



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 104/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r.
w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia
gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu
u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep
nerki, przy wykorzystaniu produktu leczniczego
acidum mycophenolicum (Myfortic®)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla mykofenolanów.

Uzasadnienie

Myforyic (mykofenolan sodu, MPS) powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu immunosupresyjnym po transplantacji nerki. Stanowi lek pierwszego wyboru według wytycznych KDIGO 2009¹⁸, jest stosowany u około 20% biorców w celu redukcji częstości ostrego odrzucenia i utraty przeszczepu, nie jest nefrotoksyczny ani hepatotoksyczny, nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego i nie powoduje zaburzeń metabolicznych. Dodatkowo mykofenolan sodu w porównaniu do mofetili mycophenolas (MMF) wywołuje mniej działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29.03.2010 (znak pisma: MZ-PL-460-8365-232/GB/10) oraz raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTM-OT-0352 „Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)”¹. W związku z brakiem analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na przeprowadzenie skróconej oceny na podstawie analiz efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Przeszczepienie narządu jest złożonym, wieloetapowym procesem, którego powodzenie zależy zarówno od prawidłowego wykonania operacji, jak i stosowania optymalnego schematu leczenia immunosupresyjnego.¹

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.¹

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. Wśród objawów wymienia się wzrost kreatyninemia o >10-25% w ciągu 1-2 dni, któremu może towarzyszyć zmniejszenie diurezy, ból w okolicy przeszczepu, stan podgorączkowy, wzrost ciśnienia tętniczego. W celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej biorcy na przeszczep stosuje się leki immunosupresyjne. Leki 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 za pomocą kilku leków o różnych mechanizmach działania, w możliwie najniższych dawkach terapeutycznych.^{1,2}

W Polsce do końca 2004 roku wykonano 10 897 przeszczepów nerki. Obecnie przeprowadza się roczne około 1000 zabiegów transplantacji nerki.¹

Obecna standardowa terapia

Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki obejmuje 3 leki immunosupresyjne (o różnym mechanizmie działania) w połączeniu z, lub bez leczenia indukcyjnego. Najczęściej jest to: inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna A [CsA] lub takrolimus [TAC]) + lek hamujący proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu [MMF] lub mykofenolan sodu [MPS]) + glikokortykosteroid (GS). Azatiopryna (AZA) stosowana jako lek antyproliferacyjny obecnie została zastąpiona w schematach immunosupresji przez MMF/MPS. Zamiast MMF/MPS w schemacie immunosupresji mogą być stosowane inhibitory sygnału proliferacji (inhibitory mTOR) – syrolimus (SRL) lub everolimus (EVERL). Syrolimus stosowany jest przede wszystkim u biorców z nowotworem przebyłym lub de novo. Możliwe jest także kojarzenie MMF/MPS z inhibitorami mTOR + glikokortykosteroid.¹

W późniejszym okresie po transplantacji dokonywane są modyfikacje leczenia immunosupresyjnego (indywidualizacja) w zależności od czynności przeszczepu i występujących powikłań u biorcy. U części pacjentów odstawiany jest jeden z leków (wówczas pacjent otrzymuje schemat dwulekowy) lub dokonuje się zamiany leczenia. Bardzo rzadko, w pojedynczych przypadkach stosuje się monoterapię.¹

Opis świadczenia

Myfortic (mykofenolan sodu, lek immunosupresyjny, ATC kod L04AA06), jest solą kwasu mykofenolowego – 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 silniej działa cytostatycznie na limfocyty niż na inne komórki. Ostatecznym wynikiem jego działania jest zahamowanie proliferacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.^{1,4}

Myfortic ma postać powlekanych tabletek dojelitowych. Każda zawiera 180 mg mykofenolanu sodu. Podawanie leku powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza transplantologa. U pacjentów po przeszczepieniu de novo, podawanie dojelitowe produktu leczniczego Myfortic należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Zalecana dawka wynosi 720 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1 440 mg). Taka dawka mykofenolanu sodu w zakresie zawartości kwasu mykofenolowego (MPA) odpowiada 1 g mykofenolanu mofetylu podawanego dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).^{1,4}

Myfortic jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki.¹

Preparat Myfortic® (mykofenolan sodu) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, znajduje się na wykazie leków refundowanych ze względu na: „stan po przeszczepieniu narządów unaczynionych bądź szpiku”, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej.¹

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizę kliniczną, której celem była ocena efektywności klinicznej mykofenolanu sodu w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną, w profilaktyce ostrego

odrzućenia allogenicznego przeszczepu nerki u dorosłych pacjentów. Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych.^{1,5}

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 ostremu odrzucaniu (terapia dwulekowa) przeszczepu nerki w czasie pierwszych 6 miesięcy, można przedstawić następująco: TAC > CsA > SRL = EVERL = MMF/MPS > AZA (nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą).¹

MPS vs MMF

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z cyklosporyną (CsA) i glikokortykosteroidami (GS), w grupie przyjmującej MPA (+CsA+GS+PL), w porównaniu do grupy przyjmującej MMF (+CsA+GS+PL), w badaniach RCT (*Salvadori 2001*⁶, *Salvadori 2004*⁷, *Budde 2005*⁸), nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przypadku punktów końcowych: niepowodzenie terapii, potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu, utrata przeszczepu, zgon, utrata przeszczepu lub zgon, potwierdzone biopsją przewlekłe odrzucenie przeszczepu.

MPS vs AZA (porównanie pośrednie)

W porównaniu pośrednim (*Kreown 1996*⁹, *Remuzzi 2004*¹⁰, *Sadek 2002*¹¹, *Sollinger 1995*¹²), w grupie przyjmującej MPS (+CsA+GS), w porównaniu do grupy przyjmującej AZA (+CsA+GS), wykazano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów, u których w ciągu 6 miesięcy wystąpiły następujące punkty końcowe: niepowodzenie terapii, potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w przypadku punktów końcowych: potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu w stopniu I/II/III, utrata przeszczepu, zgon w ciągu 6 miesięcy oraz niepowodzenie terapii, potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu, utrata przeszczepu lub zgon w ciągu 12 miesięcy.

Według przeglądów systematycznych (*Newbold 2009*¹³ i *Manitpisitkul 2011*¹⁴) badania kliniczne obejmujące pacjentów po przeszczepieniu nerki, wykazały terapeutyczną równowagę MPS i MMF zarówno przy stosowaniu w momencie transplantacji, jak i przy późniejszej zmianie immunosupresji z MMF na MPS ze względu na wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych, z czego pozytywne są: Polska PTT 2010, europejska EAU 2009, brytyjska Renal Association 2011 i BC Transplant 2011, amerykańska KDIGO 2009. Francuska rekomendacja Prescrire 2005 sygnowana jest jako „nic nowego” - zwrócono uwagę na brak różnic w skuteczności między mykofenolanem sodu (MPS) a mykofenolanem mofetilu (MMF). Negatywna rekomendacja brytyjska NICE 2006 dotyczy stosowania mykofenolanu sodu u dzieci i młodzieży.¹

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) związane ze stosowaniem produktu Myfortic to leukopenia, biegunka, zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze. Podobnie wskazują wyniki badań obserwacyjnych i RCT włączonych do analizy producenta.

Wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego w analizie producenta, nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą MPS (+CsA+GS), a grupą przyjmującą AZA (+CsA+GS), natomiast w przypadku bezpośredniego porównania MPS (+CsA+GS) z MMF (+CsA+GS), zaobserwowano statystycznie istotne rzadsze występowanie „ciężkiej postaci zapalenia płuc” na korzyść pacjentów leczonych MPS.

Według przeglądu systematycznego Manitpisitkul 2011¹⁴ należy zwrócić uwagę, że MPS został wprowadzony w celu zmniejszenia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, częstych u pacjentów przyjmujących MMF, jednakże dane na ten temat są niejednoznaczne. Prospektywne badania RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic pod tym względem między MPS a MMF (*Salvadori 2004*⁷, *Budde 2003*⁸). Niemniej jednak badania dotyczące zmiany leczenia z MMF do MPS

wskazują na istotną statystycznie poprawę pod względem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego zgłaszanych przez pacjentów (*Chan 2006¹⁵, Bolin 2007¹⁶, Shehata 2009¹⁷*).

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Agencja nie otrzymała analizy ekonomicznej ani analizy wpływu na budżet. Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na przeprowadzenie skróconej oceny na podstawie analiz efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.

Wszystkie odnalezione rekomendacje finansowe są pozytywne: walijska AWMSG 2006, szkocka SMC 2004, francuska HAS 2009 i kanadyjska CCOHTA 2005. W rekomendacji walijskiej ograniczono stosowanie MPS do populacji z nietolerancją MMF¹.

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

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)”. nr: AOTM-OT-0352 Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, grudzień 2011
2. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010
3. Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkowicz Z., Durlik M. Niewydolność nerek w: Choroby wewnętrzne, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Myfortic
5. Kuter I., Miernik K. Analiza efektywności klinicznej mykofenolanu sodu (Myfortic) w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce ostrego odrzucenia allogenicznego przeszczepu nerki u dorosłych pacjentów. Instytut Arcana. Kraków 2011
6. Salvadori M. Therapeutic equivalence of mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2001; 33 (7): 3245-3247.
7. Salvadori M. et al., Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004; 4 (2): 231-236.
8. Budde K, Knoll J. "Safety and efficacy after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium: results of a 1-year extension study" *Transplant Proc.* 2005 Mar;37(2):912-5
9. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1996; 61: 1029. (publikacja przedstawiająca badanie Keown 1996)
10. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): A randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 503.
11. Sadek S, Medina J, Arias M, et al. Short-term combination of mycophenolate mofetil with cyclosporine as a therapeutic option for renal transplant recipients: A prospective, multicenter, randomized study. *Transplantation* 2002; 74: 511.
12. The US Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection of primary cadaveric kidney transplants: Status of the MYC1866 study at 1 year. The U.S. Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplant Proc* 1997; 29: 348. (publikacja do badania Sollinger 1995)
13. Newbold N et al. Review of Enteric-coated Mycophenolate Sodium for Renal Transplant Immunosuppression. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1 927-933.
14. Manitpisitkul W et al. Mycophenolic acid agents: is enteric coating the answer? *Transplant Research and Risk Management* 2011;3 45-53
15. Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambühl P, Schiavelli R. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation.* 2006;81(9): 1290-1297.
16. Bolin P, Tanriover B, Zibari GB, et al. Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Transplantation.* 2007;84(11):1443-1451.
17. Shehata M, Bhandari S, Venkat-Raman G, et al. Effect of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium on maximum tolerated dose and gastrointestinal symptoms following kidney transplantation. *Transpl Int.* 2009;22(8):821-830.
18. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009. Clinical Practice Guideline for the care of kidney transplant recipients Initial Maintenance Immunosuppressive Medications, *American Journal of Transplantation*, Suppl. 3, vol. 9, 2009, 1-168. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/TxpGL_publVersion.pdf