

Rekomendacja nr 3/2012

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 stycznia 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®)”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®)”.

Jednocześnie, przychylając się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, **Prezes Agencji uważa** za zasadne rozważenie umieszczenia produktów leczniczych zawierających takrolimus, w tym Prograf®, w oddzielnej grupie limitowej, niż cyklosporyna oraz podjęcie działań mających na celu zrównanie wysokości dopłaty pacjenta za lek bez względu na jego dawkę, czyli przyjęcie poziomu opłaty ryczałtowej bez dopłaty.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®)”.

Ponadto, Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady w kwestii umieszczenia preparatów zawierających takrolimus, w tym Prograf®, w oddzielnej grupie limitowej, niż cyklosporyna.

Ponadto Prezes Agencji uważa za wskazane podjęcie działań mających na celu ujednoczenie dopłaty pacjenta za lek bez względu na jego dawkę (tj. opłatę ryczałtową, bez względu na dawkę, bez dopłaty).

Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie w przypadku serca i wątroby, a w odniesieniu do nerek wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia w stosunku do alternatywnej dializoterapii.

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

Takrolimus i cyklosporyna różnią się profilem bezpieczeństwa, m.in. takrolimus częściej powoduje rozwój cukrzycy potransplantacyjnej, natomiast rzadziej hiperlipidemię i nadciśnienie. Oba leki są neurotoksyczne. Takrolimus o standardowym uwalnianiu (Prograf®) i takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf®) mają porównywalny profil bezpieczeństwa.

Przedłożona przez producenta analiza efektywności kosztów obejmująca minimum roczny okres obserwacji wykazała wyższy koszt takrolimusu w porównaniu do cyklosporyny, jednakże przy mniejszej częstotliwości epizodów ostrego odrzucania przeszczepu.

Model ekonomiczny wykonany przez National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sugeruje niższe koszty schematu TAC+AZA+GS w porównaniu do CsA+AZA+GS.

Problem zdrowotny

Przeszczepienie narządu jest złożonym procesem, przebiegającym – w kolejnych etapach – od stwierdzenia możliwości pobrania (od osoby zmarłej), przez koordynację 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, znieczulenie pacjenta i operację przeszczepienia, 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.²

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.²

Szacuje się, że w Polsce roczna utrata przeszczepu wynosi 3 do 5%, a co roku będzie przybywało około 1300 do 1500 nowych biorców przeszczepów, z których 80% otrzyma *de novo* takrolimus.²

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.

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. Obecnie przeprowadza się rocznie około 1000 zabiegów transplantacji nerki.²

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 zawale 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, amyloidozę). 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.²

Przeszczepienie wątroby

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

Wątroba – w porównaniu z innymi narządami unaczynionym – jest uważana za narząd „uprzywilejowany” immunologicznie. Biorca wątroby wymaga nieco mniej agresywnego leczenia immunosupresyjnego i łatwiej dochodzi u niego do stanu tolerancji przeszczepu.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

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

Immunosupresja u dorosłych

Przeszczepienie nerki

Standardowy schemat to schemat trójlekowy: inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + glikokortykosteroidy (GS). Najczęściej to: Prograf®(TAC)/ Advagraf®(TAC)/ Neoral®(CsA) + CellCept®(MMF)/ Myfortic® (MPS) + GS.

Jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucenia nie przekraczającą 20%. Najczęściej stosowane schematy leczenia to połączenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu z lub bez steroidów. Rzadziej stosowana jest cyklosporyna.

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.

Stosowane są także inne protokoły immunosupresji.

Protokoły uzupełniające:

Leczenie ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny:

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

Leczenie z wyłączeniem inhibitorów kalcyneuryny (CNI):

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

Immunosupresja jednolekowa (monoterapia) Neoral® (CsA) lub Advagraf® (TAC)/Prograf®(TAC). U osób z dobrą czynnością przeszczepionej nerki, które nigdy nie miały procesu odrzucenia,

z leukopenią, nietolerancją pokarmową lub ciężkimi objawami niepożądanymi innych leków można stosować monoterapię. Podejmowanie takiej decyzji wymaga jednak daleko posuniętej ostrożności.

Pogorszenie czynności nerki z powodu przewlekłego odrzucania

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

Przeszczepienie wątroby

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

Schemat podstawowy to: Prograf® + Prednison®. Jest on obecnie powszechnie zalecany, – także w przypadku pozapalnej marskości wątroby typu C lub B. Ponadto, choć nie we wszystkich ośrodkach, stosowane są modyfikacje schematu z udziałem leków z grupy hamujących podziały komórkowe: azatiopryna lub mykofenolanu mofetylu z uwagi na potencjalny wpływ antywirusowy wobec HCV (badania *in vitro* i jedno *in vivo* dotyczące Aza).

Schemat II to: Cyklosporyna/Takrolimus + Azatiopryna/CellCept + Prednizon. Wskazania do jego stosowania to: pierwotna marskość żółciowa (PBC), pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH).

Przeszczepienie serca

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

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

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.

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

Przeszczepienie wątroby

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

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Takrolimus należy do grupy inhibitorów kalcyneuryny. Jest silnie działającym lekiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach *in vivo* i *in vitro*.

W szczególności hamuje on tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację limfocytów T i proliferację limfocytów B zależną od limfocytów T pomocniczych, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2,-3 oraz γ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.³

Dawkowanie produktu Prograf® należy początkowo ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

Przeszczepienie nerki lub wątroby

Doustne leczenie produktem Prograf® należy rozpocząć od dawki: przeszczepienie nerki - 0,20 mg/kg mc/dobę do 0,30 mg/kg mc/dobę, przeszczepienie wątroby - 0,10 mg/kg mc/dobę do 0,20 mg/kg mc/dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Podawanie należy rozpocząć: przeszczepienie nerki - w ciągu 24 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, przeszczepienie wątroby - po ok. 12 godzinach od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć dożylnie podawanie takrolimusu w dawce: przeszczepienie nerki - 0,05 mg/kg mc/dobę do 0,10 mg/kg mc/dobę, przeszczepienie wątroby - 0,01 mg/kg mc/dobę do 0,05 mg/kg mc/dobę, we wlewie ciągłym trwającym 24 godziny.

Przeszczepienie serca

Prograf® można stosować jednocześnie z indukcją przeciwciałami (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Prograf® lub, alternatywnie, u stabilnych klinicznie pacjentów bez indukcji przeciwciałami). Po indukcji przeciwciałami doustne leczenie produktem Prograf® należy rozpocząć od dawki 0,075 mg/kg mc/dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Podawanie należy rozpocząć w ciągu 5 dni po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć dożylnie podawanie w dawce 0,01 mg/kg mc/dobę do 0,02 mg/kg mc/dobę, we wlewie ciągłym trwającym 24 godziny. Opublikowano także inny schemat dawkowania, który polega na podawaniu takrolimusu doustnie w ciągu 12 godzin po zabiegu przeszczepienia. Ten schemat stosowano jedynie u pacjentów, u których nie stwierdzano niewydolności narządu (np. niewydolności nerek). W tym przypadku stosowano początkową dawkę takrolimusu wynoszącą od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę, podając jednocześnie mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy lub syrolimus i kortykosteroidy.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu - dzieci

Przeszczepienie nerki lub wątroby

Początkową dawkę doustną 0,30 mg/kg mc/dobę należy podać w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, początkową dawkę: przeszczepienie nerki - 0,075 mg/kg mc/dobę do 0,100 mg/kg mc/dobę, przeszczepienie wątroby - 0,05 mg/kg mc/dobę, należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny.

Przeszczepienie serca

Po przeszczepieniu serca u dzieci, produkt Prograf® stosowano z indukcją przeciwciałami lub bez. U pacjentów bez indukcji przeciwciałami, jeśli leczenie produktem Prograf® rozpoczyna się

od dożylnego podawania leku, zalecana dawka początkowa wynosi 0,03 mg/kg mc/dobę do 0,05 mg/kg mc/dobę w ciągłym wlewie przez 24 godziny, aż do osiągnięcia stężenia takrolimusu w pełnej krwi, wynoszącego od 15 ng/ml do 25 ng/ml. Należy zmienić drogę podania na podanie doustne, gdy tylko jest to możliwe z klinicznego punktu widzenia. Pierwsza dawka stosowana w leczeniu doustnym powinna wynosić 0,30 mg/kg mc/dobę, a podawanie należy rozpocząć od 8 do 12 godzin po zaprzestaniu wlewu dożylnego. Po indukcji przeciwciałami, gdy podawanie produktu Prograf® rozpoczyna się doustnie, zalecana dawka początkowa wynosi 0,10 mg/kg mc/dobę do 0,30 mg/kg mc/dobę, w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Leczenie odrzucania przeszczepu - dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki produktu Prograf®, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego (np. nasilenie działań niepożądanych, może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Prograf®).

Produkt leczniczy Prograf® został zarejestrowany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca oraz w leczeniu w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.³

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy profilaktyki odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®).

Preparat Prograf® (takrolimus) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku w ramach grupy limitowej: 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus, poziom odpłatności ryczałt. Podstawą obliczania limitu dla tej grupy jest Prograf® (takrolimus) - kapsułki twarde 1mg.

Efektywność kliniczna

Celem analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa takrolimusu o standardowym uwalnianiu (Prograf®) z: cyklosporyną stosowaną u dzieci i dorosłych w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u biorców allogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca; takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf®, TAC QD) stosowanym u dorosłych w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby.

W analizie uwzględniono tylko jedno wskazanie, tj. profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, wątroby lub serca. Nie uwzględniono leczenia w przypadkach odrzucenia przeszczepu.

W analizie dotyczącej pacjentów po przeszczepieniu nerki i wątroby nie wyodrębniono wyników pochodzących z badań obejmujących dzieci, ani nie uzasadniono braku takiego rozdzielenia wyników. Jedynie z analizie dotyczącej pacjentów po przeszczepieniu serca wyraźnie wyodrębniono dane dotyczące leczenia dzieci z The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), ale wyniki drugiego z wykorzystanych badań obejmującego dzieci zestawiono razem z badaniami dotyczącymi pacjentów dorosłych.

Wyniki badań randomizowanych (RCT) i odnalezione przeglądy wskazują na większą skuteczność kliniczną takrolimusu o standardowym uwalnianiu (Prograf®) w porównaniu do cyklosporyny w profilaktyce odrzucania przeszczepu. Natomiast skuteczność takrolimusu o standardowym uwalnianiu (TAC BID - Prograf®) i o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD – Advagraf®) jest porównywalna.

Przeszczepienie nerki

Takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs cyklosporyna (CsA)

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME):

- nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów;
- dla 6-miesięcznego okresu obserwacji metaanaliza 4 badań wykazała statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z przeżyciem przeszczepionego narządu (różnice w poszczególnych badaniach nie były istotne statystycznie). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji: 1,5 roku, 2 lat, 3 lata, 4 lata, 5 lat, natomiast w badaniu z 6-letnim okresem obserwacji różnica była istotna statystycznie (wyższy odsetek pacjentów w grupie TAC BID);
- zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem przeszczepionego narządu potwierdzonym biopsją w okresie obserwacji: 6-miesięcznym - 2 z 9 badań i wynik metaanalizy, rocznym - 5 z 13 badań i wynik metaanalizy; 2-letnim - 1 z 4 badań, 3-letnim - 1 z 3 badań i wynik metaanalizy, 6-letnim - 1 badanie; nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w 1,5-rocznym i 4,5-letnim okresie obserwacji (po jednym badaniu). W większości badań punkty końcowe ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone lokalnie biopsją oraz ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone centralnie biopsją, w grupie TAC BID odnotowano u niższego odsetka pacjentów;
- zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem przeszczepionego narządu ogółem w okresie obserwacji 6-miesięcznym - 5 z 12 badań i wynik metaanalizy, rocznym - 6 z 16 badań i wynik metaanalizy;

Takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD)

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID - Prograf), w porównaniu do grupy przyjmującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD – Advagraf®) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej w zakresie punktów końcowych: przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu - ogółem, potwierdzone biopsją, potwierdzone centralnie biopsją.

Przeszczepienie wątroby

Takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs cyklosporyna (CsA)

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu wątroby, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME):

- zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z przeżyciem: rocznym - 1 z 11 badań i wyniki metaanalizy, 3-letnim - wyniki metaanalizy (różnice nieistotne statystycznie w poszczególnych badaniach). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji: 3 miesiące, 6 miesięcy, 1,5 roku, 2 lata, 2,5 roku, 4 lata, 5 lat, 8 lat.
- jedynie dla 1,5-rocznego okresu obserwacji wykazano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z przeżyciem przeszczepionego narządu - 1 z 2 badań. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji: 3 miesiące, 6 miesięcy, rok, 2 lata, 3 lata, 4 lata, 5 lat, 8 lat.
- zaobserwowano niższy odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem przeszczepionego narządu potwierdzonym biopsją w okresie obserwacji: rocznym - 1 z 5 badań i wynik metaanalizy, 1,5-rocznym - 1 z 2 badań, 2-letnim - dostępne 1 badanie, 3-letnim - 1 z 3 badań i wynik metaanalizy, 5-letnim - dostępne 1 badanie; w badaniu z 4-letnim okresem obserwacji różnice nie były istotne statystycznie.

Takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD)

W badaniach RCT obejmującym pacjentów po przeszczepieniu wątroby, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy

przyjmującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej dla rocznego okresu obserwacji w zakresie punktów końcowych: przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu.

Przeszczepienie serca

Takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs cyklosporyna (CsA)

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu serca, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME):

- nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów;
- zaobserwowano istotny statystycznie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją: stopnia $\geq 1B$ w ciągu 6 miesięcy, wszystkich stopni - w ciągu 11-12 miesięcy.

Inne odnalezione informacje

Według przeglądu systematycznego z 2011 roku, do którego włączono 7 badań RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby (N=2415), w których porównywano efektywność kliniczną takrolimusu z innymi środkami immunosupresyjnymi, takimi jak glikokortykosteroidy i cyklosporyna, stosowanie takrolimusu było związane ze zmniejszeniem ryzyka ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją w ciągu 3 miesięcy po transplantacji.

Według przeglądu z 2009 (The Cochrane Collaboration), do którego włączono 16 badań RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu wątroby (TAC - 1899, CsA - 1914), takrolimus w porównaniu do cyklosporyny w rocznym okresie obserwacji istotnie zmniejsza ryzyko: zgonu, utraty przeszczepionego narządu, ostrego odrzucania przeszczepu, odrzucania przeszczepu opornego na terapię sterydami.

Według metaanalizy z 2010 roku, obejmującej 10 badań RCT dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca (N=952), w grupie przyjmującej takrolimus w porównaniu do grupy przyjmującej CsA w postaci mikroemulsji (ME) zaobserwowano rzadsze występowanie zgonu pacjentów i ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między takrolimusem a obiema postaciami cyklosporyny (postać standardowa lub mikroemulsja) w odniesieniu do punktu końcowego: ostre odrzucanie powodujące niestabilność hemodynamiczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu leków.

Informacje z raportu

Przeszczepienie nerki

Takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs cyklosporyna (CsA)

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi ogółem w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

Dla poszczególnych grup działań niepożądanych wyniki kształtowały się następująco:

- Infekcje i zakażenia: dla większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic. Jedyne istotne statystycznie różnice występujące rzadziej to: infekcje ogółem, infekcje CMV; częściej: infekcje pierwotniakowe.
- Nowotwory, zaburzenia krwi i układu chłonnego – brak istotnych statystycznie różnic.
- Zaburzenia endokrynologiczne, metabolizmu i odżywiania występujące rzadziej to: hirsutyzm, hiperlipidemia, hipercholesterolemia; częściej: cukrzyca w ciągu 6 miesięcy, roku, 1,5 roku, ale brak istotnych statystycznie różnic w częstości cukrzycy dla okresu obserwacji 2 lata, 3 lata, 5 lat, 6 lat, hiperglikemia, hipomagnezemia.

- Zaburzenia układu nerwowego i psychiczne występujące częściej to: zaburzenia układu nerwowego ogółem, bezsenność, ból głowy.
- Zaburzenia układu krążenia i oddechowego - istotne statystycznie różnice występujące częściej to: dusznica bolesna, zakrzepica, zakrzepica żył głębokich; rzadziej: arytmia.
- Zaburzenia układu pokarmowego - dla większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic. Jedyne istotne statystycznie różnice występujące częściej to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie błony śluzowej żołądka, biegunka, luźne stolce, wymioty, niestrawność.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – istotne statystycznie różnice w występowaniu działań niepożądanych występujące częściej to: świąd i łysienie; rzadziej: nadmierne owłosienie i trądzik.
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych - dla większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic. Jedyne istotne statystycznie różnice występujące częściej to: białkomoc; rzadziej: nefropatia toksyczna, choroba układu moczowego, bilirubinemia, hiponatremia.
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: dla większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic. Jedyne istotne statystycznie różnice występujące rzadziej to: obrzęk obwodowy, gorączka, choroba posurowicza, objawy grypy, zapalenie dziąseł, przerost dziąseł.
- Urazy, zatrucia, procedury medyczne i chirurgiczne - brak istotnych statystycznie różnic.
- Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych - dla większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic. Jedyne istotne statystycznie różnice występujące częściej to: ciężkie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych i podwyższona kreatynina.

Takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD)

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD), dla większości ocenianych działań niepożądanych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. Spośród kilkunastu działań niepożądanych, które różniły się częstością występowania w rocznym okresie obserwacji, większość występowała rzadziej w grupie TAC BID: poważne bakteryjne odmiedniczkowe zapalenie nerek, poważne krwotoki, infekcje CMV, anemia nerkopochodna, parestezje, krwiak, zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit; artralgia, nietrzymanie moczu, zaburzenia jąder, bolesne miesiączki. Częściej: infekcje bakteryjne związane ze stosowaną terapią i nocne poty.

Przeszczepienie wątroby

Takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs cyklosporyna (CsA)

Istotnie statystycznie częściej występujące działania niepożądane to: anemia, cukrzyca, nowe przypadki cukrzycy, cukrzyca wymagająca leczenia, hiperglikemia, brak/utrata łaknienia, hiperkalemia, bezsenność, ból głowy, dezorientacja, drżenie, parestezja, biegunka, nudności, wymioty, łysienie plackowate, świąd, nieprawidłowa czynność nerek i skąpomocz.

Brak istotnych statystycznie różnic zaobserwowano dla następujących działań niepożądanych: infekcje CMV, infekcje ogółem, infekcje bakteryjne, infekcje grzybicze, infekcje wirusowe, infekcje dróg moczowych, infekcje EBV, miejscowe infekcje grzybicze, mononukleozę wywołaną infekcją EBV, rozprzestrzeniającą się grzybicę, sepsę, zapalenie płuc, wywołane infekcją grzybiczą, nowotwory, choroba limfoproliferacyjna, potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny, zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem EBV, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.

Przeszczepienie serca

Takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs cyklosporyna (CsA)

Istotnie statystycznie częściej występujące działania niepożądane to: toksoplazmoza, anemia, cukrzyca, drżenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Brak istotnych statystycznie różnic zaobserwowano dla następujących działań niepożądanych: infekcje ogółem, poważne infekcje, infekcje bakteryjne, infekcje wirusowe, infekcje CMV, cytomegalia, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie wirusem półpaśca, infekcje grzybicze, aspergiloza, infekcja drożdżakowii, kandydoza jamy ustnej, infekcje pierwotniakowii, sepsa, zakażenia układu moczowego, nowotwory ogółem, rak skóry, mięsak Kaposiego, rak nerki, przewlekła białaczka limfo blastyczna, choroba limfoproliferacyjna, rak jądra, zaburzenia neurologiczne, neurotoksyczność,

neuralgia, parestezje, neuropatia, napady padaczkowe, zespół niespokojnych nóg, bezsenność, depresja, nadciśnienie, choroba naczyń przeszczepionego narządu, wysypka, ból stawów, skurcze mięśni, zaburzenia nefrologiczne ogółem, niewydolność nerek, zaburzenia pracy nerek.

Inne odnalezione informacje

Według przeglądu systematycznego z roku 2011, do którego włączono 7 badań RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby (N=2415), w których porównywano efektywność kliniczną takrolimusu z innymi środkami immunosupresyjnymi, takimi jak glikokortykosteroidy i cyklosporyna, u pacjentów przyjmujących takrolimus częściej wystąpiły: cukrzyca potransplantacyjna i neurotoksyczność, natomiast rzadziej nadciśnienie.

Według przeglądu (The Cochrane Collaboration), do którego włączono 16 badań RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu wątroby (TAC - 1899, CsA - 1914), takrolimus w porównaniu do cyklosporyny istotnie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo*. Natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości zaburzeń limfoproliferacyjnych i odsetka dializ podjętych *e novo*. W grupie przyjmującej takrolimus mniej pacjentów przerwało terapię niż w grupie przyjmującej cyklosporynę.

Według metaanalizy z 2010 r. obejmującej 10 badań RCT dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca (N=952). W grupie przyjmującej takrolimus w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardowa lub mikroemulsja) zaobserwowano rzadsze występowanie: nadciśnienia, hiperlipidemii, hirsutyзму, rozrostu dziąseł.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między takrolimusem a cyklosporyną (postać standardowa lub mikroemulsja) w odniesieniu do następujących punktów końcowych: cukrzyca, dysfunkcja nerek, infekcje, nowotwory, neurotoksyczność.

W grupie przyjmującej takrolimus w porównaniu do grupy przyjmującej CsA w postaci mikroemulsji (ME) zaobserwowano rzadsze występowanie: hiperlipidemii, hirsutyizmu, rozrostu dziąseł.

W grupie przyjmującej takrolimus w porównaniu do grupy przyjmującej postać standardową CsA zaobserwowano rzadsze występowanie nadciśnienia i hiperlipidemii.

Efektywność kosztowa i wpływ na system ochrony zdrowia

Pismem z dnia 23.09.2011 (wpłynęło do Agencji 27.09.2011) znak MZ-PLA-460-12508-6/GB/11 Minister Zdrowia wyraził zgodę na ograniczenie zakresu analiz do skróconej analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne (9 instytucji) i finansowe (6 instytucji) są pozytywne odnośnie stosowania i finansowania takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu i leczeniu odrzucania przeszczepu (nie wszystkie rekomendacje odnoszą się do tego wskazania).

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (2010), u pacjentów po przeszczepieniu nerki Prograf® wchodzi w skład standardowego schematu trójlekowego, tj. inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS (najczęściej: Prograf®(TAC)/ Advagraf®(TAC)/ Neoral®(CsA) + CellCept®(MMF)/ Myfortic® (MPS) + GS). Ponadto według rekomendacji, w przewlekłym humoralnym odrzucaniu należy intensyfikować immunosupresję; dobre efekty opisano po konwersji leczenia na Prograf®(TAC) + MMF (MMF hamuje produkcję przeciwciał).

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby na terapii lekiem Prograf® opiera się schemat podstawowy immunosupresji, obecnie powszechnie zalecany, tj. Prograf® + Prednison®.

U pacjentów po przeszczepieniu serca - podstawowy schemat immunosupresji składa się z inhibitora kalcyneuryny (coraz częściej takrolimus zamiast cyklosporyny), pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów.

European Association of Urology (EAU, 2009) rekomenduje stosowanie takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki. Takrolimus jest silniejszym środkiem immunosupresyjnym niż cyklosporyna, jego stosowanie wiąże się jednak z występowaniem u pacjentów cukrzycy,

neurologicznych działań niepożądanych (drżenia, bóle głowy), łysieniem, działaniami niepożądanymi żołądkowo-jelitowymi (np. biegunka, mdłości, wymioty) i hipomagnezemią. Obie postacie takrolimusu – Prograf® i Advagraf® wykazują podobną do cyklosporyny skuteczność w profilaktyce odrzucania przeszczepu. W rekomendacji zwrócono uwagę, że stosowanie takrolimusu w skojarzeniu z mykofenolanami może powodować nadmierną immunosupresję (nadmierna ekspozycja na MPA w porównaniu do terapii skojarzonej z cyklosporyną) prowadzącą do zapalenia nerek na skutek zakażenia polyomawirusem. EAU rekomenduje również zmianę terapii na takrolimus, jako jedną z opcji leczenia ostrego odrzucania przeszczepu nerki.

The Renal Association (RA, Wielka Brytania 2011) rekomenduje stosowanie inhibitorów kalcyneuryny, w tym takrolimusu, w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki. Badania kliniczne wykazały, że stosowanie takrolimusu w porównaniu do cyklosporyny zmniejsza ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania przeszczepu i zwiększa czas przeżycia przeszczepu, jednakże zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy (NODAT).

Publikacje Prescrire z roku 1997, 1998 i 2007 oceniają, że preparat Prograf® w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki, wątroby (1997) lub serca (2007) oraz w leczeniu odrzucania przeszczepu opornego na terapię glikokortykosteroidami (1998) „być może użyteczny” (ang. „*possibly helpful*”). Według rekomendacji z 1997 r. efektywność kliniczna takrolimusu i cyklosporyny jest porównywalna, a porównanie profilu bezpieczeństwa wymaga dłuższego okresu obserwacji. Dopóki nie zostanie sprawdzone, czy potencjalna przewaga efektywności klinicznej takrolimusu nie wiąże się z większą toksycznością, takrolimus powinien być stosowany jedynie w przypadkach braku skuteczności lub złej tolerancji cyklosporyny.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, USA 2009) rekomenduje stosowanie takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki jako inhibitora kalcyneuryny I rzutu. W porównaniu do cyklosporyny, takrolimus zmniejsza częstość występowania ostrego odrzucania przeszczepu i poprawia przeżycie przeszczepu w ciągu pierwszego roku po transplantacji. Stosowanie niskich dawek takrolimusu zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej (NODAT).

The International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT, 2010) rekomenduje stosowanie takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca oraz w leczeniu odrzucania przeszczepu. Takrolimus i cyklosporyna mają porównywalny profil bezpieczeństwa, jednakże takrolimus jest związany z rzadszym występowaniem nadciśnienia, dislipidemii, kamicy pęcherzyka żółciowego, rozrostu dziąseł, hirsutyizmu, natomiast częstszym występowaniem cukrzycy, drżenia, anemii. Wczesne (1998, 1999) badania europejskie wykazywały podobną częstość odrzucania przeszczepu przy stosowaniu takrolimusu lub cyklosporyny, wyniki późniejszej próby klinicznej przemawiają na korzyść takrolimusu (2006).

The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons (AST and ASTS, 2009) rekomendują stosowanie takrolimusu (preparatu Prograf) w profilaktyce odrzucania przeszczepu wątroby. W rekomendacji zwrócono uwagę, że stosowanie obu inhibitorów kalcyneuryny wiąże się z działaniami niepożądanymi, takimi jak hiperkalemia, nadciśnienie, neurotoksyczność (bóle głowy, drżenia, neuropatia i ataki) oraz neurotoksyczność. Cyklosporyna częściej powoduje dislipidemię i rozrost dziąseł, natomiast takrolimus – cukrzycę. W USA takrolimus jest stosowany u większości pacjentów po przeszczepieniu wątroby i jest związany z mniejszą częstością odrzucania przeszczepu niż CsA.

British Columbia Transplant (BC Transplant, 2011) rekomenduje stosowanie preparatów Prograf® i Advagraf® u pacjentów po transplantacji narządów mięszszowych – w profilaktyce i w leczeniu odrzucania przeszczepu.

Canadian Cardiovascular Society Consensus (*Conference update on cardiac transplantation, 2008*) rekomenduje stosowanie inhibitorów kalcyneuryny (w tym takrolimusu) w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca oraz stosowanie takrolimusu jako alternatywy do cyklosporyny w leczeniu odrzucania opornego na inne terapie.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2004, 2006) rekomenduje stosowanie takrolimusu u osób dorosłych (2004) oraz dzieci i młodzieży (2006) jako alternatywy cyklosporyny w przypadku, kiedy inhibitory kalcyneuryny są wskazane jako część immunosupresji inicjującej lub podtrzymującej u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wybór takrolimusu lub cyklosporyny powinien bazować na relatywnym znaczeniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tych leków dla indywidualnych pacjentów.

W przypadku ostrego odrzucania przeszczepu opornego na glikokortykosteroidy, jako jedną z opcji poleca się przejście w obrębie inhibitora kalcyneuryny na wysokie dawki takrolimusu. W trakcie leczenia epizodów odrzucania należy zwiększać dawki takrolimusu.

W rekomendacji odniesiono się do wyników 13 badań RCT porównujących takrolimus z którąś z dwóch postaci cyklosporyny (postać standardowa – Sandimmun®, mikroemulsja – Neoral®), w większości badań inhibitory kalcyneuryny stosowano w skojarzeniu z lekami antyproliferacyjnymi (azatiopryna lub mykofenolan mofetilu) i glikokortykosteroidami. W obu przypadkach zaobserwowano niższy odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem przeszczepu potwierdzonym biopsją, jednakże nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności i utracie przeszczepionej nerki. W porównaniu do mikroemulsji CsA, w grupie przyjmującej TAC zaobserwowano statystycznie istotny wzrost częstości występowania drżenia, z kolei w grupie przyjmującej mikroemulsję zaobserwowano wzrost częstości występowania hirsutyzmu, hiperlipidemii i zapalenia dziąseł.

Według NICE, wyniki badań RCT wykazały, że takrolimus jest przynajmniej tak samo skuteczny jak cyklosporyna przy zastosowaniu jako immunosupresja inicjująca lub podtrzymująca oraz istnieją pewne dowody na wyższą skuteczność takrolimusu w zapobieganiu ostrego odrzucania przeszczepu. Zwrócono jednak uwagę na pewne trudności w interpretowaniu wyników badań ze względu na różnice w dawkowaniu w badaniach i w praktyce klinicznej. Ze względu na różnice w działaniach niepożądanych obie opcje terapeutyczne – zarówno TAC jak i CsA powinny być dostępne dla pacjentów.

Spośród sześciu opublikowanych analiz ekonomicznych porównujących TAC z CsA (oba w skojarzeniach z innymi preparatami), trzy analizy efektywności kosztów sugerują, że TAC jest najmniej kosztowną opcją terapeutyczną. Podobnie dwie spośród trzech analiz kosztów, a w jednej analizie kosztów nie wykazano różnic.

NHS Lincolnshire (2011) rekomenduje finansowanie takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki, w systemie podziału kosztów (ang. *shared care*) w oparciu o wytyczne kliniczne NICE 2004.

East Lancashire Health Economy Medicines Management Board (ELMMB, 2012) rekomenduje finansowanie takrolimusu jako leku immunosupresyjnego.

Scottish Medicines Consortium (2007) rekomenduje finansowanie preparatu Prograf w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca w oparciu o porównywalną skuteczność zapobieganiu epizodom ostrego odrzucania przeszczepu do schematów opartych na cyklosporynie. Stosowanie takrolimusu jest ograniczone do pacjentów, u których nie można zastosować cyklosporyny.

Haute Autorité de Santé (HAS, 2002, 2007, 2008) rekomenduje finansowanie preparatu Prograf® w profilaktyce odrzucania nerki, wątroby (2002) lub serca (2007) oraz w leczeniu odrzucania allogenicznego przeszczepu opornego na terapię innymi środkami immunosupresyjnymi (2007). Poziom refundacji 100%.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2001, 2007) rekomenduje finansowanie preparatu Prograf® w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki lub wątroby (2001) oraz serca (2007). Rekomendację dotyczącą przeszczepu nerki lub wątroby oparto na analizie minimalizacji kosztów, rekomendację dotyczącą przeszczepienia serca – na analizie efektywności kosztów dla porównania z cyklosporyną.

Wnioskowana technologia, zgodnie z informacjami dostarczonymi przed podmiot odpowiedzialny jest finansowana ze środków publicznych w następujących krajach: w Bułgarii, Czechach, Grecji,

Hiszpanii, Lichtensteinie (90%), Słowacji, Słowenii, Szwajcarii (90%) i na Węgrzech. We Włoszech refundacja produktu osiąga poziom ceny najtańszego leku generycznego.

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 24 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-313/GB/10), z dnia 25 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-455/GB/11), z dnia 12 września 2012 r. (znak pisma: MZ-PL-460-12508-5/GB/11) oraz z dnia 23 września 2011 r. (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 biorców allogenicznym przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®), 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 9/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania/usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania/usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®)”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-0357. Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®). Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.