

## Rekomendacja nr 87/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
z dnia 21 listopada 2011 r.

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „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®)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „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®)”.

**Prezes Agencji** uważa równocześnie, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup> za wskazane, wprowadzenie odrębnych grup limitowych dla leków o wspólnych mechanizmach działania: inhibitorów kalcyneuryny, inhibitorów mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin kinase*), selektywnych leków hamujących podziały komórkowe (np. mykofenolan mofetylu) i nieselektywnych leków hamujących podziały komórkowe (np. azatiopryna).

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „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®)”.

Syrolimus jest zgodnie z wytycznymi profilaktyki odrzucenia przeszczepu uznanym elementem podstawowych schematów terapii pacjentów po przeszczepie nerki z uwagi na jego immunosupresyjne działanie. Posiada potwierdzoną efektywność kliniczną oraz zadowalający profil bezpieczeństwa. Wykazuje ponadto działanie przeciwnowotworowe, dając tym samym dodatkowe korzyści w terapii pacjentów po przeszczepie.

**Prezes Agencji** uważa za wskazane utworzenie grup limitowych proponowanych przez Radę Konsultacyjną.

Z uwagi na zalecane przez ekspertów klinicznych, w wytycznych z dziedziny transplantologii, schematy wielolekowe profilaktyki odrzucenia przeszczepu, wskazane jest podejście mające na uwadze maksymalizację efektywności klinicznej terapii poprzez utworzenie wspomnianych wyżej grup limitowych.

### **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.<sup>2</sup>

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).<sup>2</sup>

Jednym z możliwych powikłań po zabiegu transplantacji nerki jest ostre odrzucenie przeszczepu. Do trzeciego miesiąca po zabiegu ryzyko odrzucenia przeszczepu jest duże, później (do roku) umiarkowane. W Polsce do końca 2004 roku wykonano 10 897 przeszczepów nerki. Obecnie przeprowadza się roczne około 1000 zabiegów transplantacji nerki.<sup>2</sup>

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.

Według danych POLTRASPLANT-u w roku 2009 dokonano 782 a w roku 2010- 1019 przeszczepów nerek.<sup>2</sup>

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia liczba pacjentów otrzymujących refundację substancji czynnej syrolimus w latach 2009-2010 wynosiła odpowiednio: w 2009 r. 44 pacjentów do 18 roku życia, i 655 powyżej 18 roku życia, natomiast w 2010 r. 38 pacjentów do 18 roku życia i 592 pacjentów powyżej 18 roku życia.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki według Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (PTT, 2010):

- Zalecenia ogólne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu

Do dostępnych inhibitorów mTOR należą syrolimus i ewerolimus. 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 syrolimusu w połączeniu zarówno z Neoralem 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 syrolimusu 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, następne jeden raz na dobę 2 mg. Obowiązuje monitorowanie stężeń obu leków. Poziomy takrolimusu 4-12 ng/ml, syrolimusu 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 syrolimusu w pierwszych 3 miesiącach powinny wynosić około 15 ng/ml, następnie 10–15 ng/ml.<sup>2</sup>

Medycyna Praktyczna w 2010 roku opublikowała dokument na temat opieki nad chorymi z przeszczepioną nerką - główne przesłania wytycznych Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009 opatrzone komentarzem prof. dr hab. med. Magdaleny Durlik.<sup>2</sup>

Z dokumentu wynika, że 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 odrzucaniu przeszczepu ważne jest szybkie uzyskanie terapeutycznego stężenia CNI we krwi.<sup>2</sup>

Sugeruje się, by w celu zapobiegania toksyczności leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu podtrzymującym po 2-4 miesiący zredukować ich dawki do małych. Trzeba zauważyć,

że badania z randomizacją wykazały, iż odstawienie CNI prowadzi do nasilenia ostrego odrzucania bez wpływu na przeżywalność przeszczepu oraz że odstawienie steroidów po upływie >3 miesięcy od transplantacji zwiększa ryzyko ostrego odrzucania.<sup>2</sup>

KOMENTARZ - prof. dr hab. med. Magdalena Durlik. Przedstawione wytyczne mają charakter ogólny i nie mogą być traktowane jako obowiązujące standardy postępowania. (...) 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.<sup>2</sup>

### Opis wnioskowanego świadczenia

Syrolimus jest wybiórczym lekiem immunosupresyjnym. 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 syrolimusu zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusu 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.<sup>3</sup>

Preparat Rapamune® przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego. Leczenie preparatem Rapamune® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza transplantologa. Preparat Rapamune® należy podawać z kortykosteroidami.

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.<sup>3</sup>

Preparat Rapamune® jest wskazany w profilaktyce 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.<sup>3</sup>

Wniosek Ministerstwa Zdrowia dotyczy profilaktyki odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia.<sup>2</sup>

Preparat Rapamune® (*sirolimus*) 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”.<sup>2</sup>

### 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).<sup>2</sup>

Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny obarczona jest zbędnymi powtórzeniami wyników oraz drobnymi błędami w obliczeniach. Uwzględnia, co prawda zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia, stosowanie syrolimusu jedynie 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 charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).<sup>2</sup>

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa syrolimusu z ewerolimusem stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego zostało oparte na jednym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym, w niektórych badaniach nie zostały podane kryteria włączenia chorych oraz informacje o sposobie doboru leczenia immunosupresyjnego lub nie podano informacji dotyczących okresu obserwacji w którym analizowano częstość występowania działań niepożądanych. Do metaanaliz włączano badania, które różniły się dawkowaniem poszczególnych schematów, do porównania pośredniego wykorzystywano badania, w których nie podano informacji o dawkowaniu i rodzaju stosowanych steroidów. Większość badań nie była zaślepiona.<sup>2</sup>

#### Syrolimus (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.<sup>2</sup>

#### Syrolimus (SRL) vs azatiopryna (AZA)

Według metaanalizy badań Kahan 2000 (RCT zaślepione) 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.<sup>2</sup>

#### Syrolimus (SRL) vs mukofenolan mofetylu (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 mofetylu (+CsA+GS) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których w ciągu roku wystąpiło ostre odrzucanie 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 mofetylu (+TAC+GS) otwarte badania RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją w okresie do 2 lat po przeszczepie: w ciągu 6 miesięcy (Ciancio 2004a, Gonwa 2003), roku (Ciancio 2004a, Sampaio 2008), 2 lat (Ciancio 2006), jednakże dla okresu 3 lata po przeszczepieniu w grupie SRL+TAC+GS w porównaniu do grupy MMF+TAC+GS zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem (Ciancio 2006). W badaniu obserwacyjnym Meier-Kriesche 2005 (rejestr) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją w ciągu 6 miesięcy. 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 mofetylu (+CsA) nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w wystąpieniu w ciągu roku ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją. U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy dwulekowe z takrolimusem (TAC) w grupie przyjmującej syrolimus (+TAC) w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetylu (+TAC) otwarte badania RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z ostrym odrzucaniem potwierdzonym biopsją w ciągu: roku (Anil Kumar 2008), 2 lat (Anil Kumar 2005), 3 lat (Gallon 2006).<sup>2</sup>

### Syrolimus (SRL) vs ewerolimus (EVERL)

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 odrzucanie potwierdzone biopsją.<sup>2</sup>

### Syrolimus (SRL) po odstawieniu inhibitorów kalcyneuryny (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 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. 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 takrolimus (TAC) (+GS) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku wystąpienia ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją w ciągu roku.<sup>2</sup>

### Bezpieczeństwo stosowania

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego 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).<sup>3</sup>

Podobnie działania niepożądane wskazane są w wynikach badań włączonych do analizy producenta.<sup>2</sup>

### Efektywność kosztowa

W analizie kosztów-użyteczności dla porównania:

- CsA (cyklosporyna)+SRL+GS vs CsA+MMF+GS w oparciu o eksperymentalne badania kliniczne, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji zastąpienia mykofenolan mofetylu syrolimusem, wynosi około ■■■ PLN;
- CsA+SRL+GS vs CsA+MMF+GS w oparciu o skuteczność praktyczną, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji zastąpienia mykofenolan mofetylu syrolimusem, wynosi około ■■■ PLN;
- CsA+SRL+GS vs CsA+AZA+GS, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji zastąpienia azatiopryny syrolimusem, wynosi ■■■ PLN;
- SRL+GS po odstawieniu CNI vs CNI+SRL+GS, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji wyboru schematu zawierającego syrolimus, wynosi ■■■ PLN.<sup>2</sup>

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 tańsze około ■■■ PLN;
- SRL+GS po odstawieniu CNI vs CNI+MMF+GS, wyniki analizy wskazują, że leczenie chorych schematem zawierającym syrolimus jest w dożywotnim horyzoncie czasowym droższe o ■■■ PLN;
- SRL+GS po odstawieniu CNI vs CNI+AZA+GS, wyniki analizy wskazują, że leczenie chorych schematem zawierającym syrolimus jest w dożywotnim horyzoncie czasowym droższe o ■■■ PLN.<sup>2</sup>

### Wpływ na system ochrony zdrowia

Koszt finansowania leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki w scenariusz „istniejącym” (zakładającym finansowanie tylko syrolimusu w populacji ■■■ pacjentów) wyniesie ■■■ PLN w 2011 roku i wzrośnie do ■■■ PLN w 2013 roku.<sup>2</sup>

Koszt inkrementalny w przypadku realizacji wariantu prawdopodobnego został oszacowany na ■■■ PLN dla roku 2011, ■■■ PLN dla roku 2012 oraz ■■■ PLN dla roku 2013.<sup>2</sup>

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

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. 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 zmniejszanie 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 uwzględniać także koszt terapii.<sup>2</sup>

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2009, USA) Clinical Practice Guideline for the care of kidney transplant recipients Initial Maintenance Immunosuppressive Medications rekomenduje stosowanie kombinacji leków immunosupresyjnych jako leczenia podtrzymującego, z uwzględnieniem inhibitorów kalcyneuryny i leków antyproliferacyjnych, w połączeniu z kortykosteroidami 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.<sup>2</sup>

The Renal Association 2011, Wielka Brytania, Post-operative care of the kidney transplant recipients. Immunosuppressive treatment Maintenance immunosuppression wskazuje, że 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 syrolimusu 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).<sup>2</sup>

British Transplantation Society (BTS, 2011). 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.. 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.<sup>2</sup>

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 rapamycyny), takich, jak syrolimus i ewerolimus, 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 syrolimusu i ewerolimusu musi być mierzone w regularnych odstępach czasu.
- Przeszczep w okresie ciąży – leczenie mykofenolanem mofetylu, mykofenolanem sodu lub inhibitorami m-TOR (syrolimus lub ewerolimus) nie jest zalecane.

Francia Prescrire 2002. Każdy nowy lek immunosupresyjny dla biorców nerki powinien zmniejszyć ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepu i/lub być mniej toksyczny od dostępnych opcji terapeutycznych, zwłaszcza w perspektywie długoterminowej. Niestety, wpływ syrolimusu na wymienione dwa punkty końcowe nie został odpowiednio oceniony. Nie ma dowodów wskazujących, że syrolimus jest lepszy od istniejących terapii.<sup>2</sup>

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

HAS 2008 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.<sup>2</sup>

Lincolnshire traffic lights list, Anglia 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.<sup>2</sup>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2009). Terapia immunosupresyjna u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki nie zaleca stosowania syrolimusu 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).<sup>2</sup>



National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2004). Terapia immunosupresyjna u dorosłych po przeszczepieniu nerki: stosowanie syrolimusu 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).<sup>2</sup>

Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT, 2010). Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki: 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.<sup>2</sup>

Finansowanie ze środków publicznych obejmujące obie dostępne postaci leku występuje w: Austrii, na Cyprze, Francji, Grecji, Irlandii, Lichtensteinie, Niemczech i Szwajcarii. Jedna z postaci finansowana jest w: Belgii, Bułgarii, Danii, Estonii, Finlandii, Hiszpanii, Holandii, Islandii, Litwie, Luksemburgu, Łotwie, Norwegii, Portugalii, Rumunii, Słowenii, Szwecji, na Węgrzech, w Wielkiej Brytanii i we Włoszech.

Lek nie jest dostępny w Czechach, na Malcie i w Słowacji. Nie jest refundowany w Finlandii.<sup>2</sup>

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 marca 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-232/GB/10) uzupełnione pismami z dnia 15 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-350/GB/10), z dnia 25 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-455/GB/11), oraz z dnia 12 września 2011 r. (MZ-PLA-460-12508-5/GB/11) oraz z dnia 23 września 2011 (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-6/GB/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „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. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 102/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania 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®)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 102/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania 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®)”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-355. 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®). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.