



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 10/2012 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 lub wątroby oraz leczenie w przypadkach
odrzucania przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi
immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych
pacjentów przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus
(Advagraf®)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub wątroby oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Advagraf®)”. Rada uważa za zasadne umieszczenie preparatów zawierających takrolimus, w tym Advagraf, 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, powoduje jednak więcej działań niepożądanych.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada proponuje, by wskazania refundacyjne dla Advagrafu 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 lub wątroby oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Advagraf®)” nr AOTM-OT-0356.¹



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 przeszczepień wątroby.^{1,4}

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 są 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

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne, zarówno polskie, jak i zagraniczne (PTT 2010 r., EAU 2009 r., RA 2011r., Prescrire 2010r., BC Transplant 2011 r.)¹ są pozytywne (ew. z ograniczeniami) odnośnie do stosowania takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki lub wątroby i leczeniu odrzucania przeszczepu (nie wszystkie rekomendacje odnoszą się do tego wskazania).

Opis świadczenia

Advagraf® (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. Advagraf jest preparatem takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu; ma przedłużony profil wchłaniania i maksymalne stężenie takrolimusu we krwi występuje średnio po około 2 godzinach. Jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Lek dopuszczono do obrotu: 23.04.2007 r. we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu u

dorostych biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby oraz leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.⁵

Advagraf® (takrolimus) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu stan po przeszczepieniu 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 w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu z takrolimusem o standardowym uwalnianiu oraz z cyklosporyną w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby.

W wyniku przeglądu systematycznego, do analizy dotyczącej przeszczepienia nerki podmiot odpowiedzialny zakwalifikował trzy badania randomizowane: Kramer 2010, Włodarczyk 2009 i Silva 2007.^{6,7,9} We wszystkich badaniach komparatorem był takrolimus o standardowym uwalnianiu, natomiast w badaniu Silva 2007 również cyklosporyna. Badanie Kramer 2010 jako jedyne podwójnie zaślepiono i zamaskowano (oceniono je na 4 punkty w skali Jadad), pozostałe badania oceniono jako umiarkowanej jakości. W badaniu Włodarczyk 2009 włączono najmniejszą liczbę chorych (N=119), a okres obserwacji był najkrótszy i wynosił 6 tygodni. W badaniach Kramer 2010 i Silva 2007 udział wzięła porównywalna liczba chorych, tj. ponad 600, a okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. W badaniu Kramer 2010 testowano hipotezę *non-inferiority* dla punktu końcowego *częstość występowania potwierdzonego biopsją ostrego odrzucania przeszczepionego narządu* i *superiority* dla pozostałych punktów końcowych. W badaniu Włodarczyk 2009 testowano hipotezę *superiority*, a w badaniu Silva 2007 *non-inferiority*.

Do analizy dotyczącej przeszczepienia wątroby podmiot odpowiedzialny zakwalifikował jedno randomizowane badanie: Trunecka 2010.⁸ W tym podwójnie zaślepionym, maskowanym, wieloośrodkowym i międzynarodowym badaniu interwencją kontrolną był takrolimus o standardowym uwalnianiu. W badaniu wzięto udział łącznie 471 osób (populacja ITT), z czego 237 osób w grupie interwencji i 234 w grupie komparatora. Testowano hipotezę *non-inferiority* dla punktu końcowego *częstość występowania potwierdzonego biopsją ostrego odrzucania przeszczepionego narządu* i *superiority* dla pozostałych punktów końcowych.

Sponsorem wszystkich badań była firma Astellas Pharma (firma wnioskująca). W analizie uwzględniono tylko jedno wskazanie, tj. profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki lub wątroby. Nie uwzględniono leczenia w przypadkach odrzucenia przeszczepu.

Przeszczepienie nerki

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją – lokalnie, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją – centralnie ani w porównaniu z cyklosporyną ani z takrolimusem o standardowym uwalnianiu.

Przeszczepienie wątroby

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą pacjentów przyjmujących takrolimus o przedłużonym uwalnianiu a grupą przyjmującą takrolimus o standardowym uwalnianiu dla punktów końcowych: przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu.

Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie RCT włączonych do analizy oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Przeszczepienie nerki

Zaobserwowano statystycznie istotne różnice między grupą pacjentów przyjmujących takrolimus o przedłużonym uwalnianiu a grupą przyjmującą cyklosporynę w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: zakrzepica przetoki tętniczo-żylna, nadmierne owłosienie, hirsutyzm, hiperlipidemia, wodonercze, przerost dziąseł, obrzęk obwodowy – na korzyść takrolimusu, a na korzyść cyklosporyny – odsetek pacjentów, u których wystąpiły: cukrzyca, drżenia, hipotonia ortostatyczna, biegunka, niezbyt żołądka i jelit, łysienie, zapalenie zatok.

Zaobserwowano statystycznie istotne różnice między grupą pacjentów przyjmujących takrolimus o przedłużonym uwalnianiu a grupą przyjmującą takrolimus o standardowym uwalnianiu w odsetku pacjentów, u których wystąpiły infekcje bakteryjne związane ze stosowaną terapią, nocne poty – na korzyść pierwszej grupy; a na korzyść komparatora – odsetek pacjentów, u których wystąpiły: poważne bakteryjne odmiedniczkowe zapalenie nerek, poważne krwotoki, infekcje CMV, anemia nerkopochodna, parestezje, krwaki, zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit, krwawienie z układu pokarmowego, martwica cewek nerkowych, nietrzymanie moczu, zaburzenia jąder, bolesne miesiączkowanie.

Przeszczepienie wątroby

Jedyną istotną statystycznie różnicą między grupą pacjentów przyjmujących takrolimus o przedłużonym uwalnianiu a grupą przyjmującą takrolimus o standardowym uwalnianiu był niższy odsetek pacjentów z hiperglikemią w pierwszej grupie.

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu leków. W Charakterystyce Produktu Leczniczego⁵ jako najczęściej zgłaszane działania niepożądane ($\geq 10\%$) wskazano drżenie mięśniowe, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemię, cukrzycę, hiperkaliemię, zakażenia, nadciśnienie, ból głowy, biegunkę, nudności, bezsenność. Często ($< 10\%$ i $> 1\%$) występują: tachykardia, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, leukocytoza, drgawki, zaburzenia świadomości, parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, zaburzenia układu nerwowego, światłowstręt, schorzenia oczu, szumy uszne, duszności, wysięk opłucnowy, kaszel, śródmiąższowe schorzenie płuc, stany zapalne żołądka i jelit, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, krwotok z żołądka lub jelit, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspepsji, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce, objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe, niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, skąpomocz, martwica kanalików nerkowych, toksyczna nefropatia, nieprawidłowe wyniki badania moczu, zaburzenia pęcherza i cewki moczowej, świąd, wysypka, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie, hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie apetytu, jadłowstręt, kwasicę metaboliczną, biperlipidemię, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie triglicerydów, inne zaburzenia elektrolitowe, zaburzenia czynności przeszczepu, krwotok, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i niedokrwienne, choroby naczyń obwodowych, niedociśnienie pochodzenia obwodowego, osłabienie, gorączka, obrzęki, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała, zastój żółci i żółtaczką, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, objawy niepokoju, stany splątania i dezorientacja, depresja, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia psychiczne. Pozostałe działania niepożądane występujące niezbyt często ($< 1\%$ i $> 0,1\%$) i rzadko ($< 0,1\%$ i $> 0,01\%$) 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 o przedłużonym uwalnianiu jest refundowany w ■ krajach europejskich w różnych dawkach.¹ Odnaleziono cztery rekomendacje finansowe: francuska (HAS 2009 r.) i szkocka (SMC 2007

r.) pozytywnie odnoszą się do obu wskazań, rekomendacja walijska (AWMSG 2011 r.) jest pozytywna w odniesieniu do stosowania preparatu Advagraf w profilaktyce odrzucenia przeszczepu, ale negatywna w zakresie finansowania tego preparatu w leczeniu odrzucenia przeszczepu. Kanadyjska rekomendacja (CED 2010 r.) jest negatywna ze względu na brak terapeutycznej lub kosztowej korzyści względem opcji alternatywnych.¹

Rada zwraca uwagę na fakt, że choć takrolimus wydawany jest pacjentom za opłatą ryczałtową, na skutek różnic w urzędowej cenie zbytu za DDD w opakowaniu dopłaty chorych w przypadku niektórych dawek są duże. Jednocześnie brak istotnych różnic w efektywności klinicznej poszczególnych dawek/produktów nie uzasadnia tworzenia oddzielnych grup limitowych. Rada apeluje o podjęcie działań skutecznie ograniczających nieuzasadnione dopłaty pacjentów.

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-0356 „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub wątroby oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Advagraf®)”. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, styczeń 2011.
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 Advagraf
6. Kramer B.K., et al. Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group, Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. American Journal of Transplantation 2010, 10(12):2632-43
7. Silva Jr. H.T., et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2007, 7 (3) (pp 595-608)
8. Trunecka P., et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twicedaily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation, American Journal of Transplantation 2010, 10 (10) (pp 2313- 2323)
9. Włodarczyk Z., et al. Pharmacokinetics for once-versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial. American Journal of Transplantation 2009, Nov;9(11):2505-13