



## Rekomendacja nr 89/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
z dnia 5 grudnia 2011 r.

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”.

**Prezes Agencji**, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, uważa za wskazane, wprowadzenie odrębnej grupy limitowej dla leków o wspólnym mechanizmie działania – inhibitorów kinazy mTOR (ang. the mammalian Target Of Rapamycin).

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów kinazy mTOR.

Rekomendacje i wytyczne międzynarodowe wskazują stosowanie kombinacji leków immunosupresyjnych, jako leczenia podtrzymującego, z uwzględnieniem inhibitorów kalcyneuryny i leków antyproliferacyjnych, w połączeniu z kortykosteroidami lub bez nich.

Inhibitory sygnału proliferacji (tu: ewerolimus) stanowią alternatywę wobec leku hamującego proliferację limfocytów (np. nietolerancja mykofenolanów) lub inhibitora kalcyneuryny (nefrotoksyczność). Znajdują zastosowanie m.in. w schematach czterolekowych wykorzystywanych u chorych po przeszczepie np. nerki oraz pacjentów większego ryzyka immunologicznego, a wytyczne KDIGO 2009 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) zalecają, aby włączyć mTOR nie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym, ale po osiągnięciu stabilizacji czynności nerki i zagojeniu się rany operacyjnej.



**Prezes Agencji** uważa za wskazane utworzenie grupy limitowej dla inhibitorów kinazy mTOR, której utworzenie proponuje również Rada Konsultacyjna.

### **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**

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. W Polsce do końca 2004 roku wykonano 10 897 przeszczepów nerki. Obecnie przeprowadza się roczne około 1000 zabiegów transplantacji nerki.<sup>2</sup>

#### **Przeszczepienie serca**

Transplantacja serca stanowi opcję leczenia pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zaburzeniami rytmu serca, a także pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka zgonu lub z nadmiernymi objawami pomimo optymalnego stosowania leków i urządzeń medycznych. Przeszczepienie serca może być również wskazane u pacjentów, których nie można odłączyć od aparatury wspomagającej pracę serca po przebytych zawałach lub operacji kardiologicznej. Jedynym bezwzględny przeciwwskazaniem jest nadciśnienie płucne. Do przeciwwskazań względnych zalicza się: niewydolność narządów (np. serca, płuc, wątroby) oraz miejscowe lub ogólnoustrojowe choroby naciekowe (np. mięsak serca, amyloidoza). Wszystkie przeszczepione serca pochodzą od dawców  $< 60$  roku życia z rozpoznaną śmiercią mózgową, u których występowały prawidłowe czynności serca i płuc, natomiast nie mogły być potwierdzone w wywiadzie: choroba wieńcowa oraz inne choroby serca. U 50-80% pacjentów występuje co najmniej 1 epizod odrzucenia. Częstość występowania ostrego odrzucenia największa jest po miesiącu, a następnie zmniejsza się w ciągu kolejnych 5 miesięcy i stabilizuje się po 1 roku.<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.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Odnośnie przeszczepienia nerki Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT, 2010) w „Zaleceniach dotyczących leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych”, rekomenduje schemat trójlekowy, jako standardowy schemat immunosupresji po transplantacji nerki u dorosłych. Zawiera on: inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + glikokortykosteroidy (GS),

czyli najczęściej: Prograf/Advagraf/Neoral + CellCept/Myfortic + GS. Jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucania nie przekraczającą 20%.

Schematy czterolekowe wykorzystywane są u chorych większego ryzyka immunologicznego oraz po przeszczepieniu trzustki i nerki. Stosuje się leczenie indukcyjne środkami powodującymi delecję limfocytów (przeciwciała poliklonalne lub monoklonalne) lub środkami blokującymi receptor dla interleukiny 2 (przeciwciała 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.<sup>2</sup>

Leki antyproliferacyjne wykazują zróżnicowaną aktywność w działaniu immunosupresyjnym. Skuteczność ich działania (mierzona liczbą, czasem wystąpienia i ciężkością epizodów ostrego odrzucenia (potwierdzenie biopsją narządu)), w połączeniu z GS w zapobieganiu ostrego odrzucania 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>

Ewerolimus (Certican®) i syrolimus (Rapamune®) mają podobną skuteczność terapeutyczną. Różnią się farmakokinetyką: maksymalne stężenie występuje szybciej po podaniu ewerolimusu, a T1/2 jest krótszy, niż podczas stosowania syrolimusu, dzięki czemu łatwiej dobrać odpowiednie dawkowanie zwłaszcza przy podejrzeniu działań niepożądanych. Ewerolimus stosuje się w dwóch dawkach dobowych. W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się, aby włączyć mTOR nie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym, ale po osiągnięciu stabilizacji czynności nerki i zagojeniu się rany operacyjnej.<sup>2</sup>

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

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

Inhibitory sygnału proliferacji - ewerolimus i sirolimus – stanowią alternatywę w stosunku do leku hamującego proliferację limfocytów lub inhibitora kalcyneuryny. Zamiennie do mykofenolanu stosuje się je przede wszystkim w przypadku nawracającego odrzucania komórkowego lub nietolerancji mykofenolanu. Natomiast zamiennie do cyklosporyny lub takrolimusu podaje się je w schemacie z mykofenolanem, u chorych z rozwijającą się niewydolnością nerek. Konwersja taka jest dopuszczalna powyżej 6 miesięcy od transplantacji serca.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ewerolimus jest lekiem immunosupresyjnym, którego działanie immunosupresyjne polega na hamowaniu proliferacji, a w konsekwencji także ekspansji klonalnej, limfocytów T aktywowanych antygenem, poprzez interleukiny specyficzne dla limfocytów T, np. interleukinę-2 i interleukinę-15. Ewerolimus hamuje wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy, inicjowany w momencie wiązania czynników wzrostu limfocytów z odpowiednimi receptorami, co w normalnych warunkach prowadzi do proliferacji komórek. Blokada tego sygnału przez ewerolimus prowadzi do zatrzymania komórek w fazie G1 cyklu komórkowego.

Ewerolimus jest wskazany do stosowania w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerki lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania. Ewerolimus należy stosować w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami.<sup>3</sup>

Wniosek Ministra Zdrowia dotyczy stosowania ewerolimusy w profilaktyce odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia.<sup>2</sup>

Preparat Certican® (ewerolimus) jest w Polsce finansowany ze środków publicznych - znajduje się na wykazie leków refundowanych wydawanych bezpłatnie w chorobie przewlekłej: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”.<sup>2</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej ewerolimusy (Certican®), stosowanego w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z mykofenolanem mofetylu u pacjentów po transplantacji nerki oraz w porównaniu z azatiopryną u chorych po przeszczepieniu serca.<sup>2</sup>

Analiza porównawcza efektywności klinicznej ewerolimusy w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu pacjentów po transplantacji nerek wykazała:

- istotnie statystycznie większe ryzyko niepowodzenie terapii (definiowanej jako utrata przeszczepu, śmierć, utrata z okresu obserwacji) u pacjentów leczonych ewerolimusem w dawce 3 mg/dzień niż u chorych stosujących mykofenolan mofetylu w 36 miesięcznym okresie obserwacji (OR= 1,73 [1,03; 2,95]).
- istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 1,5mg (OR=1,69 [1,24; 2,29] i 3 mg na dzień (OR= 2,14 [1,58; 2,92]) w porównaniu do chorych leczonych mykofenolanem mofetylu w 36 miesięcznym okresie obserwacji.
- istotną statystycznie różnicę na korzyść mykofenolanu mofetylu w odniesieniu do średniej wartości klirensu kreatyniny po 12 miesięcznym okresie obserwacji (WMD -7 [-10,89;-3,11] ) oraz po 36 miesięcznym okresie obserwacji (MD -7 [-11,66; -2,34] ).<sup>2</sup>

Do analizy efektywności klinicznej ewerolimusy (EVER) w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z azatiopryną (AZA) w leczeniu pacjentów po transplantacji serca włączono pierwotne, randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne *Eisen 2003* z 2 letnim okresem obserwacji. Analiza efektywności klinicznej wykazała:

- statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie terapii (definiowane jako wystąpienie jednego z komponentów – potwierdzonego biopsją ostrego odrzucenia przeszczepu, odrzucenia przeszczepu z niestabilnością hemodynamiczną, utraty przeszczepu, zgonu lub utraty z okresu obserwacji) w 12- i 24- miesięcznym okresie obserwacji dla obu dawek EVER;
- statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu (BPAR) w 12-miesięcznym okresie obserwacji dla obu dawek EVER;
- statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie terapii występujące w stopniu  $\geq 3A$  w skali ISHLT w 12-miesięcznym okresie obserwacji dla porównania EVER 3mg/dzień vs AZA.<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy oparte na CsA(+GS), dla porównania EVER vs MMF wyniki metaanalizy badań RCT (*Vitko 2004, Lorber 2005*) wykazały istotne statystycznie różnice w grupie EVER w 3-letnim okresie obserwacji:

- wyższy odsetek pacjentów w przypadku poszczególnych punktów końcowych: rezygnacja z leczenia ogółem (EVER 1,5 i 3,0 mg/dzień), zespół limfoproliferacyjny (EVER 1,5 mg/dzień), torbiel chłonna i obrzęki obwodowe (EVER 3,0 mg/dzień),
- niższy odsetek pacjentów z infekcją CMV (EVER 3,0 mg/dzień).<sup>2</sup>

Ponadto w badaniu *Vitko 2004* ,w 3 letnim okresie obserwacji, odnotowano w grupie ewerolimusy istotny statystycznie wyższy odsetek przypadków rezygnacji z leczenia z powodu działań

niepożądanych (EVER 3,0) oraz braku skuteczności (EVER 1,5), jak również wyższy odsetek poważnych działań niepożądanych nieprowadzących do zgonu (EVER 3,0).

Wyniki badania *Lorber 2005* wykazały w grupie ewerolimusu istotne statystycznie większe ryzyko występowania gorączki (EVER 3,0) i mniejsze ryzyko hipokalemii (EVER 1,5).

U pacjentów po przeszczepieniu serca przyjmujących ewerolimus (EVER) w skojarzeniu z cyklosporyną (CSa) i kortykosteroidami (GS) w porównaniu z azatiopryną (AZA) analiza bezpieczeństwa w grupie pacjentów stosujących EVER dla 12- i 24-miesięcznego okresu obserwacji wykazała istotne statystycznie:

- większe: ryzyko rezygnacji z przyjmowania leku, ryzyko rezygnacji z powodu działań niepożądanych, ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych nieprowadzące do zgonu (EVER 3mg/dzień) oraz ryzyko wystąpienia infekcji bakteryjnych (EVER 1,5 i 3,0);
- mniejsze: ryzyko rezygnacji z powodu braku skuteczności (EVER 3mg/dzień), ryzyko wystąpienia infekcji wirusowych oraz infekcji wirusem CMV (EVER 1,5 i 3,0).<sup>2</sup>

Natomiast dla 24 miesięcznego okresu obserwacji zaobserwowano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych związanych z zastosowanym lekiem (EVER 3,0) zapalenia płuc (EVER 1,5 i 3,0).

Odnotowano większy odsetek pacjentów, u których wystąpiły incydenty waskulopatii po przeszczepie serca w grupie leczonej AZA w porównaniu do grupy otrzymującej EVER (1,5 i 3 mg/dzień) dla obydwu okresów obserwacji.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa i wpływ na system ochrony zdrowia**

Ministerstwo Zdrowia, z powodu braku analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, w piśmie z dnia 23 września 2011 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-6/GB/11) wyraziło zgodę na przeprowadzenie oceny skróconej na podstawie analiz efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.<sup>2</sup>

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

Spośród 8 odnalezionych rekomendacji klinicznych jedna jest negatywna (Prescrire 2005).

European Association of Urology (EAU, 2009) wskazuje, że inhibitory m-TOR (ewerolimus, sirolimus) mogą bezpiecznie zastąpić inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna-A, takrolimus) w kolejnych etapach potransplantacyjnych. Są właściwą alternatywą dla inhibitorów kalcyneuryny, jeśli występują poważne działania niepożądane ich stosowania (np. nefrotoksyczność).<sup>2</sup>

National Horizon Scanning Centre (NHSC, 2008, 2010) z University of Birmingham zwraca uwagę na możliwą zmniejszoną zachorowalność i poprawę jakości życia pacjentów, zmniejszone zużycie zasobów w związku z poprawą przeżywalności przeszczepu, podczas terapii podtrzymującej połączonej z inhibitorem kalcyneuryny, stosowania ewerolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania.<sup>2</sup>

The International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT, 2010) rekomenduje stosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF), ewerolimusu (EVL), lub sirolimusu (SRL), jako nowoczesnych metod leczenia immunosupresyjnego. Leki te zmniejszają ryzyko wystąpienia i postępu waskulopatii w przeszczepionym sercu (CAV) według oceny ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS). W opracowaniu odniesiono się do wyników badań, m.in.: *Lahmkuhl 2008*, gdzie zastosowanie połączenia EVL ze zredukowaną dawką cyklosporyny (CYA) wykazało u pacjentów porównywalną długość rocznego przeżycia, jak u leczonych MMF i standardową dawką CYA oraz *Kobashigawa 2006*, gdzie wykazano niższy odsetek odrzucenia przeszczepu wśród pacjentów leczonych schematem SRL/TAC w porównaniu do TAC/MMF (ale liczniejsze przypadki zaburzenia funkcji nerek i gojenia się ran) oraz znamienne niższy odsetek odrzucenia przeszczepu w ciągu 6 m-cy wśród chorych leczonych schematem TAC/MMF i TAC/SRL w porównaniu do pacjentów leczonych CYA/MMF.

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

Opublikowany w Medycynie Praktycznej komentarz do amerykańskich wytycznych KDIGO 2009 - prof. dr hab. med. Magdaleny Durlik informuje, że zdaniem autorki, inhibitory mTOR są lekami immunosupresyjnymi stosowanymi najrzadziej. 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 rekomendacji Canadian Cardiovascular Society (CCS, 2008) Consensus Conference Update on Cardiac Transplantation powołano się na wyniki badania Eisen 2003, w którym skuteczność inhibitora kinazy mTOR - ewerolimusu porównano z azatiopryną w wielośrodkowym, dwuletnim, randomizowanym badaniu z udziałem 634 biorców przeszczepów serca *de novo*, którzy otrzymywali również cyklosporynę i sterydy. Wyniki po 12 m-cach wskazały, że stosowanie ewerolimusu w obu dawkach wiązało się z mniejszą częstością niepowodzenia terapii i ostrego odrzucenia przeszczepu w porównaniu azatiopryną. W 48-miesięcznym okresie obserwacji wykazano mniej przypadków odrzucenia przeszczepu w grupie leczonej ewerolimusem (Eisen 2006). Do tej pory nie wykazano wzrostu przeżywalności u pacjentów po przeszczepie serca po zastosowaniu jakiegokolwiek z inhibitorów mTOR. Kwestie związane z bezpieczeństwem obejmują wzrost częstości występowania niektórych rodzajów infekcji. Problem związany z gojeniem się ran może być obserwowany w przypadku syrolimusu i być może ewerolimusu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR i inhibitorów kalcyneuryny (CNI) może nasilać nefrotoksyczne działanie CNI.<sup>2</sup>

Według przeglądu Prescrire z 2005 w praktyce nie ma znaczących różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ewerolimusem a syrolimusem w profilaktyce odrzucania przeszczepów nerek i serca. Nie ma korzyści (brak różnic w efektywności, zwiększenie ilości działań niepożądanych) w zastąpieniu trzeciego elementu standardowej terapii immunosupresyjnej (cyklosporyna + sterydy + mykofenolany/ azatiopryna) syrolimusem/ ewerolimusem. Praktycznym ograniczeniem stosowania ewerolimusu jest konieczność monitorowania stężenia cyklosporyny i ewerolimusu we krwi.<sup>2</sup>

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Haute Autorité de Santé (HAS, 2010) wydał rekomendację na rzecz utrzymania leku Certican (dawki: 0,75 mg (tabletki); 0,5 mg (tabletki); 0,25 mg (tabletki); 0,25 mg (tabletki musujące); 0,1 mg (tabletki musujące)) na liście leków refundowanych (refundacja 100%), w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania.<sup>2</sup>

Według podmiotu odpowiedzialnego preparat Certican® jest refundowany w: Austrii, Belgii, Bułgarii, Czechach, Danii, Francji, Grecji Hiszpanii, Holandii, Liechtensteinie, Norwegii, Portugalii, Słowacji, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, Wielkiej Brytanii, na Węgrzech, we Włoszech i na Cyprze.

### **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) uzupełnionego pismami 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 r. (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 narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”, 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 105/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 105/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-354. Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®). Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.