



Rekomendacja nr 86/2011

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

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną mofetili mycophenolas (m.in. CellCept®)”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną mofetili mycophenolas (m.in. CellCept®)”.

Prezes Agencji uważa równocześnie, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹, za wskazane, wprowadzenie odrębnych grup limitowych dla leków o wspólnych mechanizmach działania: inhibitorów kalcyneuryny, inhibitorów mTOR (ang. mammalian target of rapamycin kinase), selektywnych leków hamujących podziały komórkowe (np. mykofenolan mofetylu) i nieselektywnych leków hamujących podziały komórkowe (np. azatiopryna).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną mofetili mycophenolas (m.in. CellCept®)”.

Zgodnie z wytycznymi mykofenolan mofetylu (MMF) to jeden z podstawowych leków stosowanych w schematach immunosupresyjnych u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Z uwagi na skuteczność oraz profil bezpieczeństwa lek ten stopniowo zastąpił azatioprynę. Wytyczne Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2009) wśród leków antyproliferacyjnych zalecają stosowanie MMF, jako leku pierwszego wyboru.

Mykofenolan mofetylu to lek o potwierdzonej skuteczności. Wykazuje on brak nefrotoksyczności, hepatotoksyczności, nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego, nie powoduje zaburzeń metabolicznych. Według opinii ekspertów klinicznych MMF jest przyjmowany przez ok. 80% biorców narządów.



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

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

Problem zdrowotny

Przeszczepienie narządu jest złożonym procesem, przebiegającym – w kolejnych etapach – od stwierdzenia możliwości pobrania (od osoby zmarłej), przez koordynację jego pobrania (w tym rozpoznanie zgonu i podtrzymywanie czynności narządów od tego momentu do ich pobrania), zabezpieczenie narządu przed następstwami niedokrwienia w okresie jego przechowywania, wybór optymalnego biorcy, operację przeszczepienia i znieczulenie pacjenta, stosowanie optymalnego schematu leczenia immunosupresyjnego, oraz właściwe postępowanie lekarskie w okresie pooperacyjnym, mające na celu zapobieganie powikłaniom lub ich leczenie, a także wczesne rozpoznanie przyczyn zaburzenia czynności przeszczepu. Odległe wyniki przeszczepienia (zachowanie czynności narządu lub przeżycie chorego) zależą nie tylko od właściwego postępowania w każdym z wymienionych etapów procesu przeszczepienia, ale w równej mierze od odpowiedniego postępowania terapeutycznego w okresie odległym.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. 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.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 zawałach lub operacji kardiologicznej. Jedynym bezwzględnym 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 nawet z nieco lepszym przeżyciem odległym biorcy.

Wątroba – w porównaniu z innymi narządami unaczynionym: nerką, sercem, płucem lub jelitem – jest uważana za narząd uprzywilejowany immunologicznie. Biorca wątroby wymaga generalnie nieco mniej agresywnego leczenia immunosupresyjnego i łatwiej dochodzi u niego do stanu tolerancji przeszczepu.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

Według danychUSRDS United States Renal Data System (2009) w USA takrolimus otrzymuje 85% biorców nerki a cyklosporynę 10%, MMF - 75%, MPS (Myfortic) - 16%. Schemat takrolimus+MPA+GS stosowany jest u 51,4% biorców, takrolimus+MMF/MPS (bez GS) u 27,6% pacjentów, schemat CsA+MMF+GS otrzymuje 5,6% pacjentów a CsA+MMF (bez GS) jedynie 1,9% biorców. Odsetek chorych po przeszczepieniu nerki leczonych pochodnymi kwasu mykofenolowego wynosi w USA 92% (w 2007 roku MMF – 75%, MPS – 16%). Dane z raportów NAPRTCS (*North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*) potwierdzają dominację takrolimusu i mykofenolanu mofetylu oraz niewielki udział cyklosporyny, azatiopryny i sirolimusu w podstawowej immunosupresji u dzieci po transplantacji nerki.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT, 2010) zaleca następujące:

- Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki:

Dzieci:

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 odrzucenia i poprawia odległe rokowanie, co do utrzymania czynności przeszczepu [...]. Inną możliwością terapeutyczną w takiej grupie chorych (niskiego ryzyka) jest kojarzenie takrolimusu z azatiopryną i steroidami. U chorych podwyższonego ryzyka powikłań immunologicznych stosuje się skojarzenie takrolimusu lub cyklosporyny z MMF i steroidami. W przypadkach szczególnie wysokiego ryzyka (retransplantacja, wysokie miano przeciwciał cytotoksycznych, dodatni wynik próby krzyżowej z „historyczną” surowicą) łączy się takrolimus z mykofenolanem mofetylu i steroidami, dodatkowo podając anty-IL2R.²

Dorośli:

Standardowy schemat immunosupresji po transplantacji nerki to inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + glikokortykosteroidy (GS). Najczęściej: Prograf/Advagraf/Neoral + CellCept/Myfortic + GS. Jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucenia nie przekraczającą 20%.

- Immunosupresja trójlekowa z CellCeptem niezależnie od użytego inhibitora kalcyneuryny w przeszczepianiu nerek zmniejsza ryzyko niepowodzenia o 20%, zmniejsza odsetek epizodów ostrego odrzucenia, poprawia przeżycie chorych z czynnym przeszczepem nerki, zarówno roczne jak i wieloletnie. Stosowanie CellCeptu umożliwia w wybranych przypadkach zmniejszenie dawek inhibitorów kalcyneuryny, zmniejszenie dawki steroidów, odstawienie GS lub wczesne zaniechanie ich stosowania.
- Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca

Dorośli:

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 porównaniu do azatiopryny, zastosowanie mykofenolanu mofetylu (w kombinacji z cyklosporyną i glikokortykosteroidem) u pacjentów po przeszczepie serca powoduje zwiększenie odsetka chorych żyjących w pierwszym roku po transplantacji serca oraz zmniejszenie liczby epizodów ostrego odrzucania. Podobny efekt (zmniejszenie odsetka epizodów odrzucania) można uzyskać zamieniając azatioprynę na mykofenolan mofetylu. Ponadto, azatiopryna ma działanie mielo- i hepatotoksyczne zwłaszcza w przypadku jednoczesowego zastosowania allopurinolu. W rezultacie, zalecanym lekiem hamującym proliferację limfocytów u wszystkich pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania powinien być mykofenolan mofetylu.²

- Leczenie immunosupresyjne po transplantacji wątroby

Dzieci:

Przykładowe schematy najczęściej stosowanego leczenia immunosupresyjnego w pierwszym okresie po przeszczepie wątroby u dzieci stosuje się według kolejności wynikających z aktualnych tendencji w piśmiennictwie oraz doświadczenia ośrodka autora. W zależności od schematu leczenia immunosupresyjnego stosuje się różne zasady podawania poszczególnych leków w okresie okołoperacyjnym przeszczepu wątroby. MMF podaje się w schemacie I (takrolimus+MMF), schemacie III (takrolimus+MMF+prednison), schemacie IV (cyklosporyna+MMF+prednison).²

Dorośli:

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

Stosowanie CellCeptu pozwala w wybranych przypadkach na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów, ich odstawienie lub wczesne zaniechanie ich stosowania. Leczenie MMF umożliwia także zmniejszenie dawek inhibitora kalcyneuryny. Najczęstsze działania niepożądane to: mielotosyczość, leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość ustępujące po zmniejszeniu dawki oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha). W przypadku ich wystąpienia należy rozważyć redukcję dawki i zmianę sposobu podawania lub jeśli to uzasadnione zmianę preparatu na Myfortic, lek poza zarejestrowanymi wskazaniami.²

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia liczba pacjentów związana z refundacją substancji czynnej *mykofenolan mofetylu* w latach 2009-2010 wynosiła: do 18 roku życia 330 pacjentów w 2009 roku i 351 w roku 2010 oraz 6460 pacjentów powyżej 18 roku życia w 2009 roku i 6914 w roku 2010.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Mykofenolan mofetylu (CellCept®) jest lekiem immunosupresyjnym. Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo* podczas, gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.³

Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie produktu CellCept jest skorelowane ze stężeniem MPA.

We wczesnym okresie po transplantacji (< 40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wielkość AUC dla MPA jest o około 30% mniejsza i wartość Cmax o około 40% mniejsza w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).³

Zgodnie z dokumentacją rejestracyjną CellCept jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

Wniosek Ministerstwa Zdrowia dotyczy profilaktyki ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu (m.in. CellCept®).²

Preparat CellCept® (*mofetili mycophenolas*) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Znajduje się na wykazie leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na choroby: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”(podobnie, jak inne preparaty zawierające mykofenolan mofetylu).²

Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczną oceniono na podstawie skróconej analizy klinicznej opartej o dowody wtórne (pełne teksty prac przeglądowych). Dodatkowo podmiot odpowiedzialny przekazał publikacje: Ekberg 2009, Neuberger 2009, Irish 2010. Wykorzystano również fragmenty dotyczące porównania efektywności klinicznej i bezpieczeństwa syrolimusu i mykofenolanu mofetylu, pochodzące z raportu AOTM-OT-0355 opracowanego przez Agencję w oparciu o analizy dostarczone przez podmiot odpowiedzialny dla preparatu Rapamune® (syrolimus).²

Według zaleceń PTT 2010 najczęstszym miernikiem aktywności immunosupresji w badaniach klinicznych jest liczba, czas wystąpienia i ciężkość (steroidooporność) epizodów ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją narządu. Skuteczność leków immunosupresyjnych stosowanych w połączeniu z GS w zapobieganiu ostrego odrzucania (terapia dwulekowa) przeszczepu nerki w czasie pierwszych 6 miesięcy można przedstawić następująco: TAC > CsA > RAPA = EVERL = MMF/MPS > AZA (nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą).

- Przeszczepienie nerki

Według autorów metaanalizy Knight 2009 (19 RCT, n=3143) stosowanie u pacjentów po przeszczepieniu nerki MMF z CNI jest bardziej korzystne klinicznie niż stosowanie AZA z CNI. Autorzy metaanalizy Moore 2009 (19 RCT, n=3312) sugerują, że protokoły immunosupresyjne z redukcją CNI i dołączeniem MMF mogą pełnić istotną rolę u pacjentów po przeszczepieniu nerki, natomiast protokoły z całkowitą eliminacją CNI wiążą się z nieakceptowalnie wysoką częstością odrzucania przeszczepu. Poprawa czynności nerek w protokołach CNI zredukowana dawka + MMF jest porównywalna do protokołów CNI zredukowana dawka + SRL.

Według pracy przeglądowej Hocker 2011 u dzieci po przeszczepieniu nerki, u których wystąpiła nefrotoksyczność spowodowana przez CNI, najbezpieczniejszym schematem jest schemat oparty na MMF ze zredukowaną dawką CNI i GS. Schematy niezawierające CNI: MMF+GS i inhibitor mTOR+MMF+GS nie są bezpieczne, gdyż wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrego odrzucania przeszczepu.

- Przeszczepienie serca

Według pracy przeglądowej Dandel 2010 wyniki głównych badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu serca przyjmujących schematy oparte na inhibitorach kalcyneuryny (CNI) wskazują na większą efektywność kliniczną mykofenolanu sodu, niż azatiopryny. Nie wykazano natomiast różnic między mykofenolanem mofetylu a ewerolimusem, z tym, że dane są tu niewystarczające. Według pracy przeglądowej Danfield 2010 w schematach 2-lekowych i 3-lekowych u dzieci po przeszczepieniu serca najczęściej używanym środkiem anty-proliferacyjnym jest azatiopryna i mykofenolan mofetylu. Stosowanie mykofenolanu mofetylu w populacji pediatrycznej oparte jest głównie o wyniki dużych badań raportujących poprawę skuteczności transplantacji serca u pacjentów dorosłych stosujących MMF.²

- Przeszczepienie wątroby

Według pracy przeglądowej Germani 2009, u pacjentów po przeszczepieniu wątroby przyjmujących przewaga kliniczna MMF nad AZA (w skojarzeniu z CsA+GS) nie jest dostatecznie dobrze udokumentowana. Z kolei według pracy przeglądowej Beckebaum 2011, w ostatnich latach prospektywne badania z grupą kontrolną potwierdziły efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, z dysfunkcją nerek, MMF w skojarzeniu

ze zredukowaną dawką inhibitorów kalcyneuryny, jako terapii obniżającej częstość epizodów ostrego odrzucania przeszczepu, poprawiającej funkcje nerek i zmniejszającej ryzyko kardiologiczne.²

Bezpieczeństwo stosowania

- Przeszczepienie nerki

Wyniki metaanalizy Knight 2009 porównującej mykofenolan mofetylu z azatiopryną (oba w skojarzeniu z CNI) u pacjentów po przeszczepieniu nerki (19 RCT, n=3143) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości następujących działań niepożądanych: wszystkie zakażenia, zakażenie CMV, leukopenia, anemia, wszystkie nowotwory. W grupie przyjmującej MMF wykazano natomiast statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia biegunki.

Wyniki oceny bezpieczeństwa schematów trójlekowych z takrolimusem (TAC) i glikokortykosteroidami (GS) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetylu (MMF), (według analizy klinicznej producenta Rapamune®) wskazały u pacjentów w grupie przyjmującej syrolimus (+TAC+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetylu (+TAC+GS) w otwartych badaniach z randomizacją (RCT) statystycznie istotne częstsze występowanie podwyższonego poziomu cholesterolu, trójglicerydów i lipidów w rocznym okresie obserwacji, natomiast rzadsze występowanie leukopenii w ciągu 6 miesięcy od transplantacji. Ponadto metaanaliza badań Ciancio 2004b i Sampaio 2008 wykazała statystycznie istotną większą częstość występowania torbieli limfatycznej w grupie przyjmującej syrolimus, pomimo iż różnica ta w poszczególnych badaniach nie osiągnęła istotności statystycznej.²

Stosowanie schematów dwulekowych z cyklosporyną (CsA) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetylu (MMF) (według analizy klinicznej producenta Rapamune®), w otwartym badaniu RCT Anil Kumar 2008 u pacjentów w grupie przyjmującej syrolimus (+CsA) w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetylu (+CsA) wskazują na statystycznie istotne częstsze występowanie podwyższonego profilu lipidowego wymagającego zastosowania leków przez pierwszy rok po operacji, natomiast rzadsze występowanie nowotworów w ciągu 8 lat od transplantacji.²

Oceniając bezpieczeństwo schematów dwulekowych z takrolimusem (TAC) u pacjentów po przeszczepieniu nerki – syrolimus (SRL) vs mykofenolan mofetylu (MMF) (według analizy klinicznej producenta Rapamune®) u pacjentów w grupie przyjmującej syrolimus (+TAC) w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetylu (+TAC), w otwartym badaniu RCT Anil Kumar 2008 zaobserwowano statystycznie istotne częstsze występowanie obniżenia poziomu hemoglobiny poniżej 11 g/dl, natomiast rzadziej odnotowano następujące działania niepożądane: refluks przełyku zdiagnozowany endoskopią, wystąpienie nowotworu w ciągu 8 lat. W otwartym badaniu RCT Gallon 2006 terapię syrolimusem przerywano częściej, niż terapię mykofenolanem mofetylu.²

- Przeszczepienie serca

W przeglądzie głównych nieimmunologicznych działań niepożądanych związanych z długoterminową immunosupresją podtrzymującą u pacjentów po przeszczepieniu serca (według Dandel 2010) u pacjentów po przeszczepieniu serca przyjmujących MMF, nie obserwowano neurotoksyczności, diabetogenności, hiperlipidemii, nadciśnienia. Neurotoksyczność nie była istotna statystycznie. Mielosupresja występowała na poziomie mniejszym nawet niż azatiopryna. Obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe.²

- Przeszczepienie wątroby

Ocena bezpieczeństwa w RCT porównujących AZA vs MMF u pacjentów po przeszczepieniu wątroby przeprowadzona według pracy przeglądowej Germani 2009, u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z CsA+GS w porównaniu do grupy przyjmującej azatioprynę w skojarzeniu z CsA+GS wskazała statystycznie rzadsze występowanie trombocytopenii, natomiast nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości infekcji, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, leukopenii. Ponadto w pracy Germani 2009 zwrócono uwagę, że dane dotyczące potencjalnego wpływu antywirusowego MMF i AZA wobec HCV nie są jednoznaczne. Informacje te przytoczono również w zaleceniach PTT 2010.

Według pracy przeglądowej Beckebaum 2011, w ostatnich latach prospektywne badania z grupą kontrolną potwierdziły bezpieczeństwo stosowania u pacjentów po przeszczepieniu wątroby mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu ze zredukowaną dawką inhibitorów kalcyneuryny, jako terapii poprawiającej funkcje nerek oraz zmniejszającej ryzyko kardiologiczne.²

Z informacji przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego wynika, że do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą: biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty. U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, jest zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry. U wszystkich pacjentów po transplantacji występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych, które rośnie w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego.²

Efektywność kosztowa i wpływ na system ochrony zdrowia

Średnie roczne koszty oszacowane na podstawie analizy ekonomicznej wykonanej przez producenta preparatu Rapamune®, według kategorii kosztów kształtują się następująco:

- Koszt leczenia immunosupresyjnego według schematu MMF +CsA/TAC+GS wynosi około ■■■ PLN za pierwszy rok terapii;
- Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z immunosupresją:

Oszacowano koszt następujących działań: zaburzenia w funkcjonowaniu nerek – ■■■ PLN, zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby – ■■■ PLN, zaćma – ■■■ PLN, trombocytopenia – ■■■ PLN, zapalenie płuc – ■■■ PLN, nowotwory – ■■■ PLN, zaburzenia gospodarki lipidowej – ■■■ PLN, nadciśnienie – ■■■ PLN, obniżenie poziomu hemoglobiny wymagające podania erytropoetyny – ■■■ zPLN, infekcje układu moczowego – ■■■ PLN, zakażenia *Herpes zoster* – ■■■ PLN, leukopenia – ■■■ PLN, wystąpienie torbieli limfatycznej – ■■■ PLN, neurotoksyczność – ■■■ PLN, toksyczna nefropatia – ■■■ PLN, niedrożność jelit – ■■■ PLN;

- Koszt ostrego odrzucenia przeszczepu - ■■■ PLN;
- Przewlekłe odrzucenie przeszczepu – koszt dializoterapii - ■■■ PLN;
- Przewlekłe odrzucenie przeszczepu - koszt przeszczepu narządu - ■■■ PLN;
- Koszt monitorowania efektów leczenia - ■■■ PLN.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych: wytyczne amerykańskie KDIGO, ISHLT oraz AST&ASTS, wytyczne brytyjskie The Renal Association oraz BC Transplant, wytyczne European Association of Urology, a także wytyczne kanadyjskie i francuskie Prescrire. Spośród wymienionych rekomendacji 3 odnosiły się do przeszczepu wątroby, 4 do przeszczepu serca i 6 do przeszczepu nerki. Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne. W większości z nich podkreślano, że immunosupresja 3-lekowa z MMF i zamiana AZA na MMF zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia i poprawia odległe rokowania co do utrzymania czynności przeszczepu. Odnaleziono 6 rekomendacji finansowych (brytyjskie NICE, Lincolnshire oraz EMMB, francuska HAS, kanadyjskie MoH and Long-term care), spośród których 2 odnosiły się do przeszczepu wątroby, 2 do przeszczepu serca i 6 do przeszczepu nerki. 5 spośród rekomendacji finansowych było pozytywnych. W wytycznych NICE z 2004 r. zwrócono uwagę, że stosowanie MMF jest rekomendowane wyłącznie w przypadku nietolerancji inhibitorów kalcyneuryny lub w sytuacjach, gdy istnieje bardzo wysokie ryzyko nefrotoksyczności.²

The Renal Association (2011) z Wielkiej Brytanii wskazuje, że w odniesieniu do:

- leczenia indukcyjnego należy wziąć pod uwagę następujące elementy:
 - Leczenie immunosupresyjne należy rozpocząć przed lub w czasie transplantacji nerek.
 - Leczenie indukujące z zastosowaniem leków biologicznych należy stosować do wszystkich biorców przeszczepu nerki. Dla pacjentów z niskim ryzykiem immunologicznym należy włączyć antagonistę receptora interleukiny 2(IL2-RA). U biorców z wyższym ryzykiem immunologicznym można rozważyć

przeciwciała przeciwko limfocytom T (ALG – globulina antylimfocytowa, ATG- globulina antytymocytowa), alemtuzumab lub OKT3 (muromonab CD3).

- Terapia indukcyjna z zastosowaniem TDAs limfocytów T cytotoksycznych (ang. *T-cell Depleting Antibodies*, TDAs), może być również użyteczna dla pacjentów z niższym ryzykiem immunologicznym, z uwagi na możliwość uniknięcia stosowania sterydów lub inhibitorów kalcyneuryny.

- Indukcja immunosupresji

Sugeruje się, by stosowanie inhibitorów kalcyneuryny rozpocząć w momencie transplantacji i kontynuować do czasu potwierdzenia, że przeszczepiony organ funkcjonuje w sposób prawidłowy.

W podtrzymywaniu leczenia immunosupresyjnego zaleca się, by leczenie podtrzymujące u biorców przeszczepu nerki z niskim lub średnim ryzykiem immunologicznym składało się z immunosupresji inhibitorem kalcyneuryny i środka antyproliferacyjnego, w połączeniu z kortykosteroidami lub bez nich, u biorców nerki z niskim lub średnim ryzykiem immunologicznym. (...) Mykofenolan mofetylu (CellCept) oraz Mykofenolan sodu (Myfortic) w formie dojelitowej są równoważne względem immunosupresyjnego leczenia podtrzymującego. Terapia indukcyjna oraz niska dawka takrolimusu, MMF i kortykosteroidów zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepu, poprawia funkcjonowanie przeszczepu i przedłuża jego przeżycie (Symphony study).²

BC Transplant, 2011 Wielka Brytania wskazuje, że pochodne kwasu mykofenolowego stosowane są w połączeniu z cyklosporyną lub takrolimusem, z lub bez kortykosteroidów w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepów nerek, wątroby, serca, płuc lub wysp trzustki u biorców. Mykofenolan mofetylu znamienne redukuje ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepionej nerki. W przypadku niezgodności grup krwi pomiędzy biorcą a dawcą przeszczepu mykofenolan mofetylu może być stosowany przed przeszczepem w połączeniu z takrolimusem, w przypadku wymiany osocza oraz z rytuksymabem (przeszczep od żyjących dawców). Bezpieczeństwo i skuteczność mykofenolanu sodu i mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i sterydami po przeszczepie nerki lub serca są porównywalne przez co najmniej rok po przeszczepie pod względem wyników.²

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2009) w podtrzymującym leczeniu immunosupresyjnym zaleca kojarzenie leków o różnych mechanizmach działania w mniejszych dawkach, co zwiększa skuteczność i ogranicza toksyczność. Sugeruje się, żeby jako inhibitor kalcyneuryny (CNI) pierwszego wyboru stosować takrolimus, a jako lek antyproliferacyjny – mykofenolan [...]. Stosowanie mykofenolanu mofetylu, w porównaniu z azatiopryną, wiąże się z mniejszym ryzykiem ostrego odrzucania i w niektórych przypadkach poprawia długoterminową przeżywalność przeszczepu [...] Sugeruje się, że u chorych z epizodem odrzucania przeszczepu należy rozpocząć leczenie prednizonem (jeśli nie przyjmują już steroidów) i/lub mykofenolanem (jeśli nie przyjmują żadnych leków antyproliferacyjnych). Nie ma dowodów na występowanie cukrzycy rozwijającej się po transplantacji (NODAT) w wyniku leczenia MMF. Nie rekomenduje się stosowania MMF u kobiet planujących ciążę.²

The International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT, 2010, USA) rekomenduje stosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF), ewerolimusu (EVL), lub syrolimusu (SRL), jako nowoczesnych metod leczenia immunosupresyjnego. Leki te zmniejszają ryzyko wystąpienia i postępu waskulopatii w przeszczepionym sercu (CAV) według oceny ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS). W wybranych sytuacjach (odrzucenie przeszczepu, infekcje, niewydolność nerek, niedożywienie, niektóre grupy etniczne), gdzie podejrzewa się, że leczenie za pomocą mykofenolanu mofetylu (MMF) przyczynia się do zaburzeń funkcji przeszczepionego serca, pomiar poziomu MPA może być stosowany do ustalenia odpowiedniej dawki leku.

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.²

Odnosnie dzieci brak jest randomizowanych badań III fazy, na podstawie których możliwe byłoby ustalenie wytycznych postępowania. Mimo długoterminowego leczenia dzieci CNI, wyniki badań u dorosłych wskazują na lepsze wyniki leczenia wspomagającego (szczególnie MMF) co spowodowało, że najczęściej stosowanym schematem jest CNI+MMF. W przypadku gdy terapia z zastosowaniem MMF została zaprzestana z uwagi na występujące działania niepożądane,

brak wystarczających danych wskazujących czy lek ten powinien być zastąpiony na AZA lub inhibitor mTOR. Jeśli pacjent doświadczył kolejnego odrzucenia, lub ryzyko immunologiczne jest zbyt wysokie uzasadniona jest zmiana leku. Doświadczenia z wykorzystaniem inhibitorów mTOR u dzieci po przeszczepie serca są niewielkie. Leki te stosuje się głównie, gdy pacjenci nie tolerują MMF. Zaleca się wtedy zastosowanie terapii indukcyjnej opartej na TAC z Cs i/lub inhibitorach mTOR.²

The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons (AST i ASTS, 2009) rekomendują stosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF) u pacjentów po transplantacji wątroby. Do leków stosowanych w immunosupresji po przeszczepie wątroby należą m.in. antymwtabolyty – MMF i MPA (kwas mykofenolowy). Nie są one stosowane w monoterapii ze względu na zbyt słaby potencjał immunosupresyjny, jednak stanowią jeden ze składników wielu schematów. Ich stosowanie przerywa się zwykle w ciągu roku od przeszczepu. Istnieją jednak dowody, że wydłużenie terapii tymi lekami pozwala na zmniejszenie dawki inhibitorów kalcyneuryny z uwagi na poprawę czynności nerek. Obecnie MMF oraz MPA zastępują AZA (azatiopryna) z uwagi na ryzyko żółtaczk. Głównymi działaniami niepożądanymi są supresja szpiku kostnego, zaburzenia przewodzenia pokarmowego (zapalenie błony śluzowej żołądka, nudności, bóle brzucha). Stosowanie MMF i AZA zwiększa ryzyko poronień oraz wad wrodzonych płodu.²

Canadian Cardiovascular Society Consensus. Conference update on cardiac transplantation, 2008, rekomenduje stosowanie mykofenolanu mofetylu zamiast azatiopryny w ramach immunosupresyjnego leczenia podtrzymującego po transplantacji serca. Wyniki amerykańskiego badania RCT (Kobashigawa 2006) na 343 pacjentach sugerują, że kombinacja takrolimusu i mykofenolanu mofetylu (MMF) wiąże się z większymi korzyściami dla chorych, niż połączenie takrolimusu z rapamycyną lub cyklosporyną z MMF i tym samym mniejszym ryzykiem odrzucenia przeszczepu, nadciśnienia, hiperlipidemii czy niewydolności nerek. Wyniki badania (Kobashigawa 1998 i Eisen 2005) RCT dotyczącego stosowania MMF u chorych po transplantacji serca potwierdziły doniesienia o korzyściach wynikających z zastosowania niniejszego preparatu, które utrzymują się do 3 lat po przeszczepie: zmniejszenie ryzyka odrzucenia przeszczepionego serca, spadek śmiertelności o 36% oraz mniejsza częstotliwość choroby tętnic wieńcowych przeszczepionego serca.²

European Association of Urology (EAU, 2009) podkreśla, że zastosowanie mykofenolanu mofetylu oraz mykofenolanu sodu jest obecnie standardem w leczeniu immunosupresyjnym. MMF w połączeniu z cyklosporyną stosowany jest w dawce 1g dwa razy dziennie. Dawkę tę zmniejsza się o 30-50% w ciągu roku. Monitorowanie mykofenolanów nie może być rekomendowane dla wszystkich pacjentów z uwagi na brak dowodów wskazujących na korzyści w tym zakresie.

Przeszczep w okresie ciąży – leczenie mykofenolanem mofetylu, mykofenolanem sodu lub inhibitorami m-TOR (sirolimus lub everolimus) nie jest zalecane.

Połączenie takrolimusu z MMF zwiększa ryzyko wystąpienia nefropatii wywołanej zakażeniem poliomawirusem (wirusem BK).²

Francja – Prescrire – 2005 wskazuje, że stosunek ryzyka do korzyści stosowania mykofenolanu mofetylu u dzieci wydaje się być porównywalny do dorosłych pacjentów po przeszczepie nerki. Brak jest ustalonego ścisłego schematu leczenia immunosupresyjnego po transplantacji nerki. Zwykle u dorosłych pacjentów stosuje się połączenie azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu (MMF) z kombinacją glikokortykosteroidów oraz cyklosporyny lub takrolimusu. Zastąpienie azatiopryny MMF zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepu i reakcji hematologicznych. W badaniu porównującym ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepu u pacjentów w wieku 3 m-ce do 18 lat leczonych mykofenolanem, cyklosporyną i glikokortykosteroidami oraz dorosłych leczonych tym samym schematem wyniki były podobne. U dzieci 44% w grupie leczonej MMF miało przynajmniej 1 epizod w porównaniu do 59% w grupie leczonej azatiopryną (kontrola historyczna). Profil bezpieczeństwa MMF u dzieci w krótkim horyzoncie czasowym różnił się nieco w porównaniu do dorosłych. Obserwowano więcej przypadków biegunki, ciężkiej neutropenii, mniej anemii i ciężkich

infekcji. Ryzyko nowotworów nie zostało zbadane.²

Francja – Prescrire – 2001 – uznaje Mykofenolan mofetylu za „możliwe, że pomocny”. W schemacie trójlekowym w porównaniu do azatiopryny redukuje on o 8% liczbę pacjentów z przynajmniej jednym

odrzućciem przeszczepu (wątroby). Najprawdopodobniej ma to przełożenie na polepszenie jakości życia, redukcję liczby hospitalizacji i leczenia odrzuceń przeszczepu. Mykofenolan mofetylu nie zmniejszył liczby przypadków utraty przeszczepu i nie wpłynął na zmianę wskaźnika przeżycia całkowitego.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2006) rekomenduje mykofenolan mofetylu, jako opcję w ramach leczenia immunosupresyjnego dzieci i pacjentów do 18 roku życia po przeszczepie nerki, gdy udowodniono nietolerancję inhibitorów kalcyneuryny lub neurotoksyczność, która może prowadzić do ryzyka wystąpienia zaburzeń w funkcjonowaniu przeszczepu lub jeśli istnieje wysokie ryzyko nefrotoksyczności wymagające zmniejszenia lub uniknięcia stosowania inhibitorów kalcyneuryny (do czasu zmniejszenia się tego ryzyka). Analiza ekonomiczna sugeruje, że stosowanie MMF jest mniej kosztowne i bardziej efektywne od azatiopryny w schematach opartych na cyklosporynie. Odsetki ostrego odrzucenia przeszczepu były oparte na pojedynczym nierandomizowanym badaniu porównawczym przeprowadzonym u dzieci. Oszacowano, że efektywność kosztowa MMF w porównaniu do azatiopryny w schemacie opartym na cyklosporynie wynosi około 195 000 £ za QALY.²

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2004): mykofenolan mofetylu jest rekomendowany w ramach leczenia immunosupresyjnego u dorosłych wyłącznie w przypadku nietolerancji inhibitorów kalcyneuryny, szczególnie nefrotoksyczności prowadzącej do ryzyka przewlekłego zaburzenia czynności przeszczepu lub w sytuacjach, gdy istnieje bardzo wysokie ryzyko nefrotoksyczności oraz konieczność zmniejszenia lub uniknięcia stosowania inhibitorów kalcyneuryny.²

Anglia – Hrabstwo Lincolnshire, 2011. W oparciu o rekomendację NICE 2004 zaleca stosowanie mykofenolanu mofetylu – preparat CellCept (*amber light wg traffic lights list*) w ramach leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie nerki. Leczenie zleca specjalista, a następnie może być ono kontynuowane w ramach opieki podstawowej pod nadzorem lekarza rodzinnego.²

Haute Autorité de santé (HAS, 2008). Komisja Przejrzystości rekomenduje stosowanie leku w ramach leczenia immunosupresyjnego w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w celu zapobiegania ostremu odrzuceniu narządów u biorców allogenicznym (po przeszczepie nerki, wątroby i serca). Nowe doniesienia dotyczące przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, jako że występowały głównie u pacjentów leczonych jednocześnie innymi preparatami złożonymi nie zmienia opinii Komisji o niezaprzeczalnej skuteczności wnioskowanej technologii w powyższym wskazaniu.²

W Wielkiej Brytanii – East Lancashire Health Economy Medicines Management Board (ELMMB, 2011) finansowanie CellCeptu jest rekomendowane w ramach Medicines Management Board, jako preparatu o działaniu antyproliferacyjnym i immunosupresyjnym wyłącznie zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.²

Kanadyjskie Ministry of Health and Long-Term Care, 2011 preparat CellCept (250 mg kaps., tbl. 500 mg oraz płyn doustny 200 mg/ml) rekomenduje do finansowania w ramach Telephone Request Service przez okres 5 lat we wskazaniu: inne niż allogeniczne przeszczepy organów – nerki, wątroby i serca, u pacjentów, u których leczenie cyklosporyną okazało się nieskuteczne (można stosować wraz z cyklosporyną lub zamiast niej) lub chorych wykazujących z nietolerancją i działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem cyklosporyny lub w innym wskazaniu – transplantacja komórek macierzystych. CellCept jest na liście refundowanej jako tzw. *Limited Use* (LU) stosowany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczną nerkę, serce lub wątrobę. Jako tzw. *General Benefit* jest dostępny preparat Myfortic (mykofenolan sodu).²

Według podmiotu odpowiedzialnego preparat CellCept jest refundowany w następujących krajach:

- Refundacja szpitalna i apteczna: Austria, Belgia, Czechy, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Rumunia, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry;

- Refundacja szpitalna: Bułgaria, Dania, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Wielka Brytania, Włochy;
- Refundacja apteczna: Estonia, Litwa.²

Z danych zidentyfikowanych przez analityków Agencji wynika, że mykofenolan mofetylu jest rekomendowany do finansowania ze środków publicznych w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki w Wielkiej Brytanii, Francji i Kanadzie natomiast w profilaktyce odrzucenia przeszczepu serca oraz wątroby we Francji i Kanadzie.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 marca 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-232/GB/10) uzupełnione pismami z dnia 17 czerwca 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-281/GB/10), z dnia 25 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-455/GB/11), oraz z dnia 12 września 2011 r. (MZ-PL-460-12508-5/GB/11) oraz z dnia 23 września 2011 (znak pisma: MZ-PL-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 ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną mofetili mycophenolas (m.in. CellCept)”, 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 101/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną mofetili mycophenolas (m.in. CellCept®)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 101/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną mofetili mycophenolas (m.in. CellCept®)”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-353. Profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu (CellCept®). Skrócona analiza efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.