzonego biopsją w ciągu	roku	(1)Grinyo 2004	RCT	22,7	9,3	-	2,87 [0,82; 9,98]	
		(2)Sampaio 2008	otwarte	-	14,0	12,0	0,84 [0,26; 2,70]	
		Porównanie pośrednie (1 vs 2)						3,42 [0,62; 18,93]

^a wg Tabel 212-217 (s. 286-290)

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) wyniki porównania pośredniego grupy przyjmującej **syrolimus po odstawieniu TAC (+GS)** z grupą przyjmującą **mykofenolan mofetilu wraz TAC (+GS)** nie wykazały statystycznie istotnych różnic w przypadku ocenianych punktów końcowych (Tabela 27).

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

W prospektywnym otwartym badaniu RCT – CONVERT (Scheno 2009) obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących CsA lub TAC, którzy następnie zostali zrandomizowani do kontynuowania CNI (n=275) lub konwersji na SRL (n=555) nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami w częstości ostrego odrzucenia przeszczepu, przeżyciu przeszczepu i przeżyciu pacjentów, natomiast zaobserwowano poprawę funkcji nerek w grupie przyjmującej SRL.

W prospektywnym, otwartym wielośrodkowym badaniu RCT – CONCEPT (Lebranchu 2009) obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy początkowo otrzymywali indukcyjną CsA+MMF+GS, a następnie po 3 miesiącach zostali zrandomizowani do grup: SRL+MMF+GS (n=95) lub CsA+MMF+GS (n=97) nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w przeżyciu pacjentów, przeżyciu przeszczepu, ostrym odrzuceniu przeszczepu, natomiast zaobserwowano poprawę funkcji nerek w grupie SRL+MMF+GS.

W otwartym wielośrodkowym badaniu RCT - ORION (Flechner 2011) obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki: SRL+TAC – odstawienie TAC w 13-tym tygodniu (n=152), SRL+MMF (n=152), TAC+MMF (n=139), w grupie SRL+MMF w 2-letnim okresie obserwacji odnotowano większy odsetek epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu potwierdzonego biopsją w porównaniu do grupy TAC+MMF, nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic w przeżyciu pacjentów i przeżyciu przeszczepu. Według autorów badania schematy immunosupresji oparte na SRL nie poprawiają wyników transplantacji nerki.

Zalecenia PTT 2010:

Największym randomizowanym badaniem przeprowadzonym w ostatnim okresie u biorców przeszczepu nerki było badanie SYMPHONY (Ekberg 2007). Celem badania było ograniczenie nefrotoksyczności CNI lub sirolimusa poprzez zredukowanie ich dawki z jednoczesnym stosowaniem indukcji daclizumabem, a w podstawowej immunosupresji MMF w dawce 2 g/dobę i GS. Pierwotnym punktem końcowym była wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR) mierzona wzorem Cockcroft-Gaulta a wtórnymi ostre odrzucanie i przeżycie przeszczepu. Stosowano pełną dawkę CsA (poziom 100–200 ng/ml), niską dawkę CsA (50–100 ng/ml), niską dawkę TAC (3–7ng/ml) lub niską dawkę SRL (4–8 ng/ml). Średni eGFR był wyższy w grupie TAC w porównaniu z innymi schematami (65,4 ml/min). Również w tej grupie obserwowano istotnie niższą częstość procesu ostrego odrzucania (12,3%) w porównaniu z standardową dawką CsA (25,8%), niską dawką CsA (24,0%) i niską dawką SRL (37,2%). Przeżycie przeszczepu nerkowego było istotnie wyższe w grupie z niską dawką TAC (94,2% vs niska CsA 93,1%, CsA 89,3%, Sir 89,3%).

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

SYROLIMUS VS PLACEBO

Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa schematów trójlekowych z cyklosporyną (CsA) i glikokortykosteroidami (GS) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs placebo (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Publikacja	SRL (+CsA + GS) vs placebo (+CsA+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Biegunka	12 m-cy MacDonald 2001	OR: 1,24 [0,66; 2,31]	-
Podwyższony poziom cholesterolu		OR: 2,32 [1,39; 3,90]; RD: 0,17 [0,07; 0,26]	NNH: 6 [4; 15]
Podwyższony poziom potasu		OR: 0,52 [0,29; 0,93]; RD: -0,09 [-0,18; -0,01]	NNT: 12 [6; 100]
Podwyższony poziom lipidów		OR: 2,46 [1,44; 4,22]; RD: 0,17 [0,08; 0,26]	NNH: 6 [4; 13]
Anemia		OR: 1,33 [0,70; 2,51]	-
Trombocytopenia		OR: 3,87 [1,31; 11,38]; RD: 0,08 [0,03; 0,13]	NNH: 13 [8; 34]
Bóle stawów		OR: 1,55 [0,80; 2,99]	-
Krwawienie z nosa		OR: 4,92 [1,04; 23,33]; RD: 0,03 [0,01; 0,06]	NNH: 34 [17; 100]
Opryszczka		OR: 1,27 [0,58; 2,78]	-
Wysypka		OR: 0,84 [0,29; 2,43]	-
Dowolne działania niepożądane		OR: 1,27 [0,40; 4,10]	-

^a wg Tabeli 352 (s. 486-487)

W zaślepionym badaniu RCT MacDonald 2001 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 **placebo** (+CsA+GS) zaobserwowano statystycznie istotne **częstsze** występowanie następujących **działań niepożądanych**: podwyższony poziom cholesterolu, podwyższony poziom lipidów, trombocytopenia, krwawienie z nosa; natomiast statystycznie istotne rzadsze wystąpienie podwyższonego poziomu potasu (Tabela 28).

SYROLIMUS VS AZATIOPRYNA

Tabela 29. Ocena bezpieczeństwa schematów trójlekowych z cyklosporyną (CsA) i glikokortykosteroidami (GS) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs azatiopryna (AZA) (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy		Publikacja	SRL (+CsA + GS) vs AZA (+CsA+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	
Trądzik	po 6 m-cach	Kahan 2000	OR: 2,62 [1,47; 4,64]; RD: 0,13 [0,06; 0,20]	NNH:8 [5; 17]	
	po 12 m-cach		OR: 2,77 [1,57; 4,91]; RD: 0,14 [0,07; 0,21]	NNH: 8 [5; 15]	
Biegunka	po 6 m-cach	Kahan 2000	OR: 4,19 [1,93; 9,07]; RD: 0,13 [0,07; 0,19]	NNH: 8 [6; 15]	
	po 12 m-cach		OR: 0,14 [0,07; 0,21]	-	
			Machado 2004	OR: 4,13 [0,79; 21,48]	-
		Kahan 2000; Machado 2004	OR: 1,72 [1,04; 2,86]; RD: 0,07 [0,01; 0,14]	NNH: 15 [8; 100]	
Krwawienie z nosa	po 6 m-cach	Kahan 2000	OR: 2,30 [0,48; 10,97]	-	
	po 12 m-cach		OR: 3,20 [0,70; 14,61]	-	
Bóle głowy	po 6 m-cach		OR: 2,14 [1,12; 4,11]; RD: 0,08 [0,02; 0,18]	NNH: 13 [8; 50]	
	po 12 m-cach		OR: 1,98 [1,09; 3,61]; RD: 0,08 [0,02; 0,15]	NNH: 13 [7; 50]	
Hirsutyzm	po 6 m-cach		OR: 2,73 [0,77; 9,64]	-	
	po 12 m-cach		OR: 1,61 [0,57; 4,57]	-	
Podwyższony poziom cholesterolu	po 6 m-cach		OR: 1,63 [1,03; 2,58]; RD: 0,09 [0,01; 0,17]	NNH: 12 [6; 100]	
	po 12 m-cach		OR: 1,58 [1,01; 2,45]; RD: 0,09 [0,01; 0,18]	NNH: 12 [6; 100]	
Podwyższony poziom potasu	po 6 m-cach		OR: 0,59 [0,35; 1,01]; RD: -0,07 [-0,14; 0,00]	-	
	po 12 m-cach		OR: 0,65 [0,39; 1,10]	-	
Nadciśnienie	po 6 m-cach		OR: 1,84 [1,17; 2,88]; RD: 0,12 [0,04; 0,21]	NNH: 9 [5; 25]	
	po 12 m-cach		OR: 2,03 [1,31; 3,15]; RD: 0,15 [0,06; 0,23]	NNH: 7 [5; 17]	
Podwyższony poziom lipidów	po 6 m-cach	Kahan 2000	OR: 1,91 [1,19; 3,08]; RD: 0,12 [0,04; 0,20]	NNH: 9 [5; 25]	
	po 12 m-cach		OR: 1,65 [1,06; 2,57]; RD: 0,10 [0,02; 0,19]	NNH: 10 [6; 50]	
			Machado 2004	OR: 4,56 [1,52; 13,73]; RD: 0,31 [0,11; 0,52]	NNH: 4 [2; 10]
		Kahan 2000; Machado 2004	OR: 2,41 [0,92; 6,31]	-	
Bezsennosc	po 6 m-cach	Kahan 2000	OR: 0,82 [0,44; 1,51]	-	
	po 12 m-cach		OR: 0,73 [0,40; 1,33]	-	
Leukopenia po 6 miesiącach	po 6 m-cach		OR: 0,44 [0,21; 0,91]; RD: -0,06 [-0,11; 0,00]	NNT: 17 [10; 200*]	
	po 12 m-cach		OR: 0,47 [0,24; 0,94]; RD: -0,06 [-0,12; 0,00]	NNT: 17 [9; 200*]	
			Machado 2004	OR: 0,12 [0,02; 0,73]; RD: -0,14 [-0,27; -0,02]	NNH: 7 [3; 50]
			Kahan 2000; Machado 2004	OR: 0,38 [0,20; 0,74]; RD: -0,07 [-0,12; -0,02]	NNT: 15 [9; 50]
Torbiel limfatyczna	po 6 m-cach		Kahan 2000	OR: 4,24 [1,62; 11,07]; RD: 0,09 [0,04; 0,14]	NNH: 12 [8; 25]
	po 12 m-cach			OR: 4,24 [1,62; 11,07]; RD: 0,09 [0,04; 0,14]	NNH: 12 [8; 25]
				Machado 2004	OR: 4,39 [0,46; 41,40]
			Kahan 2000; Machado 2004	OR: 4,26 [1,76; 10,31]	-
Anemia	po 12 m-cach		Machado 2004	OR: 0,63 [0,21; 1,89]	-
Trombocytopenia	po 6 m-cach		Kahan 2000	OR: 1,46 [0,68; 3,11]	-
	po 12 m-cach	OR: 1,49 [0,72; 3,08]		-	
			Machado 2004	OR: 7,39 [0,15; 372,38]	-
		Kahan 2000; Machado 2004	OR: 1,53 [0,78; 3,00]	-	
Bóle stawów	po 12 m-cach	Machado 2004	OR: 3,41 [0,64; 18,25]	-	
Zaburzenia żołądkowo-	po 12 m-cach	Machado 2004	OR: 3,19 [1,14; 8,93]; RD: 0,26 [0,04; 0,47]	NNH: 4 [3; 25]	

Punkt końcowy		Publikacja	SRL (+CsA + GS) vs AZA (+CsA+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
jelitowe				
Zaburzenie funkcjonowania przeszczepu	po 12 m-cach		OR: 2,84 [1,01; 7,98]; RD: 0,23 [0,01; 0,44]	NNH: 5 [3; 100]
Cukrzyca	po 12 m-cach		OR: 1,00 [0,13; 7,53]	-
Astenia	po 12 m-cach		OR: 1,00 [0,06; 16,65]	-
Skurcze	po 12 m-cach		OR: 3,55 [1,01; 12,55]; RD: 0,20 [0,01; 0,39]	NNH: 5 [3; 100]
Parestezja	po 12 m-cach		OR: 2,68 [0,74; 9,73]	-
Drżenie	po 12 m-cach		OR: 1,67 [0,61; 4,52]	-
Zaburzenia gojenia ran po operacji	po 12 m-cach		OR: 2,67 [0,92; 7,77]	-
Przerost dziąseł	po 12 m-cach		OR: 0,27 [0,07; 1,10]	-
Dowolne infekcje	po 12 m-cach		OR: 3,16 [0,76; 13,11]	-
Infekcje bakteryjne układu moczowego	po 12 m-cach	Kahan 2000	OR: 0,60 [0,38; 0,95]; RD: -0,09 [-0,17; -0,01]	NNT: 12 [6; 100]
	po 12 m-cach	Machado 2004	OR: 2,21 [0,51; 9,64]	-
	po 12 m-cach	Kahan 2000; Machado 2004	OR: 0,95 [0,28; 3,19]	-
Bakteryjne zapalenie płuc	po 12 m-cach	Kahan 2000	OR: 1,52 [0,40; 5,83]	-
		Machado 2004	OR: 0,49 [0,04; 5,61]	-
		Kahan 2000; Machado 2004	OR: 1,17 [0,38; 3,62]	-
Bakteryjne zakażenie ran	po 12 m-cach	Kahan 2000	OR: 1,22 [0,51; 2,88]	-
		Machado 2004	OR: 7,03 [0,80; 61,87]	-
		Kahan 2000; Machado 2004	OR: 2,19 [0,42; 11,28]	-
Ogólnoustrojowe zakażenie CMV	po 12 m-cach	Kahan 2000	OR: 0,55 [0,21; 1,42]	-
		Machado 2004	OR: 0,14 [0,00; 6,82]	-
		Kahan 2000; Machado 2004	OR: 0,49 [0,19; 1,28]	-
Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	po 12 m-cach	Kahan 2000	OR: 0,62 [0,24; 1,65]	-
		Machado 2004	OR: 0,31 [0,03; 3,17]	-
		Kahan 2000; Machado 2004	OR: 0,55 [0,23; 1,34]	-
Zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>	po 12 m-cach	Kahan 2000	OR: 1,05 [0,41; 2,70]	-
		Machado 2004	OR: 1,60 [0,41; 6,26]	-
		Kahan 2000; Machado 2004	OR: 1,21 [0,56; 2,62]	-
Zakażenie parwowirusem	po 12 m-cach	Machado 2004	OR: 7,39 [0,15; 372,38]	-
Sepsa	po 12 m-cach		OR: 2,38 [0,95; 5,96]	-
Zapalenie płuc wywołane <i>Pneumocystis Carinii</i>	po 12 m-cach		OR: 4,80 [0,27; 86,28]	-
Zakażenie tkanek prze CMV	po 12 m-cach	Kahan 2000	OR: 0,85 [0,14; 5,12]	-
Chłoniaki	po 12 m-cach		OR: 0,56 [0,04; 9,08]	-
Inne choroby nowotworowe	po 12 m-cach		OR: 0,14 [0,02; 1,25]	-

^a wg Tabeli 350 (s. 475-483)

* w związku z zaokrągleniem wartości do części setnych, w przypadkach gdy jedna z granic przedziału ufności RD wynosi 0,00 lub -0,00 przyjmowano, iż wartość ta równa się odpowiednio 0,005 lub -0,005, przez co górna granica przedziału ufności parametru NNH/NNT jest większa od 200.

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 **azatioprynę** (+CsA+GS) zaobserwowano statystycznie istotne częstsze występowanie następujących działań niepożądanych: w badaniu Kahan 2000 (RCT zaślepienie) - trądzik, bóle głowy, podwyższony poziom cholesterolu, nadciśnienie, podwyższony poziom lipidów; w badaniu Machado 2004 (RCT otwarte) - zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia funkcjonowania przeszczepu, skurcze.

W obu badaniach w grupie przyjmującej syrolimus odnotowano częstsze występowanie podwyższonego poziomu lipidów, rzadsze występowanie leukopenii.

Ponadto w badaniu Kahan 2000 w grupie przyjmującej syrolimus zaobserwowano częstsze występowanie torbieli limfatycznej i rzadsze występowanie infekcji bakteryjnych układu moczowego, częstsze występowanie biegunki w 6-miesięcznym okresie obserwacji, natomiast rzadsze w rocznym okresie obserwacji, podczas gdy w badaniu Machado 2004 różnice dla tych punktów końcowych nie były istotne statystycznie (Tabela 29).

SYROLIMUS VS MYKOFENOLAN MOFETILU

Tabela 30. 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^a).

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	OR: 3,33 [1,03; 10,78]; RD: 0,08 [0,01; 0,15]	NNH: 13 [7; 100]
Leukopenia po 6 m-cach	Gonwa 2003	OR: 0,48 [0,28; 0,83]; RD: -0,11 [-0,19;-0,03]	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]	-

Punkt końcowy	Publikacja	SRL (+TAC+GS) vs MMF (+TAC+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
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	Ciancio 2004b	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 Herpes zoster 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]	-
Ropień gruczołu krokowego po 12 m-cach		OR: 1,00 [0,06; 16,44]	-
Zapalenie wsierdzia 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	OR: 3,04 [1,75; 5,30]; RD: 0,17 [0,09; 0,25]	NNH: 6 [4; 12]
Podwyższony poziom trójglicerydów [> 200 mg/dl] po 12 m-cach		OR: 2,04 [1,34; 3,11]; RD: 0,18 [0,07; 0,28]	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		OR: 3,18 [1,80; 5,62]; RD: 0,17 [0,09; 0,25]	NNH: 6 [4; 12]

^a 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 30).

Tabela 31. Ocena bezpieczeństwa schematów dwulekowych z cyklosporyną (CsA) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetilu (MMF) (wg analizy klinicznej producenta^a).

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		OR=26,19 (1,49; 460,45); RD=0,20 (0,09; 0,31)	NNH=5 (4; 12)
Nowotwory w ciągu 8 lat		OR=0,19 (0,04; 0,93); RD=-0,14 (-0,26; -0,02)	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)	-

^a 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 31).

Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa schematów dwulekowych z takrolimusem (TAC) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetilu (MMF) (wg analizy klinicznej producenta^a).

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)	Anil Kumar 2008	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)		OR=0,12 (0,02; 0,74); RD=-0,10 (-0,19; -0,01)	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)		OR=4,42 (1,15; 16,97); RD=0,16 (0,03; 0,29)	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		OR=0,17 (0,03; 0,81); RD=-0,16 (-0,28; -0,04)	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	OR=8,51 (1,00; 72,36); RD=0,14 (0,02; 0,25)	NNH=8 (4; 50)	

^a 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 32).

PRZETWANIE TERAPII IMMUNOSUPRESYJNEJ – SCHEMATY Z CNI I GS

Tabela 33. Ocena danych odnoszących się do przerywania terapii immunosupresyjnej dla porównania analizowanych schematów z CNI i GS w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki (wg analizy klinicznej producenta³⁾.

Punkt końcowy	Publikacja	Liczba chorych w grupie:								OR/RD [95%CI]	NNH
		SRL	AZA	SRL	PLB	SRL	MMF	SRL	MMF		
		+ CSA + GS	+ CSA + GS	+ CSA + GS	+ TAC + GS						
Przerwanie terapii w ciągu 6 m-cy	Kahan 2000	284	161	-	-	-	-	-	-	OR=0,51 (0,34; 0,76);RD=-0,16 (-0,26; -0,07)	NNH=7 (4; 57)
	MacDonald 2001	-	-	227	130	-	-	-	-	OR=0,64 (0,41; 1,00);RD=-0,11 (-0,21; -0,00)	NNT=10 (5; 200)
Przerwanie terapii w ciągu 12 m-cy	Machado 2004	35	35	-	-	-	-	-	-	OR=2,21 (0,51; 9,64)	-
Przerwanie terapii w ciągu 6 m-cy w wyniku niedostatecznej skuteczności	Kahan 2000	284	161	-	-	-	-	-	-	OR=0,51 (0,30; 0,86);RD=-0,09 (-0,16; -0,02)	NNH=12 (7; 50)
	MacDonald 2001	-	-	227	130	-	-	-	-	OR=0,49 (0,28; 0,88);RD=-0,10 (-0,18; -0,01)	NNT=10 (6; 100)
Przerwanie terapii w ciągu 6 m-cy w wyniku działań niepożądanych	Kahan 2000	284	161	-	-	-	-	-	-	OR=0,70 (0,34; 1,41)	-
	MacDonald 2001	-	-	227	130	-	-	-	-	OR=1,00 (0,41; 2,46)	-
Przerwanie terapii w ciągu 6 m-cy w wyniku innych medycznych przyczyn	Kahan 2000	284	161	-	-	-	-	-	-	OR=0,90 (0,40; 2,04)	-
	MacDonald 2001	-	-	227	130	-	-	-	-	OR=1,01 (0,50; 2,08)	-
Przerwanie terapii w ciągu 6 m-cy na żądanie chorego	Kahan 2000	284	161	-	-	-	-	-	-	OR=0,94 (0,34; 2,64)	-
	MacDonald 2001	-	-	227	130	-	-	-	-	OR=0,62 (0,25; 1,57)	-
Przerwanie terapii w ciągu 6 m-cy w wyniku naruszenia protokołu	Kahan 2000	284	161	-	-	-	-	-	-	OR=1,58 (0,50; 5,05)	-
	MacDonald 2001	-	-	227	130	-	-	-	-	OR=0,57 (0,04; 9,20)	-
Przerwanie terapii w ciągu 6 m-cy w wyniku innych nie medycznych przyczyn	Kahan 2000	284	161	-	-	-	-	-	-	OR=0,28 (0,03; 3,12)	-
	MacDonald 2001	-	-	227	130	-	-	-	-	OR=4,88 (0,63; 37,76)	-
Przerwanie terapii w ciągu 6 m-cy w wyniku utraty w czasie okresu obserwacji	Kahan 2000	284	161	-	-	-	-	-	-	OR=0,57 (0,04; 9,10)	-
Przerwanie terapii w ciągu 6 m-cy w wyniku nieodpowiednich parametrów laboratoryjnych		284	161	-	-	-	-	-	-	OR=0,40 (0,16; 1,00); RD=-0,04 (-0,08; 0,00)	-
Przerwanie podawania SRL/AZA z powodu działań niepożądanych w ciągu 12 m-cy	Machado 2004	35	35	-	-	-	-	-	-	OR=2,13 (0,36; 12,46)	-
Przerwanie podawania CsA z powodu działań niepożąd. w ciągu 12 m-cy		35	35	-	-	-	-	-	-	OR=2,06 (0,18; 23,83)	-
Przerwanie terapii badanym schematem w ciągu 6 m-cy	Meier-Kriesche 2005	-	-	-	-	1 869	12 515	1 869	12 515	OR = 1,03 (0,93; 1,15) OR = 2,24 (2,07; 2,42); RD=0,14 (0,13;0,16)	NNH=8 (7; 8)

Punkt końcowy	Publikacja	Liczba chorych w grupie:								OR/RD [95%CI]	NNH
		SRL	AZA	SRL	PLB	SRL	MMF	SRL	MMF		
		+ CSA + GS	+ CSA + GS	+ CSA + GS	+ TAC + GS						
Przerwanie terapii badanym schematem w ciągu 12 m-cy		-	-	-	-	1 869	12 515	1 869	12 515	OR = 1,14 (1,04; 1,26); RD=0,03 (0,01; 0,06) OR = 2,37 (2,20; 2,54); RD=0,19 (0,18;0,21)	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	OR = 1,40 (1,27; 1,54); RD=0,08 (0,06; 0,11) OR = 2,36 (2,19; 2,53); RD=0,21 (0,19;0,23)	NNH=13 (10; 17) NNH=5 (5; 6)
Przerwanie podawania TAC w ciągu 6 m-cy	Gonwa 2003	-	-	-	-	-	-	185	176	OR=2,76 (1,13; 6,75); RD=0,06 (0,01; 0,12)	NNH=17 (9; 100)
Przerwanie podawania SRL/MMF w ciągu 6 m-cy		-	-	-	-	-	-	185	176	OR=2,21 (1,22; 3,99); RD=0,10 (0,03; 0,18)	NNH=10 (6; 34)
Trwale przerwanie stosowania badanego schematu immunosupresji w ciągu 12 m-cy	Mendez 2005	-	-	-	-	-	-	185	176	OR=2,08 (1,22; 3,53); RD=0,12 (0,03; 0,20)	NNH=9 (5; 34)
Zmiana terapii immunosupresyjnej w ciągu 12 m-cy	Ciancio 2004b	-	-	-	-	-	-	50	50	OR=7,05 (2,19; 22,72); RD=0,30 (0,15; 0,45)	NNH=4 (3; 7)
Zmiana schematu na inny badany w ciągu 12 m-cy		-	-	-	-	-	-	50	50	OR=8,22 (1,59; 42,47); RD=0,12 (0,02; 0,22)	NNH=9 (5; 50)
Zmiana schematu na inny niż badane w ciągu 12 m-cy		-	-	-	-	-	-	50	50	OR=4,04 (1,22; 13,43); RD=0,18 (0,04; 0,32)	NNH=6 (4; 25)
Zmiana terapii immunosupresyjnej w ciągu 12 m-cy	Ciancio 2006	-	-	-	-	-	-	50	50	OR=7,37 (1,99; 27,32);RD=0,26 (0,11; 0,41)	NNH=4 (3; 10)
Wykluczenie chorych z badania w ciągu 12 m-cy	Sampaio 2008	-	-	-	-	-	-	50	50	OR=3,63 (1,08; 12,18); RD=0,16 (0,02; 0,30)	NNH=7 (4; 50)
Zmiana lub przerwanie terapii immunosupresyjnej w ciągu 36 m-cy	Ciancio 2006	-	-	-	-	-	-	50	50	OR=6,68 (2,61; 17,10); RD=0,40 (0,23; 0,57)	NNH=3 (2; 5)

^a 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 przyjmującą 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 33).

SYROLIMUS VS EVEROLIMUS

Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa schematów dwulekowych z cyklosporyną (CsA) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs ewerolimus (EVERL) (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Publikacja	SRL (+CsA) vs EVERL (+CsA) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
Zakażenie CMV	Kamar 2005	OR=0,08 (0,00; 1,34)	-
Nadciśnienie		OR=2,67 (0,37; 19,06)	-

^awg Tabeli 360 (s. 505)

W nierandomizowanym retrospektywnym badaniu Kamar 2005 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe z cyklosporyną (CsA) w grupie przyjmującej **syrolimus (+CsA)** w porównaniu do grupy przyjmującej **ewerolimus (+CsA)** **nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic** w częstości zakażenia CMV i występowania nadciśnienia (Tabela 34).

SYROLIMUS PO Odstawieniu INHIBITORÓW KALCYNEURYN

Tabela 35. Ocena bezpieczeństwa schematów 2-lekowych i 3-lekowych u pacjentów po przeszczepieniu nerki: SRL + GS (po odstawieniu CsA) vs CNI + SRL + CsA (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Publikacja	SRL po odstaw. CsA (+GS) vs SRL+CsA (+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]	
Nadciśnienie	po 6 m-cach	Baboolal 2003	OR=0,53 (0,21; 1,32)	-
	po 12 m-cach	Johnson 2001	OR=0,39 (0,20; 0,73); RD=-0,09 (-0,15; -0,03)	NNT=12 (7;34)
		Tedesco-Silva 2010	OR=0,61 (0,31; 1,20)	-
		Gonwa 2002	Częściej w grupie CsA + SRL + GS	-
		Johnson 2001, Tedesco-Silva 2010	OR = 0,47 (0,30; 0,75); RD = -0,09 (-0,14;-0,04)	NNH=12 (8;25)
	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=0,36 (0,20; 0,63); RD=-0,13 (-0,19; -0,06)	NNT=8 (6;17)
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=0,36 (0,21; 0,61); RD=-0,14 (-0,21; -0,07)	NNT=8 (5;15)
po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=0,42 (0,25; 0,68); RD=-0,13 (-0,21; -0,06)	NNT=8 (5;17)	
Hipercholesterolemia	po 6 m-cach	Baboolal 2003	OR=0,49 (0,17; 1,39)	-
	po 12 m-cach	Gonwa 2002	OR=1,08 (0,61; 1,91)	-
	po 6 m-cach	Baboolal 2003	OR=0,20 (0,02; 1,74)	-
	po 12 m-cach	Gonwa 2002	OR=1,36 (0,76; 2,43)	-
Anemia	po 6 m-cach	Baboolal 2003	OR=0,80 (0,32; 1,99)	-
	po 12 m-cach	Tedesco-Silva 2010	OR=1,27 (0,68; 2,37)	-
Trombocytopenia	po 6 m-cach	Baboolal 2003	OR=1,08 (0,25; 4,62)	-
	po 12 m-cach	Johnson 2001	OR=2,80 (1,21; 6,47); RD=0,06 (0,01; 0,11)	NNH=17(10;100)
		Tedesco-Silva 2010	OR=1,03 (0,35; 3,05)	-
		Gonwa 2002	Częściej w grupie SRL + GS	-
		Johnson 2001, Tedesco-Silva 2010	OR = 1,81 (0,68; 4,78)	-
	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=2,82 (1,32; 6,00); RD=0,07 (0,02; 0,13)	NNH=15 (8;50)
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=2,33 (1,14; 4,74); RD=0,07 (0,01; 0,12)	NNH=15(9;100)
po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=3,87 (1,72; 8,71); RD=0,09 (0,04; 0,14)	NNH=12 (8;25)	
Hiperkalemia	po 6 m-cach	Baboolal 2003	OR=4,30 (0,84; 22,03)	-
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=0,13 (0,03; 0,66); RD=-0,03 (-0,05; -0,00)	NNT=34(20;200*)
Obrzęki kończyn dolnych	po 6 m-cach	Baboolal 2003	OR=1,53 (0,61; 3,81)	-
Artralgia		Baboolal 2003	OR=0,46 (0,15; 1,36)	-
Torbiel limfatyczna		Baboolal 2003	OR=1,60 (0,47; 5,50)	-
Krwawienia z rany		Baboolal 2003	OR=7,94 (0,16; 400,89)	-
Rozejście się brzegów		Baboolal 2003	OR=0,14 (0,00; 7,31)	-

Punkt końcowy		Publikacja	SRL po odstaw. CsA (+GS) vs SRL+CsA (+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
rany		Tedesco-Silva 2010	OR=0,44 (0,17; 1,13)	-
Wzrost ilości wydzieliny z rany		Baboolal 2003	OR=2,91 (0,53; 15,87)	-
Zakażenia rany		Baboolal 2003	OR=2,91 (0,53; 15,87)	-
Zakażenia dolnych dróg oddechowych		Baboolal 2003	OR=1,08 (0,25; 4,62)	-
Zakażenia dróg moczowych		Baboolal 2003	OR=0,81 (0,33; 1,99)	-
Odmiedniczkowe zapalenie nerek		Baboolal 2003	OR=3,38 (0,34; 33,89)	-
Zapalenie płuc wywołane Pneumocystis Carinii		Baboolal 2003	OR=0,14 (0,00; 7,31)	-
Kandydoza jamy ustnej		Baboolal 2003	OR=1,07 (0,14; 8,00)	-
Kandydoza	po 12 m-cach	Johnson 2001	OR=0,71 (0,22; 2,26)	-
Zapalenie jamy ustnej	po 6 m-cach	Baboolal 2003	OR=0,14 (0,00; 7,31)	-
Wrzód jamy ustnej	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=3,06 (0,61; 15,32)	-
		Oberbauer 2005	OR=7,39 (0,15; 372,38)	-
Zakażenie wirusem Herpes simplex	po 6 m-cach	Baboolal 2003	OR=8,13 (0,50; 132,36)	-
	po 12 m-cach	Johnson 2001	OR=1,32 (0,57; 3,08)	-
		Tedesco-Silva 2010	OR=1,29 (0,61; 2,71)	-
		Johnson 2001, Tedesco-Silva 2010	OR = 0,80 (0,31; 2,06)	-
Zakażenie wirusem Herpes zoster	po 6 m-cach	Baboolal 2003	OR=0,14 (0,00; 7,31)	-
	po 12 m-cach	Johnson 2001	OR=0,09 (0,01; 0,68); RD=-0,05 (-0,08; -0,02)	NNT=20 (13;50)
	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=0,07 (0,01; 0,56); RD=-0,06 (-0,09; -0,02)	NNT=17 (12;50)
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=0,13 (0,03; 0,60); RD=-0,06 (-0,09; -0,02)	NNH=17 (12;50)
	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=0,13 (0,03; 0,55); RD=-0,06 (-0,10; -0,02)	NNT=17 (10;50)
Nieprawidłowe wyniki badań wątroby	po 6 m-cach	Baboolal 2003	OR=0,20 (0,02; 1,74)	-
Policytemia	po 12 m-cach	Gonwa 2002	Częściej w grupie SRL + GS	-
Ból brzucha		Tedesco-Silva 2010	OR=0,27 (0,08; 0,84); RD=-0,09 (-0,17; 0,02)	NNT=12 (6;50)
Afty w jamie ustnej		Tedesco-Silva 2010	OR=2,01 (1,04; 3,91); RD=0,12 (0,01; 0,24)	NNH=9 (5;100)
Afty	po 48 m-cach	Oberbauer2005	OR=1,15 (0,47; 2,83)	-
Obrzęki naczyń obwod	po 12 m-cach	Tedesco-Silva 2010	OR=0,86 (0,50; 1,50)	-
Dyslipidemia		Tedesco-Silva 2010	OR=1,01 (0,58; 1,75)	-
Hiperqlikemia		Tedesco-Silva 2010	OR=1,42 (0,57; 3,54)	-
Hiperlipidemia		Tedesco-Silva 2010	OR=0,76 (0,40; 1,43)	-
Cukrzyca		Johnson 2001	OR=1,30 (0,47; 3,55)	-
		Gonwa 2002	OR=1,60 (0,50; 5,07)	-
		Tedesco-Silva 2010	OR=1,03 (0,44; 2,42)	-
		Johnson 2001, Gonwa 2002, Tedesco-Silva 2010	OR = 1,24 (0,70; 2,17)	-
Trądzik		Tedesco-Silva 2010	OR=2,15 (1,16; 3,99); RD=0,15 (0,03; 0,27)	NNH=7 (4;34)
	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=2,14 (1,07; 4,28); RD=0,06 (0,01; 0,11)	NNH=17 (10;100)
Hirsutyzm	po 12 m-cach	Gonwa 2002	Częściej w grupie CsA + SRL + GS	-
		Tedesco-Silva 2010	OR=0,67 (0,18; 2,46)	-
Przepuklina blizny pooperacyjnej		Tedesco-Silva 2010	OR=0,85 (0,25; 2,88)	-
Torbielowatość nerek		Tedesco-Silva 2010	OR=1,39 (0,58; 3,32)	-
Proteinuria		Tedesco-Silva 2010	OR=1,22 (0,55; 2,71)	-

Punkt końcowy		Publikacja	SRL po odstaw. CsA (+GS) vs SRL+CsA (+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
Zakażenie CMV		Johnson 2001	OR=1,21 (0,36; 4,01)	-
		Tedesco-Silva 2010	OR=0,40 (0,08; 2,11)	-
		Johnson 2001, Tedesco-Silva 2010	OR= 0,80 (0,31; 2,06)	-
Zapalenie płuc		Johnson 2001	OR=1,72 (0,73; 4,01)	-
		Tedesco-Silva 2010	OR=0,19 (0,04; 0,89); RD=-0,08 (-0,14; -0,01)	NNT=13 (8;100)
		Johnson 2001, Tedesco-Silva 2010	OR = 0,63 (0,07; 5,52)	-
	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=2,33 (1,17; 4,63); RD=0,07 (0,01; 0,12)	NNH=15 (9;100)
Nowotwory	po 12 m-cach	Gonwa 2002	OR=7,39 (1,03; 53,30)	-
Nowotwór skóry		Johnson 2001	OR=0,13 (0,02; 0,95); RD=-0,02 (-0,04; 0,00)	NNT=50(25;200*)
Inny nowotwór		Johnson 2001	OR=0,50 (0,04; 5,53)	-
		Johnson 2001, Gonwa 2002**	OR = 0,82 (0,25; 2,70)	-
Nowotwór skóry	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=0,44 (0,15; 1,29)	-
	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=0,33 (0,13; 0,87); RD=-0,05 (-0,09; -0,01)	NNT=20 (12;100)
Białaczka	po 12 m-cach	Johnson 2001	OR=1,00 (0,06; 16,09)	-
Inny nowotwór	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=0,33 (0,03; 3,20)	-
		Oberbauer 2003	OR=0,42 (0,11; 0,65)	-
Obrzęk	po 12 m-cach	Gonwa 2002	Częściej w grupie CsA + SRL + GS	-
	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=0,31 (0,12; 0,81); RD=-0,06 (-0,10; -0,01)	NNT=17 (10;100)
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=0,38 (0,17; 0,85); RD=-0,06 (-0,11; -0,0)	NNT=17 (10;100)
Hiperwolemia	po 12 m-cach	Gonwa 2002	Częściej w grupie CsA + SRL + GS	-
Hipomagnezemia		Gonwa 2002	Częściej w grupie CsA + SRL + GS	-
Podwyższony poziom kreatyniny			Johnson 2001	OR=0,63 (0,38; 1,03)
		Gonwa 2002	Częściej w grupie CsA + SRL + GS	-
	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=0,53 (0,34; 0,84); RD=-0,11 (-0,19; -0,03)	NNT=10 (6;34)
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=0,48 (0,31; 0,74); RD=-0,14 (-0,22; -0,06)	NNT=8 (5;17)
	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=0,46 (0,30; 0,71); RD=-0,15 (-0,24; -0,07)	NNT=7 (5;15)
Migotanie przedsionków	po 12 m-cach	Gonwa 2002	Częściej w grupie SRL + GS	-
Biegunka		Gonwa 2002	Częściej w grupie SRL + GS	-
Hipokalemia		Gonwa 2002	Częściej w grupie SRL + GS	-
Duszności		Gonwa 2002	Częściej w grupie CsA + SRL + GS	-
Nefrotoksyczność wywołana CsA			Johnson 2001	OR=0,32 (0,11; 0,89); RD=-0,05 (-0,09; -0,01)
	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=0,30 (0,12; 0,76); RD=-0,06 (-0,10; -0,02)	NNT=17 (10;50)
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=0,25 (0,10; 0,63); RD=-0,07 (-0,12; -0,03)	NNT=15 (9;34)
	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=0,27 (0,11; 0,64); RD=-0,08 (-0,13; -0,03)	NNT=13 (8;34)
Podwyższony poziom kwasu moczowego we krwi	po 12 m-cach	Johnson 2001	OR=0,36 (0,15; 0,82); RD=-0,06 (-0,11; -0,01)	NNT=17 (10;100)
	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=0,35 (0,18; 0,70); RD=-0,09 (-0,14; -0,03)	NNT=12 (8;34)
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=0,40 (0,21; 0,75); RD=-0,09 (-0,15; -0,03)	NNT=12 (7;34)
	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=0,45 (0,25; 0,81); RD=-0,09 (-0,15; -0,02)	NNT=12 (7;50)
Obniżony poziom potasu	po 12 m-cach	Johnson 2001	OR=4,24 (1,39; 12,90); RD=0,06 (0,02; 0,10)	NNH=17 (10;50)
	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=4,55 (1,68; 12,29); RD=0,07 (0,03; 0,12)	NNH=15 (9;34)
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=3,39 (1,42; 8,11); RD=0,07 (0,02; 0,12)	NNH=15 (9;50)
	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=2,22 (1,05; 4,68); RD=0,06 (0,01; 0,11)	NNH=17(10;100)
Zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby	po 12 m-cach	Johnson 2001	OR=3,96 (1,29; 12,12); RD=0,05 (0,01; 0,09)	NNH=20 (12;100)
	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=2,80 (1,21; 6,47) RD=0,06 (0,01; 0,11)	NNH=17 (10;100)
Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=0,45 (0,23; 0,87); RD=-0,07 (-0,13; -0,01)	NNT=15 (8;100)
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=0,37 (0,20; 0,69); RD=-0,10 (-0,16; -0,04)	NNT=10 (7;25)
Toksyczna nefropatia	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=0,11 (0,01; 0,85); RD=-0,04 (-0,07; -0,01)	NNT=25 (15;100)

Punkt końcowy		Publikacja	SRL po odstaw. CsA (+GS) vs SRL+CsA (+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
Nefropatia	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=0,15 (0,03; 0,65); RD=-0,05 (-0,09; -0,02)	NNT=20 (12;50)
Cukrzyca zależna od insuliny	po 12 m-cach	Johnson 2001	OR=2,03 (0,50; 8,22)	-
Sepsa		Johnson 2001	OR=0,49 (0,15; 1,65)	-
Inwazyjne zakażenie CMV		Johnson 2001	OR=1,00 (0,14; 7,16)	-
Rozrost dziąseł	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=0,32 (0,11; 0,89); RD=-0,05 (-0,09; -0,01)	NNT=20 (12;100)
	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=0,24 (0,08; 0,72); RD=-0,06 (-0,10; -0,02)	NNT=17 (10;50)
Zaburzenia gojenia ran	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=5,20 (1,12; 2,40); RD=0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (15;100)
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=4,18 (1,16; 15,02); RD=0,04 (0,01; 0,08)	NNH=25 (13;100)
	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=4,18 (1,16; 15,02); RD=0,04 (0,01; 0,08)	NNH=25 (13;100)
Zaćma	po 24 m-cach	Oberbauer 2003	OR=0,27 (0,09; 0,84); RD=-0,05 (-0,08; -0,01)	NNT=20 (13;100)
Niedrożność jelit		Oberbauer 2003	OR=7,57 (1,51; 37,84); RD=0,03 (0,00; 0,05)	NNH=34 (20;200*)
	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=7,57 (1,51; 37,84); RD=0,03 (0,00; 0,05)	NNH=34 (20;200)
	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=7,60 (1,71; 33,80); RD=0,03 (0,01; 0,06)	NNH=34 (17;100)
Podniesiony poziom ALT	po 36 m-cach	Kreis 2004	OR=3,61 (1,78; 7,31); RD=0,11 (0,05; 0,17)	NNH=10 (6;20)
Podniesiony poziom AST		Kreis 2004	OR=3,72 (1,65; 8,38); RD=0,09 (0,04; 0,14)	NNH=12 (8;25)
Choroby odbytu		Kreis 2004	OR=5,20 (1,20; 24,00); RD=0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (15;100)
Choroby stawów	po 48 m-cach	Oberbauer 2005	OR=5,20 (1,12; 24,00); RD=0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (15;100)
Bóle stawów		Oberbauer 2005	OR=0,84 (0,53; 1,35)	-

^awg Tabeli 363, 364 (s. 513-534)

* w związku z zaokrągleniem wartości do części setnych, w przypadkach gdy jedna z granic przedziału ufności RD wynosi 0,00 lub -0,00 przyjmowano, iż wartość ta równa się odpowiednio 0,005 lub -0,005, przez co górna granica przedziału ufności parametru NNH/NNT jest większa od 200

** w celu zmetaanalizowania wyników badań *Johnson 2001* oraz *Gonwa 2002* dla wystąpienia nowotworu w ciągu 12 miesięcy zsumowano wyniki dla wystąpienia nowotworu skóry oraz dla wystąpienia innego nowotworu w badaniu *Johnson 2001*

W otwartych badaniach RCT u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus po odstawieniu CsA (+GS)** w porównaniu do grupy przyjmującej **syrolimus wraz z kontynuacją CsA (+GS)** w większości badań zaobserwowano statystycznie istotne:

rzadsze występowanie: nadciśnienia, zakażenia wirusem Herpes zoster, nowotworów skóry, obrzęku, podwyższonego poziomu kreatyniny, nefrotoksyczności, podwyższonego poziomu kwasu moczowego, zaburzenia w funkcjonowaniu nerek, rozrostu dziąseł;

częstsze występowanie: trombocytopenii, trądziku, obniżonego poziomu potasu, zaburzeń w funkcjonowaniu wątroby, zaburzeń gojenia ran, niedrożności jelit

Ponadto w pojedynczych badaniach raportowano wyniki dla następujących punktów końcowych, dla których wykazano różnice istotne statystycznie:

rzadsze występowanie: hiperkalemii w ciągu 3 lat, policytemii w ciągu roku, toksycznej nefropatii w ciągu 2 lat, nefropatii w ciągu 3 lat, zaćmy w ciągu 2 lat;

częstsze występowanie: bólu brzucha w ciągu roku, podwyższonego poziomu ALT i AST w ciągu 3 lat, choroby odbytu w ciągu 3 lat, choroby stawów w ciągu 4 lat.

Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa schematów 2-lekowych i 3-lekowych u pacjentów po przeszczepieniu nerki – przerwanie terapii: SRL + GS (po odstawieniu CsA) vs CNI + SRL + CsA (wg analizy klinicznej producenta^a)

Punkt końcowy		Publikacja	SRL po odstaw. CsA (+GS) vs SRL+CsA (+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
Przerwanie terapii	w ciągu 6 m-cy	Baboolal 2003	OR=1,08 (0,29; 4,04)	-
	w ciągu 12 m-cy	Johnson 2001	OR=1,72 (1,08; 2,73);RD=0,09 (0,01;0,17)	NNT=12 (6;100)
		Tedesco-Silva 2010	OR=1,19 (0,67; 2,11)	-
	w ciągu 24 m-cy	Oberbauer 2003	OR=0,96 (0,64; 1,43)	-
	w ciągu 36 m-cy	Kreis 2004	OR=0,66(0,45; 0,97);RD=-0,10(-0,20;-0,01)	NNT=10(5;100)
w ciągu 48 m-cy	Oberbauer 2005	OR=0,51 (0,35; 0,75); RD=-0,17(-0,26;-0,07)	NNT=6 (4;15)	
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych	w ciągu 6 m-cy	Baboolal 2003	OR=1,65 (0,26; 10,42)	-
	w ciągu 12 m-cy	Johnson 2001	OR=1,28 (0,76; 2,16)	-
		Tedesco-Silva 2010	OR=1,03 (0,45; 2,35)	-
	w ciągu 24 m-cy	Oberbauer 2003	OR=0,95 (0,61; 1,48)	-
w ciągu 36 m-cy	Kreis 2004	OR=1,02 (0,68; 1,52)	-	
Przerwanie terapii z powodu hipercholesterolemii	w ciągu 48 m-cy	Oberbauer 2005	OR=1,00 (0,32; 3,15)	-
Przerwanie terapii z powodu hipertrójglicydemii	w ciągu 48 m-cy	Oberbauer 2005	OR=1,62 (0,52; 5,04)	-
Przerwanie terapii z powodu wystąpienia ostrego odrzucenia	w ciągu 6 m-cy	Baboolal 2003	OR=0,14 (0,00; 7,31)	-
Przerwanie terapii na prośbę chorego	w ciągu 6 m-cy	Baboolal 2003	OR=0,14 (0,00; 7,31)	-
	w ciągu 12 m-cy	Johnson 2001	OR=2,03 (0,50; 8,22)	-
		Tedesco-Silva 2010	OR=7,61 (0,15; 383,66)	-
Przerwanie terapii z powodu naruszenia protokołu	w ciągu 6 m-cy	Baboolal 2003	OR=2,20 (0,19; 25,20)	-
Przerwanie terapii na prośbę chorego	w ciągu 12 m-cy	Johnson 2001	OR=4,06 (0,45; 36,60)	-
		Tedesco-Silva 2010	OR=0,61 (0,14; 2,60)	-
Przerwanie terapii z powodu niedostatecznej skuteczności	w ciągu 12 m-cy	Johnson 2001	OR=2,57 (0,79; 8,34)	-
		Tedesco-Silva 2010	OR=3,45 (1,20; 9,87); RD=0,10 (0,02; 0,18)	NNH=10 (6;50)
	w ciągu 36 m-cy	Kreis 2004	OR=0,72 (0,32; 1,60)	-
Przerwanie terapii z innego powodu	w ciągu 12 m-cy	Johnson 2001	OR=7,39 (0,15; 372,38)	-
Przerwanie terapii z powodu utraty w okresie obserwacji		Tedesco-Silva 2010	OR=0,51 (0,05; 5,71)	-
Przerwanie terapii z powodu śmierci		Tedesco-Silva 2010	OR=0,44 (0,13; 1,46)	-
		Tedesco-Silva 2010	OR=0,44 (0,13; 1,46)	-
Przerwanie terapii z powodu toksyczn. CsA	w ciągu 36 m-cy	Kreis 2004	OR=0,13 (0,05; 0,33);RD=-0,08 (-0,12;-0,04)	NNT=13 (9;25)
Przerwanie terapii z powodu zaburzeń układu nerwowego		Kreis 2004	OR=0,13 (0,04; 0,43);RD=-0,05 (-0,08;-0,02)	NNT=20 (13;50)
Przerwanie terapii z powodu zaburzeń funkcji nerek		Kreis 2004	OR=0,23 (0,09; 0,57);RD=-0,08(-0,13;-0,04)	NNT=13 (8;25)
Przerwanie terapii z powodu niewłaściwych wyników bad. wątroby		Kreis 2004	OR=7,57 (1,51; 37,84); RD=-0,03(0,00;0,05)	NNT=34 (20;200)
Przerwanie terapii z powodu hiperglicydemii		Kreis 2004	OR=1,72 (0,73; 4,01)	-

W otwartych badaniach RCT u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus po odstawieniu CsA (+GS)** w porównaniu do grupy przyjmującej **syrolimus wraz z kontynuacją CsA (+GS)** zaobserwowano statystycznie istotne częstsze **przerywanie terapii** w ciągu roku od transplantacji (Johnson 2001, Tedesco-Silva 2010 – brak różnic), natomiast rzadsze w ciągu 3 lat (Kreis 2004) i 4 lat (Oberbauer 2005). W badaniu Kreis 2004 w grupie przyjmującej **syrolimus po odstawieniu CsA** w ciągu 3 lat obserwacji rzadziej przerywano terapię z powodu: toksyczności CsA, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń funkcji nerek, natomiast częściej z powodu niewłaściwych wyników badania wątroby. W badaniu Tedesco-Silva 2010 w ciągu roku od transplantacji odnotowano częstsze przerwanie terapii z powodu niedostatecznej skuteczności (w pozostałych badaniach brak różnic dla rocznego okresu obserwacji – Johnson 2001, 2 lat – Oberbauer 2003 i 3 lat – Kreis 2004) (Tabela 36).

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa schematów 2-lekowych po odstawieniu TAC i 3-lekowych z TAC u pacjentów po przeszczepieniu nerki: SRL + GS (po odstawieniu TAC) vs SRL + TAC + GS (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy		Publikacja	SRL po odstaw. TAC (+GS) vs SRL+TAC (+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
Trombocytopenia	po 12 m-cach	Grinyo 2004	OR=3,56 (1,30; 9,76); RD=0,25 (0,06;0,43)	NNH=4 (3;17)
Ból głowy	po 12 m-cach		OR=0,18 (0,04; 0,89); RD=-0,16(-0,30;-0,03)	NNT=7 (4;34)
Niepokój	po 12 m-cach		OR=7,95 (1,32; 47,90); RD=0,11 (0,01; 0,21)	NNH=10(5;100)
Obrzęk	po 12 m-cach		OR=0,58 (0,24; 1,41)	-
Cukrzyca	po 12 m-cach		OR=0,31 (0,03; 3,10)	-
Anemia	po 12 m-cach		OR=0,78 (0,33; 1,84)	-
Podwyższony poziom kwasu moczowego	po 24 m-cach	Morales 2008	OR=0,60 (0,19; 1,89)	-
Podwyższony poziom glukozy we krwi wymagający leczenia farmakologicznego	po 24 m-cach		OR=1,54 (0,31; 7,79)	-
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych	-	Grinyo 2004	OR=3,56 (1,30; 9,76)	-
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych	-	Morales 2008	OR=0,09 (0,01; 0,73); RD=-0,19(-0,32;-0,06)	NNT=6 (4; 17)

^awg Tabeli 365, 366 (s. 536-537)

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus po odstawieniu TAC (+GS)** w porównaniu do grupy przyjmującej **syrolimus wraz z kontynuacją TAC (+GS)** zaobserwowano: w badaniu Grinyo 2004 - statystycznie istotne częstsze wystąpienie trombocytopenii i niepokoju, natomiast rzadsze wystąpienie bólów głowy, w badaniu Morales 2008 – rzadsze przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych (Tabela 37).

Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa zmiany terapii immunosupresyjnej – SRL + GS (po odstawieniu CNI + MMF) vs CNI + MMF + GS (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Publikacja	SRL po odstaw. CNI+MMF (+GS) vs CNI (zred.) + MMF (+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
Nadciśnienie tętnicze	Stallone 2005	OR=0,62 (0,19; 2,06)	-
Dyslipidemia		OR=2,34 (0,86; 6,39)	-
Cukrzyca potransplantacyjna		OR=0,63 (0,05; 7,21)	-

^awg Tabeli 369 (s. 547)

W otwartym badaniu RCT Stallone 2005 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 4-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus** po odstawieniu CNI+MMF (+GS) ze względu na przewlekłą dysfunkcję alloprzeszczepu nerki (CAD) w porównaniu do grupy przyjmującej **syrolimus wraz ze zredukowaną dawką CNI i MMF (+GS)** nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, cukrzycy postrasplantacyjnej (Tabela 38).

SYROLIMUS PO Odstawieniu INHIBITORÓW KALCYNEURYNY - PORÓWNANIA POŚREDNIE

Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa SRL w schemacie 2-lekowym po odstawieniu CsA z AZA w schemacie 3-lekowym z CsA u pacjentów po przeszczepieniu nerki: SRL + GS (po odstawieniu CsA) vs CsA + AZA + GS (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Publikacje włączone do porównania pośredniego	SRL po odstaw. CsA (+GS) vs AZA+CsA (+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
podwyższony poziom cholesterolu	Gonwa 2002, Kahan 2000	OR=1,77 (0,85; 3,67)	-
nowotwory	Gonwa 2002, Kahan 2000	OR=1,63 (0,12; 21,37)	-
Częstość występowania cukrzycy	Gonwa 2002, Machado 2004	OR=1,60 (0,15; 16,56)	-
nadciśnienie	Johnson 2001, Kahan 2000	OR=0,80 (0,36; 1,74)	-
sepsa	Johnson 2001, Kahan 2000	OR=1,17 (0,26; 5,26)	-
trombocytopenia	Johnson 2001, Kahan 2000	OR=4,18 (1,37; 12,74); RD=0,09 (0,02; 0,16)	NNH=12 (7; 52)
	Johnson 2001, Machado 2004	OR=20,00 (0,49; 813,13)	-
zakażenia CMV	Johnson 2001; Kahan 2000, Machado 2004	OR=4,31 (1,47; 12,66); RD=0,09 (0,02; 0,16)	NNH=12 (7; 52)
	Johnson 2001, Kahan 2000	OR=0,67 (0,14; 3,10)	-
	Johnson 2001 Machado 2004	OR=0,16 (0,00*; 9,78)	-
zakażenia Herpes simplex	Johnson 2001; Kahan 2000, Machado 2004	OR=0,60 (0,13; 2,77)	-
	Johnson 2001, Kahan 2000	OR=1,39 (0,39; 4,92)	-
	Johnson 2001 Machado 2004	OR=2,13 (0,43; 10,57)	-
zakażenia Herpes zoster	Johnson 2001; Kahan 2000, Machado 2004	OR=1,59 (0,50; 5,01)	-
	Johnson 2001 Kahan 2000	OR=0,06 (0,01; 0,57); RD=-0,07 (-0,12; -0,02)	NNT=15 (9; 50)
	Johnson 2001 Machado 2004	OR=0,03 (0,00*; 0,64); RD=-0,11 (-0,22; 0,00*)	-
cukrzyca	Johnson 2001; Kahan 2000, Machado 2004	OR=0,05 (0,01; 0,49); RD=-0,07 (-0,12; -0,02)	NNT=15 (9; 42)
	Johnson 2001 Machado 2004	OR=1,30 (0,13; 12,55)	-
zapalenie płuc	Johnson 2001 Machado 2004	OR=0,83 (0,06; 11,10)	-

^awg Tabeli 367 (s. 539-543)

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) wyniki **porównania pośredniego** grupy przyjmującej **syrolimus po odstawieniu CsA (+GS)** z grupą przyjmującą **azatioprynę z CsA (+GS)** wskazują na statystycznie istotne częstsze występowanie trombocytopenii, natomiast rzadsze występowanie zakażenia Herpes zoster w u pacjentów przyjmujących **syrolimus po odstawieniu CsA** (Tabela 39).

Tabela 40. Bezpieczeństwo syrolimusu po odstawieniu TAC u pacjentów po przeszczepieniu nerki: porównanie pośrednie SRL+GS po odstawieniu TAC vs MMF + TAC + GS (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy		Publikacje włączone do porównania pośredniego	SRL po odstaw. TAC (+GS) vs MMF+TAC (+GS) OR/RD [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
Częstość występowania cukrzycy	w ciągu 12 m-cy	<i>Grinyo 2004, Mendez 2005</i>	OR=0,32 (0,03; 3,63)	-
		<i>Grinyo 2004, Sampai o 2008</i>	OR=0,72 (0,06; 9,25)	-

^awg Tabeli 368 (s. 545)

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) wyniki porównania pośredniego grupy przyjmującej **syrolimus po odstawieniu TAC (+GS)** z grupą przyjmującą **mykofenolan mofetilu wraz z TAC (+GS)** nie wykazały statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania cukrzycy (Tabela 40).

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Badanie CONVERT

Tabela 41. Wpływ konwersji z inhibitorów kalcyneuryny (CNI) na syrolimus (SRL) u pacjentów po przeszczepieniu nerki na częstość działań niepożądanych wymagających interwencji w badaniu CONVERT (wg Schena 2009).

Publikacja (badanie)	Działanie niepożądane wymagające interwencji		Odsetek pacjentów [%]		P
			SRL (konwersja z CNI), n=551	CNI (kontynuacja), n=273	
Schena 2009 (CONVERT)	Infekcje	Zapalenie płuc	12,7	5,1	<0,001
		Zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>	8,7	4,4	0,032
		Gorączka	4,4	0,4	<0,001
		Aftowe zapalenie jamy ustnej	4,2	0,4	0,001
		Zapalenie jamy ustnej	3,8	0,4	0,002
		Trądzik	1,8	0	0,036
	Nowotwory	Wszystkie	3,8	11,0	<0,001
		Rak skóry	2,2	7,7	<0,001
	Pozostałe działania niepożądane	Hiperlipemia	53,5	26,4	<0,001
		Hipercholesterolemia	41,9	12,1	<0,001
		Biegunka	39,2	23,1	<0,001
		Anemia	36,3	16,5	<0,001
		Obrzęki obwodowe	31,9	13,6	<0,001
		Albuminuria	23,6	12,8	<0,001
		Gorączka	20,5	9,2	<0,001
		Trądzik	16,2	4,0	<0,001
		Trombocytopenia	14,0	3,3	<0,001
		Leukopenia	13,4	4,4	<0,001
		Wysypka skórna	12,2	4,0	<0,001
		Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej	11,6	1,1	<0,001
Hiperglikemia	11,3	6,6	0,034		
Hiperurykemia	7,4	15,4	<0,001		

Tabela 42. Wpływ konwersji z inhibitorów kalcyneuryny (CNI) na syrolimus (SRL) u pacjentów po przeszczepieniu nerki na częstość nowotworów w badaniu CONVERT (wg Alberu 2011).

Publikacja (badanie)	Rodzaj nowotworu		Częstość nowotworów (na 100 osobo-lat)		Różnica [95%CI]	p
			SRL (po odstaw. CNI), n=551	CNI (kontynuacja), n=273		
Alberu 2011 (CONVERT)	Wszyscy pacjenci (bez względu na obciążenie historią nowotworów złośliwych)	wszystkie	2,1	6,0	-3,9 (-6,2; -1,6)	<0,001
		NMSC	1,2	4,3	-3,1 (-5,0; -1,2)	<0,001
		AOM	1,0	2,1	-1,1 (-2,5; 0,3)	0,058
	Pacjenci nieobciążeni historią nowotworów złośliwych	wszystkie	1,2	4,2	-3,0 (-5,0; -1,1)	0,001
		NMSC	0,3	2,4	-2,1 (-3,5; -0,7)	0,002
		AOM	1,0	1,9	-0,9 (-2,3; 0,4)	0,088

NMSC – nieczerniakowe nowotwory skóry, AOM – inne nowotwory złośliwe

Badanie CONCEPT

W prospektywnym, otwartym wieloośrodkowym badaniu RCT – CONCEPT (Lebranchu 2009) obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy początkowo otrzymywali indukcyjną terapię CsA+MMF+GS, a następnie po 3 miesiącach zostali zrandomizowani do grup: SRL+MMF+GS (n=95) lub CsA+MMF+GS (n=97), w grupie przyjmującej SRL statystycznie istotnie częściej obserwowano wystąpienie aft, biegunki, trądziku, wysokiego poziomu trójglicerydów.

Badanie ORION

W otwartym wieloośrodkowym badaniu RCT ORION (Flechner 2011) obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki: SRL+TAC – odstawienie TAC w 13-tym tygodniu (n=152), SRL+MMF (n=152), TAC+MMF (n=139), w grupie SRL+TAC – odstawienie TAC w 13-tym tygodniu, w porównaniu do grupy TAC+MMF zaobserwowano częstsze występowanie: obrzeku obwodowego, opóźnienia gojenia ran, trombocytopenii, trądziku, rzadsze występowanie biegunki

Badanie SYMPHONY

W badaniu RCT Symphony (Ekberg 2007) porównywano następujące schematy leczenia u pacjentów po przeszczepieniu nerki (N=1645): standardowa dawka CsA, niska dawka CsA, niska dawka takrolimusu, niska dawka syrolimusu – wszystkie w skojarzeniu z mykofenolanem mofetilu i glikokortykosteroidami. W ciągu pierwszego roku po transplantacji w grupie otrzymującej niską dawkę syrolimusu zaobserwowano statystycznie istotny wyższy poziom triglicerydów i LDL.

Nowotwory

Coraz więcej prób klinicznych wskazuje na działanie anti-nowotworowe syrolimusu względem nowotorów rozwijających się de novo (Gaumann 2007, Morath 2007). Potwierdzają to m.in. wyniki prospektywnego zaślepienia badania RCT Salgo 2010, w którym wykazano, że u pacjentów po przeszczepieniu nerki przejście na immunosupresję opartą o syrolimus opóźnia wystąpienie nowotworów skóry (Shapiro 2011), a także wyniki badania CONVERT (opisanego powyżej).

Cukrzyca (NODAT)

Stosowanie inhibitorów mTOR u pacjentów po przeszczepieniu nerki zwiększa ryzyko rozwoju de-novo cukrzycy po transplantacji - NODAT (Guitard 2011). W retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 303 hiszpańskich pacjentów po przeszczepieniu nerki (Yang 2011) wykazano, że stosowanie syrolimusu istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia NODAT: OR: 5,36 [95%CI: 3,02; 10,4], p=0,001. Taką zależność zaobserwowano również w retrospektywnym badaniu obejmującym 388 azjatyckich pacjentów po przeszczepieniu nerki (Bee 2011): HR 2,16 [95%CI: 1,06, 4,42], p=0,03.

Według przeglądu Pham 2011 w badaniu Teuntico 2005 wykazano, że konwersja z CNI do SRL i odstawienie TAC w schemacie TAC+SRL jest związana z 30% wzrostem ryzyka wystąpienia nietolerancji glukozy. Wyniki badania Sulanc 2005 wykazały, że schemat leczenia TAC+SRL jest związany z wyższym ryzykiem wystąpienia NODAT niż monoterapia TAC. W badaniu Johnston 2008 opartym o dane z rejestru USRDS obejmującego ponad 20 tys. pacjentów po przeszczepieniu nerki, wykazano, że u pacjentów przyjmujących schemat TAC+SRL ryzyko rozwoju NODAT było wyższe niż u pacjentów TAC+MMF/AZA (HR=1,9).

Zmiany skórne

Syrolimus podobnie jak mykofenolan mofetilu, everolimus i takrolimus często powoduje powstawanie zmian trądzikopodobnych (Prescrire - maj 2009, Campistol 2010), a także innych zmian skórnych i zmian związanych z błonami śluzowymi, takich jak świąd, wysypka, czy owrzodzenia jamy ustnej (Campistol 2010). Częstość występowania zmian trądzikopodobnych wynosi od 13% do 46% w zależności od badania i może być przyczyną zaniechania terapii syrolimusem (Campistol 2010). Wystąpienie tych działań niepożądanych często jest związane z konwersją z inhibitorów kalcyneuryny do syrolimusu lub wysoką dawką lub stężeniem leku we krwi. Większość problemów dermatologicznych była zgłaszana u pacjentów przyjmujących syrolimus w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, stąd możliwe, że część zmian jest wynikiem interakcji między tymi dwoma lekami.

Wszystkie te powikłania dają się jednak opanować i większość znika w momencie obniżenia poziomu syrolimusu we krwi pacjentów.

Infekcje oportunistyczne

Stosowanie środków immunosupresyjnych niesie ryzyko wystąpienia zagrażających życiu infekcji oportunistycznych. Według Prescire (marzec 2009) u pacjentów przyjmujących syrolimus odnotowano przypadki wystąpienia wieloogniskowej leukoencefalopatii - choroby demielinizacyjnej mózgu wywoływanej przez wirus polyoma JC.

Nefrotoksyczność

Inhibitory mTOR, w tym syrolimus, generalnie uważane są za leki immunosupresyjne nie mające działania nefrotoksycznego. Są jednak pewne dowody na ich oddziaływanie na funkcję i strukturę nerek. Ponadto stosowane w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny zwiększają nefrotoksyczność tych drugich (Morath 2007), a także zwiększać u pacjentów nadciśnienie (Mangray 2011).

Wzrost u dzieci

W retrospektywnym wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym (Gonzales 2011) u dzieci po przeszczepieniu nerki (wiek średnio 10 lat) w ciągu 2-letniego okresu obserwacji zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie tempa wzrostu (cm/rok) i mniejsze zmiany we wzroście w grupie przyjmującej syrolimus w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (n=34) - konwersja ze schematu CNI+MMF+Pred, w porównaniu do grupy nieprzyjmującej syrolimusu (n=34).

Jednakże w retrospektywnym jednośrodkowym badaniu obserwacyjnym (Hymes 2011) u dzieci po przeszczepieniu nerki (wiek: średnio 8 lat, zakres 1-15 lat) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic we wzroście między pacjentami przyjmującymi syrolimus (n=25) - konwersja ze schematu TAC+MMF+Pred a pacjentami przyjmującymi takrolimus (n=23), nie zaobserwowano też istotnych różnic w tempie wzrostu (cm/rok) dzieci po 2 latach przyjmowania syrolimusu względem stanu wyjściowego.

Działania niepożądane - ChPL (Rapamune)

Najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, ból, zaparcie, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Częstość występowania każdego z działań niepożądanych może się zwiększać wraz ze wzrostem stężenia minimalnego syrolimusu we krwi. Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu preparatu do obrotu zostały przedstawione w poniższej tabeli, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Zamieszczono jedynie zdarzenia, w których istniał przynajmniej przypuszczalny związek przyczynowy z leczeniem preparatem Rapamune. U większości pacjentów stosowano schematy leczenia immunosupresyjnego zawierające Rapamune w skojarzeniu z innymi preparatami immunosupresyjnymi

Tabela 43. Działania niepożądane wg ChPL Rapamune®

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia układu moczowego	posocznica, zapalenie płuc, odmiecznikowe zapalenie nerek, opryszczka zwykła, zakażenia grzybicze, wirusowe i bakteryjne (tj. zakażenia wywołane przez Mycobacterium, w tym gruźlica, wirusy Epsteina-Barr, CMV, wirusy ospy wietrznej i półpaśca)		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		rak skóry	chłoniaki lub rozrost tkanek układu chłonnego po przeszczepieniu	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia, niedokrwistość	zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolitycznomocznicowy, leukopenia, neutropenia	pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry i zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia	cukrzyca		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy			
Zaburzenia serca		tachykardia	wysiłek osierdziowy (łącznie z hemodynamicznie istotnym wysiękiem u dzieci i dorosłych)	
Zaburzenia naczyniowe	torbiele limfatyczne, nadciśnienie	zakrzepica żył głębokich	zatorowość płucna	obrzęk limfatyczny

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa	krwotok płucny	proteinoza pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, biegunka, zaparcie, nudności	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wodobrzusze	zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zmiany w wynikach prób wątrobowych		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik	wysypka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów	martwica kości		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		białkomocz	zespół nerczycowy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęki obwodowe, gorączka, ból	nieprawidłowe gojenie, obrzęki, gorączka		
Badania diagnostyczne	zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT		

6.2. Analiza ekonomiczna

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizę ekonomiczną: *SYROLIMUS W PROFILAKTYCE ODRZUCENIA PRZESZCZEPU NERKI U DOROSŁYCH BIORCÓW Z MAŁYM LUB UMIARKOWANYM RYZYKIEM IMMUNOLOGICZNYM. Analiza została wykonana przez firmę* [REDAKTOWANE]

Analiza została przygotowana w celu dokonania oceny opłacalności stosowania w Polsce syrolimusu (Rapamune), stosowanego w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Analiza ekonomiczna wykonana została na podstawie wyników analizy klinicznej opisaney w rozdziale 6.1.5. „Wyniki analizy klinicznej”.

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Technika analityczna:

Analiza kosztów-użyteczności została ona wykonana dla porównania następujących technologii medycznych:

- CsA+SRL+GS vs CsA+MMF+GS, na podst. badań określających skuteczność eksperymentalną,
- CsA+SRL+GS vs CsA+MMF+GS, na podst. badań określających skuteczność praktyczną,
- CsA+SRL+GS vs CsA+AZA+GS,
- SRL+GS po odstawieniu CNI vs CNI+SRL+GS.

Analiza minimalizacji kosztów została ona wykonana dla porównania następujących technologii medycznych:

- CsA+SRL vs CsA+EVERL,
- SRL+GS po odstawieniu CsA vs CsA+AZA+GS (porównanie pośrednie),
- SRL+GS po odstawieniu TAC vs TAC+MMF+GS (porównanie pośrednie).

W analizie przedstawiono również zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych.

Miara efektywności: QALY;

Perspektywa: NFZ + pacjent;

Horyzont czasowy: dożywotni horyzont czasowy;

Komparatory:

W analizie założono, że w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki stosuje się najczęściej trójlekowe schematy złożone z preparatów z następujących grup leków immunosupresyjnych (po jednym z każdej grupy): inhibitory kalcyneuryny: cyklosporyna, takrolimus; leki antyproliferacyjne (antymetabolity): syrolimus, ewerolimus, mykofenolan sodu, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, glikokortykosteroidy.

W poniższych schematach wyboldowano preparaty będące w analizie ekonomicznej producenta komparatorami dla syrolimusu:

cyklosporyna/takrolimus + **azatiopryna** + glikokorykosteroidy;

cyklosporyna/takrolimus + syrolimus/**ewerolimus** + glikokorykosteroidy;

syrolimus/ewerolimus + **mykofenolan mofetylu / mykofenolan sodu** + glikokorykosteroidy;

Koszty:

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty różniące oceniane technologie medyczne, a więc:

- koszt leczenia immunosupresyjnego;
- koszt leczenia działań niepożądanych związanych z immunosupresją;
- koszt ostrego odrzucenia przeszczepu;
- koszt przewlekłego odrzucenia przeszczepu, w tym koszty dializoterapii oraz koszt kolejnego przeszczepu narządu,
- koszt monitorowania efektów leczenia.

Tabela 44. Kategorie kosztowe wykorzystane w analizie ekonomicznej producenta.

Kategoria kosztowa	Koszt całkowity [PLN]
Koszt leczenia immunosupresyjnego**	Schemat [koszt pierwszego roku terapii/ koszt dwóch lat terapii]: Syrolimus+cyklosporyna/takrolimus+prednizon – 25 434/ 44 940 mykofenolan mofetylu +cyklosporyna/takrolimus+prednizon – 23 573/ 43 659 azatiopryna+cyklosporyna/takrolimus+prednizon – 9 367/ 16 679 ewerolimus+cyklosporyna/takrolimus+prednizon – 26 110/ 50 165
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 Herpes zoster – 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: załączniki AW-3/AW-4;* - wartości podane zgodnie z AW-3, jednak różniące się od wartości podanych w arkuszu kalkulacyjnym Excel AW-4;** - na podstawie AW-4, wartości niedyskontowane;

Użyteczność - Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Wskaźniki użyteczności przyjęto na podstawie badania wtórnego Morton 2009.

Tabela 45. Parametry dotyczące jakości życia.

Stan	Chorzy z prawidłowo funkcjonującym przeszczepem (w kolejnych latach po przeszczepie)	Chorzy po przeszczepie w przypadku wystąpienia ostrego odrzucenia	Chorzy po przeszczepie w przypadku wystąpienia konieczności dializoterapii	Chorzy po przeszczepie w przypadku wystąpienia nowotworu
Jakość życia chorych po transplantacji nerki (Morton 2009)	0,77	0,5	0,57	0,4
Zmiana jakości życia (użyteczność)	0,77	-0,27	-0,2	-0,37

Źródło: załącznik AW-3

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, dla następujących parametrów:

- średni wiek chorych,
- przewidywana długość życia chorych,
- czas oczekiwania na kolejny przeszczep,
- odsetek chorych dializowanych otrzewnowo,

- odsetek chorych, u których epizody AR leczone są w szpitalu,
- koszt leczenia AR w lecznictwie ambulatoryjnym,
- długość trwania AR,
- zmiana oczekiwanej długości życia chorych po wystąpieniu u nich choroby nowotworowej,
- dawkowanie AZA,
- dawkowanie EVER,
- koszt leczenia: infekcji układu moczowego, zakażeń *Herpes zoster*, torbieli limfatycznej, nefrotoksyczności, toksycznej nefropatii, niedrożności jelit, zaburzeń w funkcjonowaniu nerek oraz wątroby, leczenia zaćmy, leczenia trombocytopenii, koszt leczenia zapalenia płuc, koszt leczenia nowotworów, koszt leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej, nadciśnienia, anemii,
- wartość współczynnika funkcji użyteczności w przypadku wystąpienia AR oraz nowotworów.

Dla parametrów takich, jak: wyniki skuteczności ocenianych technologii medycznych, masy ciała chorych, dawkowanie leków: SRL, MMF, CsA, TAC, prednizon oraz wartości współczynników funkcji użyteczności u chorych z funkcjonującym przeszczepem oraz chorych dializowanych przyjęto odnalezione zakres zmienności lub wartości skrajne. Dla pozostałych parametrów przyjęto, że mogą one się zmieniać w porównaniu do wartości użytych w analizie podstawowej o +/-10%.

Przeprowadzono wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości, dla następujących parametrów:

- efektów zdrowotnych związanych;
- częstości występowania działań niepożądanych;
- średnich dawek poszczególnych leków;
- odsetka pacjentów stosujących takrolimus lub cyklosporynę.

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza jest niezgodna z wytycznymi AOTM w następujących punktach:

1. Nie wyróżniono odpowiednich kategorii kosztów zgodnie z pkt. 4.7.1 Wytycznych (brak kosztów pośrednich i bezpośrednich niemedycechnych).
2. Nie przedstawiono struktury modelu.
3. Nie przeprowadzono walidacji modelu (walidacji konwergencji, wewnętrznej, zewnętrznej).

Ograniczenia odnalezione przez analityków

1. Koszt za 1 mg substancji czynnych przedstawiony w tabeli 16. nie był ważony sprzedażą, tylko został policzony jako średnia cen za 1 mg różnych postaci leku.
2. W kosztach monitorowania skutków przeszczepu nerki, nie uwzględniono kosztów wizyt w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej.
3. Przy obliczaniu średniego kosztu dializoterapii w Polsce (tab. 24 str. 51) nie przedstawiono źródło dla danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących daną terapię.
4. Niespójność str. 47 opis nad tabelą 20. dotyczy kwoty [REDACTED] natomiast w tabeli 20. kwota ta wynosi [REDACTED]
5. Błąd obliczeń w tabeli 24. „Średni roczny koszt dializoterapii w Polsce”, średni roczny koszt dializoterapii powinien wynieść [REDACTED].
6. Błąd obliczeń w tabeli 25. „Koszt łączny związany z przewlekłym odrzuceniem przeszczepu”, koszt dializoterapii powinien [REDACTED] wynieść a nie [REDACTED], natomiast łączny koszt związany z przewlekłym odrzuceniem przeszczepu powinien wynieść [REDACTED] a nie [REDACTED].
7. Rozbieżność w kosztach diagnostyki dawcy i pobranie narządu w tabeli 27 wyniosła [REDACTED] a w arkuszu kalkulacyjnym Excel do analizie ekonomicznej [REDACTED]
8. W analizie producenta założono podział rynku wśród inhibitorów kalcyneuryny w stosunku: [REDACTED] takrolimus i [REDACTED] cyklosporyna, natomiast według Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych 2010 (AW-10) zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru był takrolimus.

9. W analizie ekonomicznej producenta średnia dobową dawkę sirolimusu w schematach trójlekowych wynosi 2,52 mg/dobę w pierwszym roku i 1,94 mg/dobę w kolejnych latach, natomiast wartość DDD dla sirolimusu wynosi 3 mg/dobę, porównując syrolimus z everolimusem, dla everolimusu przyjęto dawkowanie zgodne z DDD, natomiast dla sirolimusu przyjęto wartości niższe od dawkowania DDD, co wpłynęło na zawyżenie kosztów everolimusu w porównaniu do sirolimusu. Nie testowano w analizie wrażliwości jak wpłynie przyjęcie dawkowania dla sirolimusu zgodnego z DDD.

Ograniczenia wymienione przez podmiot odpowiedzialny

1. „Schemat dawkowania analizowanych technologii medycznych określono w oparciu o badania kliniczne odnalezione w przeglądzie systematycznym. W przypadku jednak everolimusu oraz azatiopryny w odnalezionych badaniach klinicznych nie przedstawiono średniej dawki leku. W związku z tym w analizie uwzględniono zalecaną przez WHO zalecaną dawkę dzienną leku”.
2. „W analizie ekonomicznej do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych technologii medycznych posłużono się wynikami metaanaliz, wykonanych w analizie klinicznej. Podkreślić jednak należy, że wnioskowanie na podstawie tych meta analiz obarczone jest niepewnością. Wynika ona z jakości badań klinicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym”.
3. „Przy porównaniu syrolimusu z MMF określono skuteczność tych leków w oparciu o eksperymentalne badania kliniczne oraz badania kliniczne opisujące ich skuteczność praktyczną. Jednak w badaniach określających skuteczność praktyczną tych interwencji, nie określono ich profilu bezpieczeństwa. W związku z tym, w analizie ekonomicznej przyjęto profil bezpieczeństwa tych technologii medycznych określony w oparciu o badania eksperymentalne”.
4. „Porównanie syrolimusu z everolimusem zostało w analizie przeprowadzone na podstawie jednego badania klinicznego niskiej jakości. Na jego podstawie wnioskować można, że pomiędzy tymi technologiami nie istnieją statystycznie istotne różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Wyniki te obarczone są jednak dużą niepewnością. W związku jednak z brakiem innych dowodów naukowych, w analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki analizy klinicznej odnośnie do porównania SRL z EVERL. Do oceny opłacalności tych technologii medycznych zastosowano technikę analityczną minimalizacji kosztów”.
5. „W przypadku porównania pośredniego SRL+Gs vs CsA+SRL+Gs oraz SRL+Gs vs TAC+SRL+Gs również nie wykazano w analizie klinicznej istotnych statystycznie różnic. Wynika to jednak najprawdopodobniej z niskiej jakości badań klinicznych, która wpłynęła bezpośrednio na obniżenie jakości tego porównania. W rzeczywistości różnice w skuteczności pomiędzy tymi schematami leczenia mogą występować. Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych nie udało się ich jednak wykazać”.
6. „Kolejnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont czasowy obserwowany w badaniach klinicznych. Najdłuższy okres obserwacji chorych w badaniach klinicznych był równy 8 lat. Tymczasem chorzy po wykonanym przeszczepie nerki żyją średnio prawie 17 lat. W związku z brakiem badań długookresowych, w analizie ekonomicznej ekstrapolowano wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa. Ekstrapolacji tej dokonywano, w zależności od porównania, na podstawie danych rocznych lub kilkuletnich. Wnioskowanie na podstawie tych wyników obarczone jest zatem niepewnością. Podkreślić jednak należy, że jest ono oparte na najlepszych, spośród dostępnych, dowodach naukowych (ang. *best available evidence*)”.
7. „W analizie ekonomicznej konieczne było określenie kosztów leczenia nowotworów. Dobór leczenia onkologicznego zależy od rodzaju nowotworu i stopnia jego zaawansowania. Z uwagi na złożoność procesu leczenia przeciwnowotworowego w analizie posłużono się wartością przybliżoną, określoną w oparciu o zagregowane dane dotyczące leczenia onkologicznego w Polsce w 2009 roku. Koszty te mogą się jednak różnić od wyznaczonych w zależności od rodzaju nowotworu występującego u chorych po przeszczepie nerki”.
8. „Jednym z działań niepożądanych, którego koszt należało wyznaczyć w analizie ekonomicznej było obniżenie poziomu hemoglobiny, wymagające leczenia erytropoetyną. W związku z brakiem danych odnośnie do czasu trwania tego działania niepożądanego, w analizie przyjęto, że jest ono leczone w trakcie 4 tygodni (najkrótszy okres, w którym możliwe jest unormowanie się poziomu hemoglobiny)”.

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

Wyniki analizy ekonomicznej – analiza kosztów użyteczności

Tabela 46. Wyniki analizy użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym wg analizy ekonomicznej producenta.

Porównanie	Koszt inkrementalny [PLN]	Inkrementalna wartość QALY	ICUR [PLN/QALY]
SRL vs MMF (skuteczność eksperymentalna)	█	█	█
SRL vs MMF (skuteczność praktyczna)	█	█	█
SRL vs AZA	█	█	█
SRL + GS vs CNI+SRL+GS	█	█	█

Źródło: załącznik AW-3; SRL – syrolimus; MMF - mykofenolan mofetylu; GS – glikokortykosteroidy; CsA – cyklosporyna; CNI - inhibitory kalcyneuryny; AZA - azatiopryna; EVERL – ewerolimus;

Wyniki analizy ekonomicznej – analiza minimalizacji kosztów

Tabela 47. Wyniki analizy minimalizacji kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym wg analizy ekonomicznej producenta.

Porównanie	Koszt inkrementalny [PLN]
SRL vs EVERL	█
SRL+GS vs CNI+MMF+GS	█
SRL+GS vs CNI+AZA+GS	█

Źródło: załącznik AW-3; SRL – syrolimus; MMF - mykofenolan mofetylu; GS – glikokortykosteroidy; CsA – cyklosporyna; CNI - inhibitory kalcyneuryny; AZA - azatiopryna; EVERL – ewerolimus;

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Według podmiotu odpowiedzialnego, największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- „dla porównania SRL z MMF na podstawie eksperymentalnych badań klinicznych:

█

- „dla porównania SRL z MMF na podstawie eksperymentalnych badań opisujących skuteczność praktyczną:

█

- „dla porównania SRL z AZA:

█

- „dla porównania schematów SRL+GS, w którym odstawiane są CNI względem schematu CNI+SRL+GS:

█

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Tabela 48. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wartość parametru ICUR wraz z dolną i górną granicą 95% przedziału ufności).

Porównanie	Wynik analizy [PLN/QALY]	Min [PLN/QALY]	Max [PLN/QALY]
SRL vs MMF (skuteczność eksperymentalna)	████	██████████	████
SRL vs MMF (skuteczność praktyczna)	████	██████████	██████████
SRL vs AZA	██████████	██████	██████████
SRL vs EVERL	██████████	██████	██████████
SRL+GS vs CNI+SRL+GS	██████	██████	██████████
SRL+GS vs CNI+MMF+GS	██████████	██████████	██████████
SRL+GS vs CNI+AZA+GS	██████████	██████████	██████████

Źródło: załącznik AW-3; Min. – dolna granica 95% przedziału ufności; Max. – górna granica 95% przedziału ufności;

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizę wpływu na system ochrony zdrowia: *SYROLIMUS W PROFILAKTYCE ODRZUCENIA PRZESZCZEPU NERKI U DOROSŁYCH BIORCÓW Z MAŁYM LUB UMIARKOWANYM RYZYKIEM IMMUNOLOGICZNYM*. Analiza została wykonana przez firmę [REDAKTOWANE]

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce pozytywnej decyzji odnośnie do kontynuacji refundacji syrolimusu (Rapamune®), stosowanego w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym.

6.3.1. Metodologia oceny

Horyzont czasowy: 3-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2011-2013

Wielkość populacji:

Tabela 49. Wielkość populacji docelowej (liczba pacjentów).

	2011	2012	2013
Wariant minimalny	570	570	570
Wariant prawdopodobny	611	632	653
Wariant maksymalny	612	658	706

Źródło: załącznik AW-5;

Scenariusze:

W ramach analizy wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. W scenariuszu „istniejącym” uwzględniono sytuację, w której kontynuowane jest finansowanie syrolimusu z budżetu płatnika publicznego w ramach *Wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są wydawane po wniesieniu opłaty ryczałtowej*. W tym przypadku, chorzy po przeszczepie nerki, dla których lekarz stwierdzi taką konieczność, będą stosować terapię zawierającą syrolimus.

W scenariuszu „nowym” wzięto natomiast pod uwagę możliwość zaprzestania refundacji syrolimusu. W tym przypadku, chorzy, którzy w sytuacji kontynuowania finansowania syrolimusu ze środków publicznych stosowaliby ten preparat, będą leczeni za pomocą azatiopryny, mykofenolanu mofetylu / mykofenolanu sodu lub ewerolimusu.

W analizie wykorzystano następujące kategorie kosztów:

- koszt leczenia immunosupresyjnego;
- koszt leczenia działań niepożądanych związanych z immunosupresją;
- koszt ostrego odrzucenia przeszczepu;
- koszt przewlekłego odrzucenia przeszczepu, w tym koszty dializoterapii oraz koszt kolejnego przeszczepu narządu;
- koszt monitorowania efektów leczenia (koszt wynikający z długości życia chorego).

Tabela 50. Zestawienie średnich łącznych kosztów dla terapii określonych substancjami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Substancja	Średni roczny koszt terapii [PLN]
Sirolimusu	[REDAKTOWANE]
Acidum mycophenolicum / Mofetili mycophenolas	18 791
Everolimus	9 778
Azathioprinum	24 230

Źródło: załącznik AW-5;

Tabela 51. Udział w rynku poszczególnych substancji w zależności od scenariusza analizy.

Substancja	Udział leków w rynku w scenariuszu „istniejącym”	Udział leków w rynku w scenariuszu „nowym”
<i>Sirolimusum</i>	100%	0%
<i>Acidum mycophenolicum / Mofetili mycophenolas</i>	0%	64%
<i>Everolimus</i>	0%	29%
<i>Azathioprinum</i>	0%	7%

Źródło: załącznik AW-5;

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Ograniczenia odnalezione przez analityków

1. Zaniżono nieznacznie populację docelową poprzez niedoszacowanie pacjentów poddawanych przeszczepowi nerki w 2010. Według analizy producenta w 2010 było 864 przeszczepów nerek, natomiast zgodnie z danymi POLTRANSPLANT w 2010 było 999.
2. Dane dotyczące ilości pacjentów stosujących preparat Rapamune w latach 2009 i 2010 przekazane przez NFZ, wskazują na niewielkie niedoszacowanie populacji we wszystkich wariantach analizy bia.

Ograniczenia wymienione przez podmiot odpowiedzialny

Brak.

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Tabela 52. Koszty finansowania leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki w scenariuszu „istniejącym” z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta [w mln PLN].

	2011	2012	2013
Wariant minimalny			
Wariant prawdopodobny			
Wariant maksymalny			

Źródło: załącznik AW-5;

Tabela 53. Koszty finansowania leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki w scenariuszu „nowym” z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta [w mln PLN].

	2011	2012	2013
Wariant minimalny			
Wariant prawdopodobny			
Wariant maksymalny			

Źródło: załącznik AW-5;

Tabela 54. Koszty inkrementalny z pozytywną decyzją dotyczącą kontynuowania refundacji syrolimusu z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjent [w mln PLN].

	2011	2012	2013
Wariant minimalny			
Wariant prawdopodobny			
Wariant maksymalny			

Źródło: załącznik AW-5;

6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wg analizy wpływu na budżet producenta)

„Kontynuacja finansowania syrolimusu ze środków publicznych w ramach *Wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są wydawane po wniesieniu opłaty ryczałtowej*, nie spowoduje dodatkowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. Wszystkie czynności personelu będą analogiczne do dotychczasowych, nie wystąpi konieczność dodatkowych przeszkoleń, czy tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku”.

Źródło: załącznik AW-5;

Aspekty etyczne i społeczne (wg analizy wpływu na budżet producenta)

„Pozytywna decyzja dotycząca kontynuacji refundacji syrolimusu w ramach *Wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są wydawane po wniesieniu opłaty ryczałtowej*, dotyczy chorych po przeszczepie nerki. W latach 2011-2013 wielkość populacji wyznaczonej w punkcie 1.1.2, której wskazana interwencja dotyczy, szacuje się kolejno na około 611, 632 oraz 653 osób”.

„Istotnym punktem końcowym w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa alternatywnych schematów immunosupresji jest występowanie nowotworów u chorych poddawanych poszczególnym terapiom. Jak wykazano w analizie klinicznej w grupie chorych przyjmujących schematy oparte na syrolimucie obserwowano istotnie niższą częstość występowania tego typu niekorzystnych zdarzeń. Zatem dodatni wpływ na budżet jest w dużej mierze związany z profilaktyką występowania nowotworów”.

„Obecnie w Polsce jest dostępnych kilka produktów stosowanych w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki. Warto jednak zauważyć, że wybór leku i schematu leczenia zależy od szeregu czynników, do których należą czynniki rokownicze zależne od dawcy i biorcy narządu, interakcja leku immunosupresyjnego z innymi stosowanymi lekami oraz działania niepożądane. Kontynuacja finansowania syrolimusu ze środków publicznych pozostawi lekarzom szerszy wybór produktów stosowanych w immunosupresji po przeszczepieniu nerki, co pozwoli na bardziej właściwy dobór terapii”.

„Należy również podkreślić, że kontynuowanie finansowania syrolimusu w ramach *Wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są wydawane po wniesieniu opłaty ryczałtowej* nie wpłynie na faworyzowanie, czy dyskryminację żadnych grup pacjentów. Wszyscy chorzy będą mieć zatem równy dostęp do leczenia dostosowanego do ich potrzeb. Podsumowanie aspektów etycznych oraz społecznych przedstawiono za pomocą analizy SWOT na poniższym schemacie”.

Źródło: załącznik AW-5;

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

„Finansowanie preparatu syrolimusu w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym

Źródło: załącznik AW-5;

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według stanowiska [redacted] syrolimus powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ stanowi element podstawowych schematów immunosupresji stosowanych u biorców nerki. „Obok efektu immunosupresyjnego wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem. Bez dostępności i finansowania leku przeszczep narządowy u chorego z podejrzeniem nowotworu ulegnie odrzuceniu.” W stanowisku własnym Pan Profesor stwierdza nieodzowność finansowania wnioskowanej technologii i nie widzi argumentów za niefinansowaniem preparatu.

Według stanowiska [redacted] syrolimus powinien być finansowany ze środków publicznych. Lek ten wchodzi w skład podstawowych schematów immunosupresji stosowanych u biorców nerki i posiada unikalne działanie przeciwnowotworowe. W stanowisku własnym [redacted] popiera finansowanie wnioskowanej technologii i nie widzi argumentów za niefinansowaniem preparatu. Według niej brak pokrycia kosztów leczenia ze środków publicznych „oznaczałoby wstrzymanie programu przeszczepiania narządów w kraju.”

Według stanowiska [redacted] syrolimus powinien być finansowany ze środków publicznych. Lek ten „stosowany jest w programach trójlekowej immunosupresji u biorców przeszczepu nerki w połączeniu z inhibitorem kalcyneuryny (cyklosporyna lub tacrolimus) i prednizonem. Podawany jest również w skojarzeniu z mykofenolanami i prednizonem w przypadkach, w których główną przyczyną pogorszenia czynności przeszczepionej nerki jest nefrotoksyczność inhibitora kalcyneuryny. Dalszym zastosowaniem są choroba limfoproliferacyjna, mięsak Kaposiego i inne procesy nowotworowe u biorców przeszczepu nerki, kiedy to ogranicza się leczenie immunosupresyjne do inhibitora mTOR i małej dawki prednizonu.” Pan Profesor stwierdza w stanowisku własnym, iż koszty leczenia sirolimusem powinny być pokryte ze środków publicznych i nie znajduje argumentów za niefinansowaniem preparatu.

Źródło: załączniki AW-9, AW-10, AW-11

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 odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®) – na podstawie art. 31e ust. 1, art.31f ust. 5 oraz art.31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Rapamune podano następujące wskazanie:

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo preparatu Rapamune, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Rapamune może być stosowany w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.

Według opinii ekspertów syrolimus stosuje się najczęściej w przypadku: przebytego lub powstającego de novo nowotworu, przewlekłej dysfunkcji alloprzeszczepu lub nerki właściwej/nefrotoksyczności CNI, nietolerancji mukofenolanu mofetilu (MMF). Eksperti jako komparator o podobnym mechanizmie działania do syrolimusu wskazali everolimus, natomiast jako standardowy schemat immunosupresji: inhibitor kalcyneuryny (CNI) + CellCept(MMF)/ Myfortic (MPS) + GS. Według PTT 2010 jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucania nie przekraczającą 20%.

Rekomendacje

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych: polską PTT, wytyczne amerykańskie KDIGO, wytyczne brytyjskie The Renal Association oraz BTS, wytyczne European Association of Urology, a także francuskie Prescrire. Dodatkowo, uwzględniono opublikowany w Medycynie Praktycznej komentarz do amerykańskich wytycznych KDIGO 2009. W wytycznych amerykańskich podkreślono, że syrolimus jest jednym z podstawowych leków immunosupresyjnym stosowanym w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny lub pochodnymi kwasu mykofenolowego. Zdaniem prof. Durlik natomiast inhibitory mTOR są lekami immunosupresyjnymi stosowanymi najrzadziej. W rekomendacjach zaznaczano także, że kombinacje leków są zwykle stosowane w celu zwiększenia działania immunosupresyjnego przy jednoczesnym minimalizowaniu działań niepożądanych każdego z preparatów. Jedną spośród rekomendacji klinicznych była negatywna (Prescrire 2002). Zwrócono w niej uwagę na brak wystarczających dowodów wskazujących na wpływ syrolimusu na zmniejszenie ryzyka ostrego odrzucenia przeszczepu i mniejszej toksyczności w porównaniu z dostępnymi opcjami terapeutycznymi. W rekomendacjach finansowych (francuska HAS, brytyjskie NICE oraz Lincolnshire, polskie PTT) zwracano uwagę, że u pacjentów poddanych zabiegowi transplantacji nerki syrolimus może być stosowany jedynie w sytuacji, gdy z uwagi na udowodnioną nietolerancję nie mogą być zastosowane inhibitory kalcyneuryny. Zgodnie z wytycznymi PTT przy wyborze leku i schematu leczenia należy uwzględnić także koszt terapii.

Efektywność kliniczna

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).

- **SRL vs placebo**

W zaślepionym badaniu RCT MacDonald 2001 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus (+CsA+GS)** w porównaniu do grupy przyjmującej **placebo (+CsA+GS)** zaobserwowano statystycznie istotny **niższy odsetek pacjentów**, u których w ciągu 6 miesięcy wystąpiło ostre odrzucanie potwierdzone biopsją.

- **SRL vs AZA**

Według metaanalizy badań Kahan 2000 (RCT zaślepienie) i Machado 2004 (RCT otwarte) u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus (+CsA+GS)** w porównaniu do grupy przyjmującej **azatioprynę (+CsA+GS)** wykazano statystycznie istotny **niższy odsetek pacjentów**, u których wystąpiło ostre odrzucanie potwierdzone biopsją w ciągu 6 miesięcy lub w ciągu roku.

- **SRL vs MMF**

W badaniu Meier-Kriesche 2004 (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 **wyższy odsetek pacjentów**, u których w ciągu roku wystąpiło ostre odrzucenie potwierdzone biopsją.

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 częstości wystąpienia ostrego odrzucenia 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 odrzuceniem (Ciancio 2006). W badaniu obserwacyjnym Meier-Kriesche 2005 (rejestr) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu ostrego odrzucenia potwierdzonego biopsją w ciągu 6 miesięcy.

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 wystąpieniu w ciągu roku ostrego odrzucenia potwierdzone biopsją

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 odsetku pacjentów z ostrym odrzuceniem potwierdzonym biopsją w ciągu: roku (Anil Kumar 2008), 2 lat (Anil Kumar 2005), 3 lat (Gallon 2006).

- **SRL vs EVE**

W nierandomizowanym retrospektywnym badaniu Kamar 2005 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe z cyklosporyną (CsA) w grupie przyjmującej **syrolimus (+CsA)** w porównaniu do grupy przyjmującej **ewerolimus (+CsA)** **nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic** w odsetku pacjentów, u których w ciągu 3 miesięcy wystąpiło ostre odrzucenie potwierdzone biopsją.

- **SRL po odstawieniu CNI**

W otwartych badaniach RCT u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) jedynie dla **rocznego okresu obserwacji** w grupie przyjmującej **syrolimus po odstawieniu CsA (+GS)** w porównaniu do grupy przyjmującej **syrolimus** wraz z kontynuacją CsA (+GS) odnotowano statystycznie **istotny wyższy odsetek pacjentów z ostrym odrzuceniem** (jedno z trzech badań - Johnson 2001 i wyniki metaanalizy). **Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic** w wystąpieniu tego punktu końcowego w ciągu: **2 miesięcy, 6 miesięcy, 2 lat, 3 lat, 4 lat**.

W otwartych badaniach RCT u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **syrolimus po odstawieniu TAC (+GS)** w porównaniu do grupy przyjmującej **syrolimus wraz z kontynuacją TAC (+GS)** **nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic** w przypadku wystąpienia ostrego odrzucenia potwierdzonego biopsją w ciągu roku

Bezpieczeństwo

Według ChPL najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) związane ze stosowaniem syrolimusu to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, ból, zaparcie, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Podobnie wskazują wyniki badań włączonych do analizy producenta. Ponadto należy zwrócić uwagę na doniesienia naukowe o prawdopodobnym anty-nowotworowym działaniu syrolimusu, szczególnie względem pojawiających się de novo nowotworów skóry.

Analiza ekonomiczna

W analizie kosztów-użyteczności dla porównania:

- CsA+SRL+GS vs CsA+MMF+GS w oparciu o eksperymentalne badania kliniczne, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji zastąpienia mykofenolan mofetylu syrolimusem, wynosi [REDACTED]
- CsA+SRL+GS vs CsA+MMF+GS w oparciu o skuteczność praktyczną, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji zastąpienia mykofenolan mofetylu syrolimusem, wynosi około [REDACTED]
- CsA+SRL+GS vs CsA+AZA+GS, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji zastąpienia azatiopryny syrolimusem, [REDACTED]
- SRL+GS po odstawieniu CNI vs CNI+SRL+GS, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji wyboru schematu zawierającego syrolimus, wynosi [REDACTED]

W analizie minimalizacji kosztów dla porównania:

- CsA+SRL vs CsA+EVERL, wyniki analizy wskazują, że leczenie chorych syrolimusem zamiast ewerolimusem jest w dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED]
- SRL+GS po odstawieniu CNI vs CNI+MMF+GS, wyniki analizy wskazują, że leczenie chorych schematem zawierającym syrolimus jest w dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED]
- SRL+GS po odstawieniu CNI vs CNI+AZA+GS, wyniki analizy wskazują, że leczenie chorych schematem zawierającym syrolimus jest w dożywotnim horyzoncie [REDACTED]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Koszt finansowania leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki w scenariusz „istniejącym”

Koszt inkrementalny w przypadku realizacji wariantu prawdopodobnego został oszacowany na [REDACTED]

8. Piśmiennictwo

1. Alberu J et al. Lower Malignancy Rates in Renal Allograft Recipients Converted to Syrolimus-Based, Calcineurin Inhibitor-Free Immunotherapy: 24-Month Results from the CONVERT Trial, *Transplantation* 2011;92: 303–310;
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. Baboolal K et al. A phase III prospective, randomized study to evaluate concentration-controlled syrolimus (rapamune) with cyclosporine dose minimization or elimination at six months in de novo renal allograft recipients, *Transplantation* 2003, 75(8): 1404-8;
5. Bee YM et al. Incidence and Risk Factors for Development of New-onset Diabetes after Kidney Transplantation, *Ann Acad Med Singapore* 2011;40:160-67;
6. British Transplantation Society 2011. Asher J.: Immunosuppression. <http://www.bts.org.uk/transplantation/immunosuppression/?locale=en>
7. ██████████ al. Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Analiza ekonomiczna. ██████████ grudzień 2010.
8. ██████████ al. Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. ██████████ grudzień 2010.
9. Campistol JM et al. mTOR inhibitor-associated dermatologic and mucosal problems, *Clin Transplant* 2010: 24: 149–156;
10. Chhabra D et al. Late conversion of tacrolimus to syrolimus in a prednisone-free immunosuppression regimen in renal transplant patients. *Clin Transplant* 2010: 24: 199–206;
11. 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;
12. 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;
13. 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;
14. Claes K et al. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study, *Nephrol. Dial. Transplant.* (2011);
15. Ekberg H et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *New Engl J Med* 2007, 357, 2562–2575.
16. Ersan S et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Ren Fail.* 2011;33(8):753-7;
17. European Association of Urology. Kälble T., Alcaraz A., Budde K., Humke U., Karam G., Lucan M., Nicita G., Süsal C.: Guidelines on Renal Transplantation 2009. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Renal_Transplant.pdf
18. Flechner SM et al. The ORION Study: Comparison of Two Syrolimus-Based Regimens versus Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Renal Allograft Recipients, *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 1633–1644;
19. ██████████ Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████, grudzień 2010.
20. ██████████. Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Przegląd systematyczny. ██████████, grudzień 2010.
21. 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;
22. Gaumann A et al. Immunosuppression and tumor development in organ transplant recipients: the emerging dualistic role of rapamycin, *Transpl Int.* 2008 Mar;21(3):207-17;
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. Gonwa TA et al. Improved renal function in sirolimustreated renal transplant patients after early cyclosporine elimination, *Transplantation* 2002, 74(11): 1560-7;
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. González D et al. Growth of kidney-transplanted pediatric patients treated with syrolimus, *Pediatr Nephrol* (2011) 26:961–966;
27. Grinyo JM et al. Pilot randomized study of early tacrolimus withdrawal from a regimen with syrolimus plus tacrolimus in kidney transplantation, *American journal of transplantation* 2004, 4(8): 1308-14;

28. Guitard J et al. New-Onset diabetes and nephropathy after renal transplantation. In: Diabetes and the Kidney, eds.:K. N. Lai, S. C. W. Tang. *Karger, 2011: 247–255*;
29. Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. 16 lipca 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/ct-3455_rapamune.pdf
30. Hernández D et al. Clinical evidence on the use of anti-mTOR drugs in renal transplantation, *Nefrologia* 2011;31(1):27-34
31. Höcker B et al. Calcineurin Inhibitor-Free Immunosuppression in Pédiatrie Renal Transplantation A Viable Option? *Pediatric Drugs* 2011; 13 (1): 49-69
32. Hymes LC et al. Five-year experience using syrolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation, *Pediatr Transplantation* 2011: 15: 437–441;
33. Hymes LC et al. Linear growth in pediatric renal transplant recipients receiving syrolimus, *Pediatr Transplantation* 2011: 15: 570–572;
34. Johnson RWG et al. Syrolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure, *Transplantation* 2001, 72(5): 777-86;
35. Kahan BD et al. Efficacy of syrolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study, *Lancet* 2000; 356: 194–202;
36. Kamar N et al. Assessment of glomerular and tubular functions in renal transplant patients receiving cyclosporine A in combination with either syrolimus or everolimus, *Clinical Nephrology* 2005, 63 (2): 80-86;
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_publicVersion.pdf
38. Kreis H et al. Long-Term Benefits with Syrolimus-Based Therapy after Early Cyclosporine Withdrawal, *Journal of the American Society of Nephrology* 2004, 15 (3): 809-817;
39. Lebranchu Y et al. Efficacy on Renal Function of Early Conversion from Cyclosporine to Syrolimus 3 Months After Renal Transplantation: Concept Study, *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 1115–1123;
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. MacDonald AS et al. A Worldwide, Phase III, Randomized, Controlled, Safety and Efficacy Study of A Syrolimus/Cyclosporine Regimen for Prevention of Acute Rejection in Recipients of Primary Mismatched Renal Allografts, *Transplantation* 2001, 71 (2): 271-280;
42. Machado PGP et al. An open-label randomized trial of the safety and efficacy of syrolimus vs. azathioprine in living related renal allograft recipients receiving cyclosporine and prednisone combination, *Clinical Transplantation* 2004, 18: 28–38;
43. Mangray M et al. Hypertension after Kidney Transplant, *Am J Kidney Dis.* 2011;57(2):331-341;
44. 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;
45. 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;
46. 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;
47. Morales JM et al. Improved renal function, with similar proteinuria, after two years of early tacrolimus withdrawal from a regimen of syrolimus plus tacrolimus, *Transplantation* 2008, 86 (4): 620-622;
48. Morath Ch et al. Syrolimus in renal transplantation, *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 61–65;
49. Myśliwiec M et al. Niewydolność nerek w: Choroby wewnętrzne, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280
50. National Institute for Health and Clinical Excellence. Immunosuppressive therapy for renal transplantation in children and adolescents. March 2009. <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11576/33295/33295.pdf>
51. 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>
52. Oberbauer R et al. Early cyclosporine withdrawal from a syrolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation, *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2005, 18 (1): 22-28;
53. Oberbauer R et al. Long-term improvement in renal function with syrolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-Year results of the rapamune maintenance regimen study, *Transplantation* 2003, 76 (2): 364-370;
54. Pankewycz O et al. Conversion to Low-Dose Tacrolimus or Rapamycin 3 Months After Kidney Transplantation: A Prospective, Protocol Biopsy-Guided Study, *Transplantation Proceedings*, 43, 519–523 (2011);
55. Pham P-T T et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2011;4 175–186;
56. 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
57. Prescrire. Prescrire International. Syrolimus: no tangible advance in renal transplantation. 11 (62): 165-167. Grudzień 2002. <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>
 58. Sampaio EL et al. Mycophenolate mofetil vs. syrolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen, Clin Transplant 2008, 22: 141–149;
 59. Schena FP et al. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Syrolimus Maintenance Therapy in Renal Allograft Recipients: 24-Month Efficacy and Safety Results From the CONVERT Trial, Transplantation 2009;87: 233–242;
 60. Shapiro R. Innovative approaches to improve outcomes in transplantation, Nat. Rev. Nephrol. (2011); 7, 68–70;
 61. Stallone G et al. Addition Of Syrolimus 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;
 62. Stallone G et al. Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients, Journal of the American Society of Nephrology 2005, 16(12): 3755-62;
 63. Tai E, Chapman JR: Opieka nad chorymi z przeszczepioną nerką - główne przesłania wytycznych KDIGO. Medycyna Praktyczna 2010/08. <http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=53674&tc=27D5FEC3DFE8473F98484DD6CE85CB8>
 64. Tedesco-Silva H et al. Comparison of the Safety and Efficacy of Cyclosporine Minimization Versus Cyclosporine Elimination in De Novo Renal Allograft Patients Receiving Syrolimus, Transplantation Proceedings 2010, 42 (5): 1659-1666;
 65. 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>
 66. Thierry A et al. Long-term Impact of Subclinical Inflammation Diagnosed by Protocol Biopsy One Year After Renal Transplantation, American Journal of Transplantation 2011; 11: 2153–2161
 67. Vitko S et al. Tacrolimus Combined with Two Different Dosages of Syrolimus in Kidney Transplantation: Results of a Multicenter Study, American Journal of Transplantation 2006, 6: 531–538;
 68. Yang J et al. Genetic and Clinical Risk Factors of New-Onset Diabetes After Transplantation in Hispanic Kidney Transplant Recipients, Transplantation 2011;91: 1114–1119;

9. Załączniki

- AW-1. Analiza problemu decyzyjnego
- AW-2. Analiza efektywności klinicznej
- AW-3. Analiza ekonomiczna
- AW-4. Arkusz kalkulacyjny Excel do analizy ekonomicznej i BIA
- AW-5. Analiza wpływu na budżet
- AW-6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune®
- AW-7. Korespondencja z MZ
- AW-8. Ocena formalna zgodności z wytycznymi AOTM 2011
- AW-9. Stanowisko eksperckie ██████████ – 21.10.2011
- AW-10. Stanowisko eksperckie ██████████ – 24.11.2011
- AW-11. Stanowisko eksperckie ██████████ – 21.10.2011
- AW-12. Dane NFZ dotyczące kosztów refundacji
- AW-13. Pismo firmy Pfizer w sprawie refundacji w innych krajach
- AW-14. Rekomendacja kliniczna Polska PTT 2010
- AW-15. Rekomendacja kliniczna Medycyna Praktyczna 2010
- AW-16. Rekomendacja kliniczna KDIGO 2009
- AW-17. Rekomendacja kliniczna Wielka Brytania The Renal Association 2011
- AW-18. Rekomendacja kliniczna Wielka Brytania BTS 2011
- AW-19. Rekomendacja kliniczna EAU 2009
- AW-20. Rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2002
- AW-21. Rekomendacja finansowa Francja HAS 2008
- AW-22. Rekomendacja finansowa Wielka Brytania Lincolnshire traffic lights 2011
- AW-23. Rekomendacja finansowa NICE 2009
- AW-24. Rekomendacja finansowa NICE 2004
- AW-25. Średnie ważone – Excel
- AW-26. Opinia ekspertów dot. limitów ██████████ – 21.10.2011
- AW-27. Publikacje włączone do analizy klinicznej producenta