



**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 allogenicznych
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®)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka 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®)” Rada uważa za zasadne umieszczenie preparatów zawierających takrolimus, w tym Prografu, w oddzielnej grupie limitowej niż cyklosporyna. Ponadto Rada proponuje podjęcie działań, mających na celu ujednoczenie dopłaty pacjenta za lek, bez względu na jego dawkę (tj. opłatę ryczałtową, bez względu na dawkę, bez dopłaty).

Uzasadnienie

Takrolimus jest podstawowym lekiem stosowanym w schematach leczenia immunosupresyjnego u biorców nerki, wątroby, serca. W ciągu kilkunastu lat takrolimus stopniowo zastąpił starszy lek z tej samej grupy – cyklosporynę i stał się najczęściej stosowanym lekiem immunosupresyjnym u biorców nerki, wątroby i serca. Ma on znacznie silniejsze działanie od cyklosporyny, powodując nieco inne działania niepożądane.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada proponuje, by wskazania refundacyjne dla Prografu określano w przyszłych dokumentach jako „profilaktyka odrzucania przeszczepu”, a nie "profilaktyka odrzucenia przeszczepu", gdyż lepiej odpowiadałoby to obowiązującemu mianownictwu.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyka 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®)” nr AOTM-OT-0357.¹



Problem zdrowotny

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

Przeszczepienie nerki przywraca prawidłową homeostazę wewnątrzustrojową i czynność wewnątrzwydzielniczą oraz zapewnia lepszą jakość życia w porównaniu z dializoterapią, dlatego jest metodą z wyboru w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek. Jednym z możliwych powikłań po zabiegu transplantacji nerki jest ostre odrzucanie przeszczepu. Do trzeciego miesiąca po zabiegu ryzyko odrzucenia przeszczepu jest duże, później (do roku) umiarkowane. W Polsce według rejestru Poltransplantu w 2010 r. wykonano 999 przeszczepień nerek.^{1,3}

Przeszczepienie wątroby stało się obecnie standardową metodą leczenia, zarówno niewydolności tego narządu, spowodowanej przewlekłymi schorzeniami, jak i niektórych wrodzonych wad metabolicznych, pierwotnego raka wątroby oraz ostrej niewydolności wątroby. Dzięki udoskonaleniu metod chirurgicznych oraz leczenia immunosupresyjnego roczne przeżycie biorcy wątroby przeszczepionej od dawcy zmarłego wynosi – według danych amerykańskiego Naukowego Rejestru Biorców Narządów (SRTR) z 2004 roku – 87%, a pięcioletnie 73%. Przeszczepienie części wątroby od dawcy żywego może się wiązać nawet z nieco lepszym przeżyciem odległym biorcy. Wątroba – w porównaniu z innymi narządami unaczynionymi: nerką, sercem, płucem lub jelitem – jest uważana za narząd uprzywilejowany immunologicznie. Biorca wątroby wymaga na ogół nieco mniej agresywnego leczenia immunosupresyjnego i łatwiej dochodzi u niego do stanu tolerancji przeszczepu. W Polsce według rejestru Poltransplantu w 2010 r. wykonano 237 przeszczepów wątroby.^{1,4}

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. U 50-80% pacjentów występuje co najmniej jeden epizod odrzucenia. U większości pacjentów nie stwierdza się objawów, lecz prawie u 5% rozwijają się zaburzenia czynności lewej komory lub arytmie przedsionkowe. Częstość występowania ostrego odrzucenia jest największa w ciągu miesiąca, a następnie zmniejsza się w ciągu kolejnych pięciu miesięcy i stabilizuje się po roku. W Polsce według rejestru Poltransplantu w 2010 r. wykonano 79 przeszczepień serca.¹

W celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej biorcy na przeszczep stosuje się leki immunosupresyjne. Leki z tej grupy zmniejszają częstość i nasilenie ostrego odrzucenia nerki. Pozwalają także na uzyskanie długotrwałego przeżycia zarówno biorcy, jak i samego przeszczepu. W leczeniu chorych po transplantacji stosuje się immunosupresyjną terapię skojarzoną, za pomocą kilku leków o różnych mechanizmach działania, w możliwie najniższych dawkach terapeutycznych.²

Obecna standardowa terapia

Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki obejmuje trzy leki immunosupresyjne o różnym mechanizmie działania. Najczęściej jest to: inhibitor kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna) + lek antyproliferacyjny (mykofenolan mofetylu lub sodu) + glikokortykosteroid.¹

Inhibitory kalcyneuryny są podstawowymi lekami, na których opiera się większość schematów leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby. Najczęściej jest to: takrolimus + prednizon. Ponadto, choć nie we wszystkich ośrodkach, stosowane są modyfikacje schematu z udziałem leków z grupy hamujących podziały komórkowe, np. azatiopryny.¹

U pacjentów po transplantacji serca podstawowy schemat immunosupresji składa się z inhibitora kalcyneuryny (coraz częściej takrolimus zamiast cyklosporyny), pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów. W okresie okołoperacyjnym u prawie połowy chorych dodatkowo stosuje się indukację

przeciwciałami, wynika to jednak raczej z doświadczenia poszczególnych ośrodków transplantacyjnych, niż z indywidualnych wskazań do ich podania u wybranych pacjentów.¹

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne, zarówno polskie, jak i zagraniczne (PTT 2010 r., EAU 2009 r., RA 2011r., Prescrire 2007 r., KDIGO 2009 r.; ISHLT 2009 r., AST i ASTS 2009 r., BC Transplant 2011 r.)¹ są pozytywne odnośnie do stosowania takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki, serca lub wątroby i leczeniu odrzucania przeszczepu (nie wszystkie rekomendacje odnoszą się do tego wskazania).

Opis świadczenia

Prograf® (grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kalcyneuryny; kod ATC: L04AD02), zawierający związek chemiczny takrolimus, jest silnie działającym lekiem immunosupresyjnym. W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Prograf w postaci kapsułek jest podawany doustnie dwa razy na dobę. Prograf dopuszczono do obrotu: 20.10.1999 (kapsułki twarde 1 mg, 5 mg oraz koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 5 mg/ml), 30.04.2004 (kapsułki twarde 0,5 mg) we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.⁵

Prograf® (takrolimus) jest finansowany (w postaci kapsułek twardych) 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.¹

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była porównawcza analiza skuteczności takrolimusu o standardowym uwalnianiu z cyklosporyną, stosowaną u dzieci i dorosłych w profilaktyce odrzucania allogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca oraz z takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu, stosowanym u dorosłych w profilaktyce odrzucania przeszczepów nerki lub wątroby.

Przeszczepienie nerki

W wyniku przeglądu systematycznego, do analizy podmiot odpowiedzialny zakwalifikował 29 randomizowanych badań klinicznych RCT i jedno badanie obserwacyjne, porównujące takrolimus z cyklosporyną oraz trzy RCT porównujące takrolimus z takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu.¹ Badania te były średniej jakości (brak zaślepienia), czas obserwacji pacjentów wahał się od sześciu tygodni do pięciu lat, w prawie wszystkich badaniach testowano hipotezę *superiority* i w znacznej większości włączano wyłącznie osoby dorosłe.

W badaniach RCT oraz ich metaanalizach w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus, w porównaniu z cyklosporyną, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów. Dla 6-miesięcznego okresu obserwacji metaanaliza czterech badań wykazała statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z przeżyciem przeszczepionego narządu na korzyść takrolimusu (różnice w poszczególnych badaniach nie były istotne statystycznie). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji: 1,5 roku, 2 lata, 3 lata, 4 lata, 5 lat, natomiast w badaniu z 6-letnim okresem obserwacji różnica była istotna statystycznie. Zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem przeszczepionego narządu potwierdzonym biopsją w okresie obserwacji: 6-miesięcznym – dwa z dziewięciu RCT i wynik metaanalizy, rocznym – pięć z 13 RCT i wynik metaanalizy; 2-letnim – jedno z czterech RCT, 3-letnim – jedno z trzech RCT i wynik metaanalizy, 6-letnim – jedno badanie; nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w 1,5-rocznym i 4,5-letnim okresie obserwacji (po jednym RCT). Zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem przeszczepionego narządu ogółem w okresie obserwacji 6-miesięcznym – pięć z 12 RCT i wynik metaanalizy, rocznym – sześć z 16 RCT i wynik metaanalizy. W badaniu obserwacyjnym zanotowano

następujące statystycznie istotne różnice: nieznacznie wyższy odsetek pacjentów z 3-letnim przeżyciem oraz rocznym przeżyciem przeszczepionego narządu i nieznacznie niższy odsetek pacjentów, u których w ciągu roku wystąpiło ostre odrzucanie przeszczepionego narządu.

W RCT, w grupie przyjmującej takrolimus, w porównaniu z grupą przyjmującą takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, 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

W wyniku przeglądu systematycznego, do analizy podmiot odpowiedzialny zakwalifikował 21 RCT i jedno badanie obserwacyjne porównujące takrolimus z cyklosporyną oraz jedno RCT porównujące takrolimus z takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu. Badania te były średniej jakości (brak zaślepienia), czas obserwacji pacjentów wahał się od trzech miesięcy do 10 lat, w prawie wszystkich badaniach testowano hipotezę *superiority* i w znacznej większości włączano wyłącznie osoby dorosłe.

W RCT, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą na takrolimucie, w porównaniu z grupą przyjmującą cyklosporynę, zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z przeżyciem: rocznym – jedno z 11 RCT 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. Wykazano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z przeżyciem przeszczepionego narządu jedynie dla 1,5-rocznego okresu obserwacji – jedno z dwóch RCT. 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 ostрым odrzucaniem przeszczepionego narządu potwierdzonym biopsją w okresie obserwacji: rocznym – jedno z pięciu RCT i wynik metaanalizy, 1,5-rocznym – jedno z dwóch RCT, 2-letnim – jedno RCT, 3-letnim – jedno z trzech RCT i wynik metaanalizy, 5-letnim – jedno RCT; w badaniu z 4-letnim okresem obserwacji różnice nie były istotne statystycznie.

W RCT, w grupie przyjmującej takrolimus, w porównaniu z grupą przyjmującą takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, 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

W wyniku przeglądu systematycznego, do analizy podmiot odpowiedzialny zakwalifikował 11 RCT i dwa badania obserwacyjne (rejestry ISHLT 2010 r.) porównujące takrolimus z cyklosporyną. Badania te były średniej jakości (brak zaślepienia), czas obserwacji pacjentów wahał się od sześciu miesięcy do 17 lat, we wszystkich badaniach testowano hipotezę *superiority*.

W RCT, w grupie przyjmującej takrolimus, w porównaniu z grupą przyjmującą cyklosporynę, 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.

Według rejestru ISHLT odnotowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których w ciągu roku wystąpiło ostre odrzucanie przeszczepionego narządu. Ponadto u dzieci rzadziej występowały: ostre odrzucanie przeszczepionego narządu w ciągu roku, między 1. a 10. rokiem i między 11. a 17. rokiem obserwacji.

Reasumując, wyniki RCT i odnalezione przeglądy wskazują na większą skuteczność kliniczną takrolimusu o standardowym uwalnianiu w porównaniu z cyklosporyną w profilaktyce odrzucania przeszczepu. Natomiast skuteczność takrolimusu o standardowym uwalnianiu i o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna.

Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie RCT włączonych do analizy oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.^{1,5}

Z RCT wynika, że takrolimus i cyklosporyna różnią się profilem bezpieczeństwa, m.in. takrolimus częściej powoduje rozwój cukrzycy potransplantacyjnej, natomiast rzadziej hiperlipidemię i nadciśnienie. Oba leki są neuro- i nefrotoksyczne. Takrolimus o standardowym uwalnianiu i takrolimus o przedłużonym uwalnianiu mają porównywalny profil bezpieczeństwa.

W RCT, obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby, w grupie przyjmującej takrolimus o standardowym uwalnianiu, w porównaniu z grupą przyjmującą takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla większości ocenianych działań niepożądanych. Spośród kilkunastu działań niepożądanych, które różniły się częstością występowania w rocznym okresie obserwacji, większość występowała rzadziej w grupie pierwszej.

Ustalenie profilu działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne, ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu leków. Wiele niepożądanych działań leku wymienionych poniżej jest odwracalnych lub ustępuje po zmniejszeniu dawki. Wydaje się, że stosowanie produktu drogą doustną związane jest z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu do stosowania dożylnego. W Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazano bardzo często ($\geq 10\%$) ból głowy, drżenie mięśniowe, biegunkę, nudności, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemię, hiperkalemię, cukrzycę, nadciśnienie, bezsenność; często ($<10\%$ i $>1\%$): tachykardię, chorobę niedokrwienną serca, niedokrwistość, leukopenię, trombocytopenię, leukocytozę, drgawki, zaburzenia świadomości, parestezje, neuropatię obwodową, zawroty głowy, zaburzenia układu nerwowego, światłowstręt, schorzenia oczu, szumy uszne, duszności, wysięk opłucnowy, kaszel, śródmiąższowe zapalenie płuc, stany zapalne żołądka i jelit, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, krwotok z żołądka i jelit, wodobrzusze, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspepsji, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcie, luźne stolce, objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe, niewydolność nerek, ostrą niewydolność nerek, skąpomocz, martwicę kanalików nerkowych, toksyczną nefropatia, nieprawidłowe wyniki badania moczu, zaburzenia pęcherza i cewki moczowej, świąd, wysypkę, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie, hipomagnezemię, hipofosfatemię, hipokaliemię, hipokalcemię, hiponatremię, zatrzymanie płynów w ustroju, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie apetytu, jadłowstręt, kwasicę metaboliczną, hiperlipidemię, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie triglicerydów, inne zaburzenia elektrolitowe, pierwotne zaburzenia czynności przeszczepu, krwotok, zdarzenia zakrzepowozatorowe i niedokrwienne, choroby naczyń obwodowych, niedociśnienie pochodzenia obwodowego, osłabienie, gorączkę, obrzęki, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała, zaburzenia czynności wątroby i nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych, zastój żółci *izóltaczka*, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych, objawy niepokoju, stany splątania i dezorientacja, depresja, obniżenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy i zaburzenia psychiczne. Pozostałe działania niepożądane występujące niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $<1\%$) i rzadko ($\geq 0,01\%$ do $<0,1\%$) znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Pismem z dnia 23.09.2011 (wpłynęło do Agencji 27.09.2011) Minister Zdrowia wyraził zgodę na ograniczenie zakresu analiz do skróconej analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.¹

Takrolimus jest refundowany w krajach europejskich w różnych dawkach.¹ Odnaleziono sześć pozytywnych rekomendacji dotyczących finansowania takrolimusu ze środków publicznych z: Wielkiej Brytanii (NICE 2006 r., NHS 2011 r., ELMMB 2012 r., SMC 2007 r.), Francji (HAS 2008 r.) i Australii (2007 r.).¹

Rada apeluje o podjęcie działań gwarantujących dostępność leku za opłatą ryczałtową bez dodatkowych dopłat ze strony pacjenta.

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

Prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński

Wiceprzewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Raport Nr: AOTM-OT-0357 „Profilaktyka 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®)”. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, styczeń 2012
2. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010
3. Myśliwiec M., et al. Niewydolność nerek w: Choroby wewnętrzne. Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280
4. Nowacka-Cieciura E, Durlik M. Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. Medical Science Review - Hepatologia 2007; 7: 9-17
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf